



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ASPERGILOSIS INVASIVA EN PACIENTE CON
LEUCEMIA: REPORTE DE CASO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. ALFONSO HERIBERTO HOYOS APODACA

TUTOR:

DRA. VALERIA GÓMEZ TOSCANO.



Ciudad de México,

2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

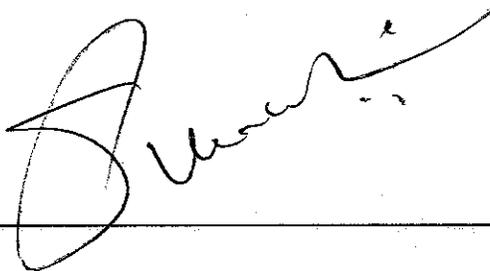
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASPERGILOSIS INVASIVA EN PACIENTE CON LEUCEMIA:

REPORTE DE CASO



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. VALERIA GÓMEZ TOSCANO.
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| Introducción | 1 |
| Antecedentes | 2 |
| Planteamiento del problema | 8 |
| Justificación | 9 |
| Objetivos general y específico | 9 |
| Caso clínico | 10 |
| Discusión y conclusiones | 13 |
| Referencias bibliográficas | 16 |

INTRODUCCION

La aspergilosis invasiva es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Esta infección es causada por *Aspergillus*, que es el agente etiológico responsable no sólo para la aspergilosis invasiva, sino también una variedad de no invasiva. Estos síndromes van desde la colonización, tales el aspergiloma; respuestas alérgicas a *Aspergillus*, incluyendo aspergilosis broncopulmonar alérgica; y infecciones semi-invasiva o invasiva, que abarcan un espectro de una neumonía necrotizante crónica a una aspergilosis pulmonar invasiva y otros síndromes de invasión a tejido.

En los últimos años *Aspergillus* y aspergilosis han sido un foco importante de Micología clínica porque el número de pacientes con esta enfermedad ha aumentado de forma espectacular y debido a la dificultad en el diagnóstico y el tratamiento de infección invasiva, el aumento del número de infecciones por *Aspergillus* se ha producido debido a que más pacientes están en riesgo de esta patógeno oportunista.

Los pacientes con aspergilosis invasiva establecida tienen resultados pobres incluso con los últimos avances en la terapia. La terapia exitosa depende no sólo en un diagnóstico temprano, lo cual es a menudo difícil de establecer pero, aún más importante, es la resolución de los estados inmunodeficientes del huésped, tales como neutropenia o altas dosis de inmunosupresores. enfoques radiológicos y serológicos pueden ser utilizado para establecer un diagnóstico precoz de la infección y puede resultar en mejorar de los resultados del tratamiento. Incluso cuando se comienza la terapia con prontitud, la eficacia de muchos regímenes de tratamiento, incluyendo anfotericina B desoxicolato, es pobre, sobre todo en pacientes con enfermedad diseminada o en el sistema nervioso central.

ANTECEDENTES

1. DEFINICION DEL PROBLEMA A TRATAR

En el pasado, microbiólogos utilizaban características fenotípicas para identificar organismos de *Aspergillus* a nivel de la especie; más recientemente, el uso de métodos moleculares ha ampliado el número de especies reconocidas y el aumento de nuestro conocimiento de la patogenicidad del organismo y otras características.

Los miembros del género *Aspergillus* se dividen en subgéneros múltiple, cada uno de los cuales contiene múltiples secciones y especies. Algunas especies no son distinguibles en base a la tipificación fenotípica. Especies Más recientemente reconocidas que tienen susceptibilidades variables y comportamientos in vivo han sido implicados en la enfermedad en todo el mundo [1]. Dada la complejidad del esquema de clasificación y la falta de tipificación molecular de rutina, recientemente se ha sugerido que los aislados ser referido como siendo miembros de un "complejo de especies."

El término aspergilosis e refiere a la enfermedad debido a alergia, invasión de las vías respiratorias pulmonar, infección cutánea o diseminación extrapulmonar causada por especies de *Aspergillus*, más comúnmente *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus*. Especies de *Aspergillus* son ubicuos en la naturaleza, y la inhalación de conidias infecciosas es un evento frecuente. Invasión de tejidos es poco común y ocurre con mayor frecuencia en el entorno de la inmunosupresión asociada con la terapia de neoplasias malignas hematológicas, trasplante de células hematopoyéticas, o trasplante de órganos sólidos.

