

Infección invasora por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos en enfermos con trasplante de órgano sólido

Miguel Montejo

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

El trasplante de órgano sólido (TOS), constituye en la actualidad una opción terapéutica en muchas enfermedades humanas. En las dos últimas décadas, tanto la calidad de vida como la supervivencia después del trasplante, han mejorado de forma considerable, como resultado de los avances experimentados en las técnicas quirúrgicas, tratamiento inmunosupresor y de las complicaciones médicas. Sin embargo, las complicaciones infecciosas y el rechazo continúan siendo causas importantes de la morbilidad y mortalidad de estos enfermos. A pesar de que la incidencia de infecciones fúngicas es menor que las causadas por bacterias y virus, se asocian con una alta mortalidad. Para explicar este hecho, se han considerado diversas razones que incluyen: a) la dificultad de un diagnóstico precoz, b) falta de un tratamiento eficaz en infecciones producidas por *Aspergillus* spp., c) toxicidad e interacción de algunos antifúngicos con drogas inmunosupresoras como tacrolimus y ciclosporina, d) los escasos datos de que disponemos sobre la efectividad de la profilaxis antifúngica y e) la disminución de la inmunosupresión puede acarrear la pérdida del injerto.

Incidencia, epidemiología, factores de riesgo y pronóstico de las infecciones fúngicas en el trasplante de órgano sólido

Debido a la dificultad en establecer en algunos enfermos el diagnóstico exacto, la incidencia y mortalidad asociada con las infecciones fúngicas en TOS no está bien definida. En receptores de trasplante renal, la incidencia de infección fúngica oscila entre el 0-20%, hepático 4-42%, páncreas asociado o no con renal 6-38%, corazón-pulmón 10-35% e intestino delgado 33-53% [1]. Las especies fúngicas y el tipo de infección difieren del órgano trasplantado y zona geográfica. *Candida* spp. (principalmente) y *Aspergillus* spp. causan más del 80% de todas las infecciones fúngicas en estos enfermos.

Otros patógenos son: *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*, Mucorales, hongos dimórficos de carácter regional y *Penicillium*. Hongos más raros, que en los últimos años se están recogiendo como causantes de infecciones en receptores de trasplante han sido: *Fusarium oxysporum*, *Acremonium falciforme*, *Alternaria* o *Bipolaris* spp. *Sporothrix schenckii*, *Pseudallescheria boydii* y su forma asexual (*Scedosporium apiospermum*), *Scedosporium prolificans* y *Kluyveromyces fragilis* [2].

Los factores predisponentes para sufrir infección fúngica van a estar relacionados con la enfermedad de base, procedimientos quirúrgicos, régimen de inmunosupresión, presencia de otros tipos de infección, exposición epidemiológica y eficacia de la profilaxis antifúngica [3].

La mortalidad es elevada y oscila entre 23-71% en los enfermos con candidiasis, 0-60% en casos de criptocosis y 20-100% en aspergilosis [1].

Infección invasora por *Aspergillus* spp.

La incidencia de Aspergilosis invasora por *Aspergillus* spp. se sitúa aproximadamente en el 0,7% en receptores de trasplante renal, 1,3% en páncreas, 1,7% en hígado, 6,2% cardiaco y 8,4% en el pulmonar [4]. La mortalidad es superior al 75% en los casos de enfermedad pulmonar invasora y se aproxima al 100% en los enfermos con enfermedad diseminada y afectación del sistema nervioso central [1].

Respecto al tiempo de presentación, a partir de la segunda semana postrasplante podemos encontrar ya, aspergilosis invasora en los enfermos con TOS, ocurriendo en el 75% de los casos en los tres primeros meses tras la cirugía. En trasplantados de corazón, el pico de mayor incidencia es el primer mes postrasplante, sin embargo en receptores de trasplante pulmonar no es raro se presente después de tres meses de la cirugía [3].

Aspergillus fumigatus y *Aspergillus flavus* son responsables del 90% de las infecciones, aunque se han descrito infecciones causadas por *Aspergillus terreus* y *Aspergillus niger* [3].

La aspergilosis invasora es una infección nosocomial, que se produce por la inhalación de esporas, si bien heridas o catéteres infectados, pueden ser puerta de entrada y llevar a una aspergilosis invasora. Por otra parte, es bien conocida la presentación de brotes asociados a obras de construcción o sistemas de ventilación contaminados. En los receptores de trasplante hepático, la neutropenia, retrasplante, fallo renal, mala función del injerto, aumento de la inmunosupresión e infección por citomegalovirus son factores de riesgo para presentar infección por *Aspergillus* spp. En el trasplantado pulmonar, a estos factores se suman, el trasplante pulmonar único y la colonización causada por episodios repetidos de rechazo [4,5].

Dirección para correspondencia:
Dr. Miguel Montejo
Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital de Cruces, Barakaldo
Vizcaya, España
Tel.: +34 94 600 6000; X: 2330
Fax: +34 94 499 2654
E-mail: m.montejo@euskalnet.net

©2002 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 Euros

Manifestaciones clínicas de la aspergilosis invasora

Aspergillus spp. puede producir diversos síndromes clínicos que incluyen cuadros de hipersensibilidad, infección local o aspergilosis invasora. En los enfermos con TOS, al igual que sucede con otros inmunodeprimidos, la aspergilosis invasora es la forma más frecuente pudiendo causar bronconeumonía hemorrágica, infección pulmonar con abscesos únicos o múltiples e invasión de las arterias pulmonares con producción de infarto distal o hemorragia. Clínicamente, los pacientes suelen referir tos seca, disnea y dolor pleurítico. La fiebre no siempre está presente y no es raro que el enfermo presente hemoptisis. Los hallazgos en la radiografía de tórax varían desde la presencia de nódulos pulmonares, a infiltrado intersticial o alveolar, cavitación o imagen sugestiva de infarto pulmonar. La tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución es más sensible y puede mostrar signos patológicos hasta cinco días antes que la radiología convencional. La presencia del signo del "halo" es sugestivo pero no patognomónico de aspergilosis, sin olvidar que este signo es más frecuente en los enfermos trasplantados de medula ósea [1,6-8].

Los receptores de trasplante pulmonar pueden desarrollar en la anastomosis de la vía aérea, una traqueo-bronquitis ulcerosa o pseudomembranosa, por *Aspergillus* spp. Esta entidad tiene mejor pronóstico que otras formas de aspergilosis pulmonar y su mortalidad es alrededor del 30% [9].

La sinusitis paranasal es otra forma de aspergilosis invasora, puede ser puerta de entrada con posterior diseminación. En este caso, los enfermos suelen referir cefalea, dolor facial y alteraciones visuales.

Con frecuencia la enfermedad se disemina, pudiendo afectar a cerebro, hígado, bazo, riñón, vasos sanguíneos, corazón, ojo, tubo digestivo, huesos y articulaciones [1,6]. La presencia de abscesos cerebrales en enfermos con TOS, es poco frecuente (alrededor del 0,6%), sin embargo en el 78% de las veces, son causados por *Aspergillus* y pueden ser únicos o múltiples con infarto o hemorragia subcortical [10].

Diagnóstico de la aspergilosis invasora

El diagnóstico de aspergilosis invasora es en la mayoría de los casos difícil y con frecuencia tardío. Es bien sabido que los hemocultivos son invariablemente negativos. Así mismo, la colonización del tracto respiratorio y de las heridas no es infrecuente. Aproximadamente el 10% de los trasplantados de pulmón desarrollan infección significativa por *Aspergillus* y otro 10% va presentar colonización. *Aspergillus* se cultiva en esputo entre el 8-34%, y en el 45-62% en muestras obtenidas tras lavado broncoalveolar (LBA) de los enfermos con aspergilosis pulmonar invasora. Por tanto, un porcentaje no desdeñable de enfermos con aspergilosis invasora tiene cultivos negativos tras realizar LBA. El aislamiento de *Aspergillus* en secreciones respiratorias o muestras tras LBA en enfermos con TOS con infiltrado pulmonar es altamente sugestivo de enfermedad invasora. El diagnóstico definitivo se obtiene por la biopsia y cultivo del tejido [1,4,11].

Los cultivos de vigilancia en estos enfermos, no han demostrado hasta la fecha su valor, si bien continúa siendo tema de controversia.

En la actualidad se encuentran en investigación una serie de métodos que no son de cultivo, para el diagnóstico de la aspergilosis invasora (Tabla 1). El desarrollo en

los próximos años de alguna de estas pruebas, posiblemente nos permita realizar un diagnóstico y un tratamiento temprano y así mismo tomar decisiones sobre el tratamiento antifúngico anticipado [1].