2. EPIDEMIOLOGIA Y ESTADISTICAS

La mayoría de las infecciones invasivas son causados por miembros del complejo de especies de *A. fumigatus*. En un informe de 218 infecciones en 24 centros de trasplante en los Estados Unidos, el 67 por ciento fueron causadas por miembros del complejo *A. fumigatus*, seguido por *A. flavus* (13 por ciento), *A. niger* (9 por ciento), y *A. terreus* (7 por ciento). Estos datos contrastan con los datos epidemiológicos de una década antes, cuando la gran mayoría de los casos (90 por ciento) eran secundarias a las especies *A. fumigatus* [2].

3. FISIOPATOLOGIA

Conidias inhaladas son por eliminadas por las defensas innatas proporcionados por los fagocitos residentes de las vías respiratorias específicamente las células epiteliales y macrófagos alveolares [3,4]. Poco se sabe acerca de la contribución de las células epiteliales en la eliminación de las conidias. se sabe mas acerca de los macrófagos, que contribuyen a la eliminación de conidias y la producción de la inflamación secundaria. Estas células secretan mediadores de la inflamación después del reconocimiento de los componentes clave de la pared celular (por ejemplo, beta-D-glucano) expuestos después de la germinación en formas de hifas. Estos mediadores dan como resultado el reclutamiento de neutrófilos y la activación de la inmunidad celular, que son importantes en matar formas microbianas potencialmente invasoras (hifas) y delimitar la extensión y naturaleza de la respuesta inmune. Por lo tanto, los riesgos para la enfermedad y el tipo de enfermedad que se produce son el resultado combinado de múltiples funciones celulares que afectan a eventos de la eliminación de conidias.

Factores microbianos que potencialmente tienen efectos de la enfermedad incluyen toxinas, proteasas y metabolitos secundarios que ejercen múltiples efectos sobre las defensas pulmonar local y la de defensa sistémica. Estos incluyen productos celulares que:

- Inhibir la activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) de los fagocitos, un componente clave en la defensa del huésped contra hongos filamentosos.
- Inhibir la fagocitosis de los macrófagos
- Reprimir las respuestas de células T funcionales

Histopatológicamente, la aspergilosis invasiva se caracteriza por la progresión de la infección a través de los planos tisulares. Un sello distintivo de la infección es la invasión vascular, subsiguientemente al miocardio y la necrosis del tejido. Presumiblemente, los componentes de la superficie celular se unen a componentes de la pared del vaso, incluyendo la membrana basal, matriz extracelular y pueden causar isquemia y el infarto de estructuras distales de las arterias invadidas.

4. DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la aspergilosis invasiva se basa tanto en el aislamiento del organismo (o marcadores del organismo) y clínica compatible de la enfermedad.

Los Cultuvis en combinación con la evidencia de la invasión de tejidos , por histopatología o el cultivo de un sitio normalmente estéril ofrece el más la evidencia mas certera de aspergilosis invasiva. Sin embargo, tanto el examen microscópico y la cultivos son insensibles y la terapia no deben ser retrasa en ausencia de dicha confirmación[5].

La Realización de una biopsia no es factible en algunos pacientes, debido al riesgo de sangrado u otras complicaciones. En los pacientes con factores de riesgo y las características clínicas y / o radiológicos que sugieren la aspergilosis invasiva, el cultivo de *Aspergillus* spp en las secreciones respiratorias o la búsqueda de hifas típicas en la tinción de secreciones respiratorias proporciona pruebas suficientes para justificar la terapia[5].

Los organismos de *Aspergillus* observados en muestras de biopsia son típicamente estrechos (3 a 6 micras de ancho), hifas septadas hialinas con ángulo de ramificación . Sin embargo, varios hongos filamentosos incluyendo *Scedosporium* spp y *Fusarium* spp tiene una apariencia similar a *Aspergillus* sp. El tratamiento de las infecciones causadas por estos hongos pueden ser diferentes, por lo que es importante confirmar género y especie mediante un cultivo.