Tabla 1. Métodos de diagnóstico no de cultivo, en investigación.

| Diana antigénica, bioquímica o molecular | Método de diagnóstico |
|--|---|
| <i>Componentes de la pared celular</i> | |
| Galactomananos | Aglutinación de partículas de látex ELISA RIA |
| 1-3-β-glucanos | Ensayo con lisado de amebocitos |
| Quitina | Espectrofotometría |
| <i>Metabolitos</i> | |
| D-manitol | GLC/FID Espectroscopía/GLC |
| <i>Secuencias del genoma</i> | |
| C-14-α demetilasa del lanosterol | |
| Genes ARN ribosómico | PCR |
| Proteasa alcalina | |

RIA: radioinmunoensayo; ELISA: ensayo-inmuno-adsorción; GLC: cromatografía gas líquida; FID: detector ionización por llama; PCR: reacción en cadena de la polimerasa. Bowden RA, Ljungman P, Paya CV. Transplant Infections 1998.

Tratamiento de la aspergilosis invasora

El tratamiento estándar de la aspergilosis invasora es la anfotericina B desoxicolato (anfotericina convencional). La dosis mínima de este fármaco, que se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la aspergilosis invasora es de 1-1,5 mg/kg/24h por vía intravenosa. Dicho tratamiento es bastante tóxico y, además, pocas veces es efectivo, con una mortalidad que oscila entre el 60-100% de los casos de aspergilosis invasora pulmonar [1,5,6,12]. Esta toxicidad de la anfotericina B convencional es el motivo que limita en muchos casos la administración del fármaco a dosis adecuadas durante un tiempo suficiente para que el tratamiento sea eficaz.

Con el fin de disminuir la toxicidad de la anfotericina B convencional, se han desarrollado diversas modificaciones de la molécula o de su forma de administración para aumentar el margen terapéutico del fármaco. Dichas modificaciones no afectan a la molécula si no a su forma de presentación y en ellas se combina la anfotericina B con diferentes sustancias lipídicas, y que dan lugar a compuestos integrados de diferentes características físico-químicas.

Amphocil es una dispersión coloidal de un complejo estable de anfotericina B con colesteryl sulfato en una proporción 1:1. Esta presentación tiene una concentración máxima sérica menor que la de anfotericina B desoxicolato, pero su vida media es más prolongada, el área bajo la curva que presentan ambos es similar [13]. La dosis recomendada es 3-4 mg/kg/día vía intravenosa.

Ambisome es una formulación de anfotericina B que resulta de la mezcla de fosfolípidos, colesterol y anfotericina en una proporción definida. Esta asociación da como resultado mayores concentraciones en suero que las obtenidas con anfotericina B convencional [13]. La dosis recomendada es 3-5 mg/kg/día intravenosa.

Abelcet es una formulación que incluye anfotericina B y fosfolípidos, dando como resultado un complejo lipídico. La dosis recomendada es 5 mg/kg/día intravenoso [13].

Ambisome es la formulación lipídica comercial de mayor uso en nuestro medio. Cuando se ha comparado con la anfotericina B convencional, Ambisome ha demostrado tener una actividad *in vitro* frente a *Aspergillus* y una eficacia clínica cuando menos similar, con un perfil de seguridad claramente mejor. La seguridad se ha comprobado con Ambisome, incluso cuando se ha utilizado simultáneamente con otros fármacos nefrotóxicos como ciclosporina o tacrólimus, de uso obligado en los enfermos con TOS [14].

La duración del tratamiento con anfotericina B no está establecido, algunos autores aconsejan mantener hasta seis semanas. En el tratamiento de la aspergilosis invasora, al igual que ante otro tipo de infección, se debe reducir la dosis de inmunosupresión.

Itraconazol es el único azol disponible comercialmente con una aceptable actividad *in vitro* frente a *Aspergillus*. Sin embargo, la ausencia en la actualidad de una preparación endovenosa (posiblemente en breve, dispongamos de ella), variabilidad de su absorción, necesidad de monitorizar sus niveles séricos e interacciones con otros fármacos, hace que se considere un fármaco de segunda línea en el tratamiento de la aspergilosis. De otra parte, de la experiencia recogida en la literatura, no parece que su eficacia sea superior a la de la anfotericina convencional [6,15]. Itraconazol se ha utilizado con éxito como tratamiento de mantenimiento tras respuesta clínica con anfotericina B. Con itraconazol en suspensión, no disponemos de datos en aspergilosis invasora en humanos, aunque ha sido utilizada con éxito en modelos experimentales en animales.

Con el fin de mejorar la tasa de curación de la aspergilosis invasora, algunos autores han asociado la administración de antifúngicos con antibióticos (preferentemente rifampicina, macrólidos o tetraciclinas) o con citoquinas. Los datos recogidos hasta la actualidad respecto a antibióticos, se basan en estudios *in vitro*, por lo será necesario esperar resultados en modelos animales [16]. La asociación de antifúngicos con citoquinas, podría aumentar la eficacia de los fármacos antifúngicos en el tratamiento de la aspergilosis invasora.