Galactomanano es un constituyente principal de las paredes celulares de *Aspergillus*, este se libera durante el crecimiento de las hifas. Un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) que detecta el antígeno de galactomanano está disponible para su uso en suero y líquido de lavado broncoalveolar (BAL) como una prueba adyuvante para el diagnóstico de la aspergilosis[6]. La prueba se realiza con una lectura óptica de salida que se interpreta como una relación con respecto a la densidad óptica (OD) de un control de umbral proporcionado por el fabricante; esta relación se llama el índice de OD. inicialmente, en gran parte de Europa, se utilizo un índice de OD relativamente alto

(1 a 1,5) como un corte para positividad a fin de limitar resultados falsos positivos. Estudios posteriores demostraron que los umbrales más bajos (0,5 a 0,7) proporcionan relativamente mejor rendimiento [7,8]. El ensayo aprobado por la FDA tiene un índice de OD umbral recomendado de 0,5; Por lo tanto, un índice OD ≥ 0.5 se considera que es un resultado positivo.

1,3-beta-D-glucano, es un componente de la pared celular de muchos hongos, El punto de corte disponible actualmente en los Estados Unidos se basa en lecturas del espectrofotómetro, en el que la densidad óptica se convierte a concentraciones de beta-D-glucano; los resultados se interpretan como negativos (rango < 60 pg / ml), indeterminada (60 a 79 pg / ml), o positivo (> 80 pg / ml)[9]

Sin embargo, este ensayo no es específica para las especies de *Aspergillus* y puede ser positiva en pacientes con una variedad de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo candidiasis y *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*)[10].

Un primer paso racional para establecer el diagnóstico de la aspergilosis invasiva implica el uso de modalidades no invasivas, como biomarcadores séricos (galactomanano y ensayos de beta-D-glucano) y la obtención de esputo para tinción y cultivo de hongos. Si el diagnóstico no se realiza por estos métodos, un enfoque más invasivo está indicado cuando sea factible. Las opciones incluyen la broncoscopia con BAL, la biopsia transbronquial, biopsia con aguja transtorácica guiada por tomografía computarizada, y cirugía toracoscópica asistida por video. Cuando se realiza BAL, una muestra debe ser enviado para la prueba de antígeno galactomanano.

5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Varios hongos pueden causar infecciones invasivas que son indistinguibles de la aspergilosis invasiva por solo metodos clínicos o radiológicos. Además, los factores de riesgo para la aspergilosis invasiva son similares a los de otras infecciones fúngicas invasivas. Es importante establecer un diagnóstico microbiológico ya que el régimen de tratamiento depende de las especies aisladas.

Los hongos que pueden causar infecciones pulmonares invasivas con características clínicas y radiológicas (por ejemplo, signo del halo) que son similares a las causadas por *Aspergillus* spp incluyen:

- Mucorales
- *Fusarium* spp
- *Apiospermum* *Scedosporium* (*Pseudoallescheria boydii*)
- *Prolificans* *Scedosporium*

El signo del halo puede verse también con otras infecciones por hongos y *Pseudomonas aeruginosa*.

La mucormicosis también puede causar la rinosinusitis con extensión en el sistema nervioso central que es clínicamente y radiográficamente similar a la aspergilosis invasiva. Sin embargo, la aspergilosis rinocerebral generalmente se observa en pacientes neutropénicos, mientras mucormicosis más a menudo ocurre en las personas con diabetes mellitus.

Además de *Aspergillus* spp, abscesos cerebrales pueden ser causadas por una variedad de hongos incluyendo Mucorales spp, *Fusarium*, *Scedosporium* spp.

MARCO TEORICO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el grupo de pediatría tenemos contacto continuamente con pacientes que cursan con alguna patología oncológica que cursan con inmunosupresión por múltiples factores uno de ellos es la quimioterapia, y no solo manejamos paciente con inmunosupresión secundaria a quimioterapia, existe un gran número de paciente que requieren inmunosupresión secundaria como los paciente postrasplantados, paciente que cursan con enfermedades autoinmunes que requiere inmunosupresores para su manejo, aunado a paciente que cursan con inmunodeficiencias primaria. Es por esto que debemos de considerar la posibilidad de micosis invasivas.

Debido a la alta mortalidad de la *Aspergillus* invasiva, tener el conocimientos necesarios para integrar el diagnóstico de esta patología incrementa las posibilidades de cura, ya que un tratamiento precoz mejora la supervivencia.