El empleo en combinación de antifúngicos y factores hemopoyéticos (G-CSF y GM-CSF), ha demostrado en estudios *in vitro* que aumenta la actividad microbicida de los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos [17].

En algunas situaciones, además del tratamiento antifúngico, puede estar indicado asociar tratamiento quirúrgico. Así, en presencia de lesiones pulmonares próximas a vasos sanguíneos y con riesgo de hemoptisis masiva, drenaje por estereotaxia o abierto de abscesos en el sistema nervioso central y en enfermos con sinusitis [6].

En un futuro próximo vamos a disponer de nuevos antifúngicos (voriconazol, equinocandinas, pneumocandinas), con actividad *in vitro* frente a *Aspergillus* y que en la actualidad se hayan en ensayos clínicos en fase avanzada.

Prevención de la aspergilosis invasora

La prevención de las infecciones debe ser una prioridad en el tratamiento de todo enfermo trasplantado. Es importante identificar los factores de riesgo para presentar infección fúngica en cada tipo de TOS e identificar y monitorizar a aquellos enfermos de riesgo. Podemos clasificar las medidas profilácticas en aquellas que pretenden disminuir la adquisición del patógeno mediante métodos de barrera y las que se basan en la administración de antifúngicos. Entre las primeras destaca la *reducción de la exposición ambiental*. En TOS las medidas de aislamiento no han sido tan estudiadas y establecidas como en el tras-

plante de medula ósea, donde el aislamiento, unido a la instalación de flujo laminar ha disminuido la tasa de infecciones graves, sobre todo aspergilosis. Así mismo, el uso de sistemas de filtro de aire (HEPA), ha contribuido en alguna serie de trasplantados renales a disminuir la tasa tanto de aspergilosis invasora como colonización por *Aspergillus*. Sin embargo, se ha demostrado que aplicando solamente estas medidas como única práctica preventiva en TOS es insuficiente. Se aconseja mantener las habitaciones de los enfermos susceptibles, libres de plantas y flores y tratar de aislar, el máximo posible, los ambientes en construcción y en obras, para prevenir la exposición masiva a esporas. Ciertos alimentos (cereales, nueces, especias) deben así mismo evitarse [1,18].

Respecto a la *profilaxis con fármacos antifúngicos*, es una cuestión que en la actualidad no está definida, los estudios realizados en TOS son escasos y no comparativos. Hoy se recomienda no realizar profilaxis universal, y si hacer a los enfermos de alto riesgo, durante el tiempo que dure dicho riesgo. En receptores de trasplante hepático con alto riesgo de infección (mala función del injerto, principalmente fallo primario del injerto, hepatitis fulminante pretrasplante, retrasplante, diálisis), algunos autores aconsejan administrar anfotericina B liposomal durante cuatro semanas. Esta misma autora [14], en trasplantados pulmonares con alto riesgo (cultivos de vía aérea positivos para *Aspergillus*, principalmente enfermos con rechazo, aumento de inmunosupresión, infección CMV y bronquiolitis obliterante) recomienda la administración de itraconazol en solución oral asociado o no con anfotericina B en aerosol durante 4-6 meses. En trasplantados pulmonares, con la administración de 6 mg/8 h de anfotericina B nebulizada durante los cuatro primeros meses postrasplante y siempre que el enfermo precise ingreso hospitalario, se ha logrado disminuir la incidencia de aspergilosis, y por otra parte, el uso en este grupo de enfermos de anfotericina B liposomal en aerosol durante varias semanas ha demostrado una eficacia todavía mayor. En los enfermos con trasplante pulmonar colonizados por *Aspergillus*, la administración durante un tiempo prolongado de itraconazol, ha demostrado ser eficaz [18,19].

Otros hongos filamentosos

No nos vamos a referir a los hongos dimorfos de carácter regional, como *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides* y *Blastomyces*. Nos referiremos a agentes de distribución mundial, conocidos como agentes causales de micosis superficiales y que en los últimos años se han comenzado a relacionar con infecciones invasoras. Dado el enorme número de ellos, vamos a comentar los más comunes y que tienen una mayor importancia clínica. Se dividen en hongos dematiáceos u oscuros y hongos claros o hialohifomicetos.

Dentro de los hongos dematiáceos, los microorganismos del género *Alternaria* pueden producir infección de piel, tejidos blandos, osteomielitis, sinusitis, nódulos pulmonares y peritonitis en enfermos trasplantados, hematológicos o con sida. El tratamiento consiste en la administración de anfotericina B o azoles y cirugía en los casos con infección local.