JUSTIFICACION

Como motivo de la alta mortalidad que presenta esta patología, Se reporta el caso de un paciente con diagnóstico de aspergilosis invasiva con la finalidad de que el medico que este en contacto con algun paciente que curse con esta patologia, sospeche y diagnostique adecuadamente e inicie el tratamiento oportuno, como motivo de la alta mortalidad que presenta esta patología.

OBJETIVO GENERAL

Diagnosticar oportunamente de la aspergilosis diseminada, con la finalidad de iniciar un tratamiento antimicotico lo antes posible.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar los pacientes pediátricos con los datos clínicos compatibles con aspergilosis invasiva.

Identificar en el paciente pediátrico los factores de riesgo compatibles con aspergilosis invasiva.

Exponer los metodos invasivos y no invasivos para integrar un sindrome de aspergilosis invasiva.

Promover el inicio precoz y adecuado integral en un cuadro infecciosos de aspergilosis invasiva.

TIPO DE DISEÑO

El tipo que se propone es un Estudio de Caso, observacional y descriptivo.

CASO CLINICO

Paciente femenino de 14 años de edad con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda precursor de células B. Ingresó a un hospital de segundo nivel con diagnóstico de neutropenia y fiebre, con lo que inició antibioticoterapia con piperacilina/tazobactam. Presentó posteriormente pancreatitis edematosa y candidiasis oral, por lo que se agregaron meropenem y fluconazol. Este último se cambió por mala evolución a anfotericina B pero se suspendió después de 11 días por hipokalemia. Persistió con fiebre (38-38.5°C), vómito y dolor torácico. Se realizó radiografía y TC de tórax donde se documentó neumonía complicada con empiema. Se colocó sello pleural y el citoquímico del líquido pleural se reportó hemorrágico con leucocitos 1,454/mm³, polimorfonucleares 75%, mononucleares 25%, eritrocitos 14,184/mm³, glucosa 106mg/dL, proteínas 5,761mg/dL y células mesoteliales con atipia y pleomorfismo celular. Se añadió vancomicina. Sin embargo, posteriormente se agregó irritabilidad, cefalea moderada, nistagmus, disminución de la agudeza visual y paresia del miembro torácico derecho. Se solicitó TC de cráneo donde se observó lesión hipodensa en lóbulo occipital derecho, y se realizó una punción lumbar cuyo citoquímico de LCR se encontró normal. Se pidió además RM cerebral que demostró lesiones de contenido heterogéneo intraparenquimatosas y corticosubcorticales en ambos hemisferios cerebrales, frontoparietal derecho y occipital izquierdo, anóxicas a la espectroscopia, hipointensas en T1, hiperintensas en T2, con áreas hiperintensas en T1 en la periferia e hipointensas en T2 sugestivas de sangrado (**Figura 1**).

Cursó con hipotensión y bradicardia, se tomó hemocultivo que reportó *Pseudomonas aeruginosa* sensible a piperacilina/tazobactam por lo que continuó con dicho tratamiento. Persistió sin embargo la fiebre de alto grado y se agregó afasia, por lo que se envió al Instituto Nacional de Pediatría. A su ingreso se encontraba febril, con restricción del movimiento e hipoventilación del hemitórax derecho, signos meníngeos ausentes, funciones cerebrales superiores conservadas, parálisis del VII par, hemiparesia corporal derecha (fuerza muscular 3/5) con pérdida de la sensibilidad, REMs +/+++ en hemicuerpo derecho, Babinskilateral negativo. Con los antecedentes, la clínica de la paciente