En el apartado de las infecciones causadas por hongos claros, los hongos del género *Fusarium*, principalmente se han relacionado con procesos hematológicos, sin embargo, existe casos en la literatura afectando a TOS. Clínicamente, la fusariosis diseminada se diferencia de la aspergilosis en que con mucha frecuencia produce lesiones cutáneas y por la presencia del hongo en la sangre. Su sensibilidad a anfotericina B y azoles es variable [2].

Pseudallescheria boydii y su forma asexual *Scedosporium apiospermum* han sido descritos como responsables de abscesos del sistema nervioso central y cutáneos en enfermos con TOS [20]. Es resistente a anfotericina B y puede ser una indicación clara de tratamiento de los futuros antifúngicos.

Recientemente, se han descrito infecciones invasivas por *Scedosporium prolificans* (*Scedosporium infla-*

tum) en pacientes trasplantados. Igual que *Fusarium*, la invasión cutánea es frecuente. *In vitro* *Scedosporium* es resistente a anfotericina, ketoconazol y miconazol y la mayoría de los aislamientos son resistentes también a fluconazol e itraconazol.

Bibliografía

1. Tollemar JG. Fungal Infections in solid organ transplant recipients. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV (Eds.) Transplant infections. Philadelphia & New York, Lippincott-Raven, 1998: 339-350.
2. Bouza E. Nuevos aspectos de la infección causada por *Aspergillus* y *Mucor* y otros hongos filamentosos en el paciente inmunodeprimido. Rev Clin Esp 1995;195:15-25.
3. Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 1993;16:677-688.
4. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. Medicine (Baltimore) 1999;78:123-138.
5. Singh N, Arnou PM, Bonham A, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. Transplantation 1997;64:716-720.
6. Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998;26:781-805.
7. Young RC, Bennet JE, Vogel CL, Carbone PP, De Vita VT. Aspergillosis: The spectrum of the disease in 98 patients. Medicine (Baltimore) 1970;49:147-173.
8. Paterson DL, Singh N, Gayowski T, Marino IR. Pulmonary nodules in liver transplant recipients. Medicine (Baltimore) 1998;77:50-58.
9. Westney GE, Kesten S, De Hoyos A, Chaparro C, Winton T, Maurer JR. *Aspergillus* infection in single and double lung transplant recipients. Transplantation 1996;61:915-919.
10. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. In: Cunha BA (Eds.) Infections in the compromised host. Infect Dis Clin North Am, Philadelphia, Saunders Co, 2000: 521-549.
11. Guillemain R, Lavarde V, Amrein C, Chevalier P, Guinvarch A, Glotz D. Invasive aspergillosis after transplantation. Transplant Proc 1995;27:1307-1309.
12. Grossi P, Farina C, Focchi R, Dalla Gasperina D. Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1963 thoracic organ transplant recipients: a multicenter retrospective study. Transplantation 2000;70:112-116.
13. Leenders AC, De Marie S. The use of lipid formulations of amphotericin B for systemic fungal infections. Leukemia 1996;10:1570-1575.
14. Ringden O, Andstrom E, Resenberg M, Svahn BM, Tollemar J. Safety of liposomal amphotericin B (Ambisome) in 187 transplant recipients treated with cyclosporin. Bone Marrow Transplant 1994;14 (Suppl 5): S10-S14.
15. Grant SM, Clissold SP. Itraconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycosis. Drugs 1989;37:310-344.
16. Kwan CN, Medoff G, Kobayashi GS, et al. Potentiation of the antifungal effects antibiotics by amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 1972; 2:61-65.
17. Yamamoto Y, Uchida K, Klein TW, et al. Immunomodulators and fungal infections: use of antifungal drugs in combination with GCSF. In: Freidman H, Klein TW, Yamaguchi H (Eds.) Microbial infections: Role of histological response modifiers. New York, Plenum Press, 1992: 231-241.
18. Muñoz P, Bouza E. Prevención y tratamiento de las infecciones fúngicas en receptores de trasplante de órgano sólido. Rev Clin Esp 1995;195:38-48.
19. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: Seeking clarity amidst controversy. Clin Infect Dis 2000;31:545-553.
20. Montejo M, Muñoz ML, Zárraga S, et al. Infection for *Scedosporium apiospermum* in renal transplant recipients: A report of two cases and literature review of central nervous system and cutaneous infection by *Pseudallescheria boydii* / *Scedosporium apiospermum*. Mycoses (en prensa).