y la neuroimagen descrita previamente se sospechó aspergilosis cerebral por lo que se solicitó antígeno galactomanano y se agregó anfotericina B complejo lipídico y voriconazol. Se solicitó una radiografía de tórax anteroposterior que documentó neumotórax (**Figura 2**). Se realizó además punción lumbar que reportó líquido cefalorraquídeo de aspecto xantocrómico, leucocitos 841/mm³, polimorfonucleares 30%, mononucleares 70%, glucosa 82 mg/dL (glucosa sérica de 102 mg/dL) y proteínas 3,879 mg/dL. El antígeno galactomanano se reportó negativo pero se encontraron hifas dicotómicas septadas sugestivas de *Aspergillus spp* en urocultivo. Se programó drenaje del absceso por craneotomía guiado por neuronavegación, la biopsia evidenció lesión cerebral necrótico inflamatoria y se demostró *Aspergillus spp* en el cultivo del absceso cerebral. Pasó además a decorticación pulmonar, cuya biopsia reportó engrosamiento pleural agudo y crónico con reacción xantogranulomatosa y fibrinopurulenta, áreas focales de neumonía, fibrosis subepidérmica con necrosis focal de la capa basal e infiltrado mononuclear perifolicular, pero no se documentó aislamiento en cultivo de este sitio. Presentó cierta mejoría neurológica con incremento de la fuerza y sensibilidad del hemicuerpo derecho, con respuesta favorable al tratamiento médico-quirúrgico. Sin embargo, a los 40 días de estancia intrahospitalaria desarrolló choque séptico secundario a infección asociada a catéter por *Klebsiella pneumoniae* BLEE, por lo que reinició tratamiento con meropenem. Se solicitó nuevamente antígeno galactomanano, se reportó positivo; como terapia de salvamento se agregó caspofungina al tratamiento combinado que ya tenía. Sin embargo, evolucionó a falla orgánica múltiple con desenlace fatal.

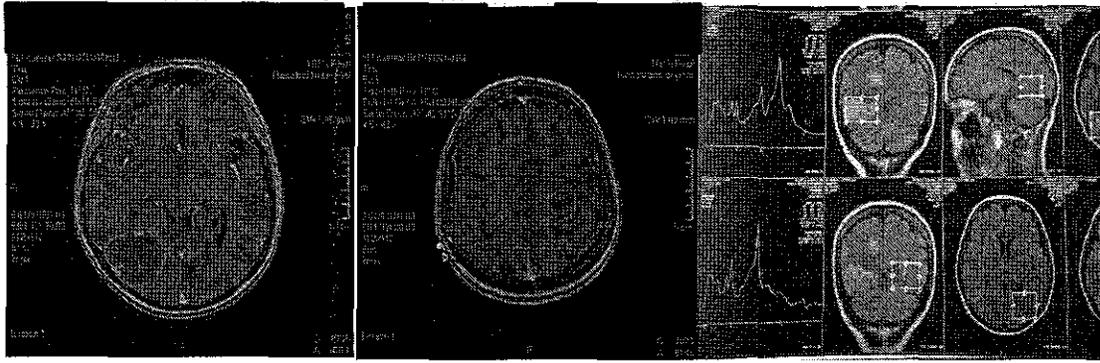


Figura 1. (A y B) RM cerebral donde se observan lesiones de contenido heterogéneo intraparenquimatosas y corticosubcorticales en ambos hemisferios cerebrales. (C) RM cerebral con espectroscopia donde se observan lesiones hiperintensas frontoparietales derechas y occipital izquierda, anóxicas.

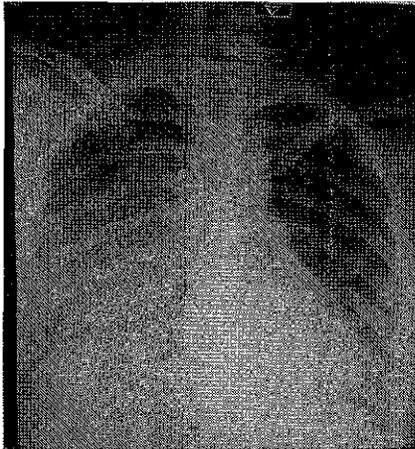


Figura 2. Radiografía anteroposterior de tórax a su ingreso al Instituto Nacional de Pediatría, donde se demuestra neumotórax derecho.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los abscesos cerebrales son colecciones, bacterianas o fúngicas, que se encuentran dentro del parénquima cerebral y pueden surgir como complicación de una gran variedad de infecciones contiguas, trauma o cirugía.

Las manifestaciones clínicas de un absceso cerebral inicialmente son por lo general inespecíficas, lo que resulta en un retraso en su diagnóstico hasta ocho días o más después del inicio de los signos y síntomas [11,12]. La cefalea (presente en el caso) es el síntoma más común, hasta en el 70% de los pacientes, el dolor normalmente se localiza del lado del absceso y su inicio puede ser gradual o repentino; la rigidez de nuca se produce sólo en el 15% de los pacientes [12] y comúnmente se asocia con absceso del lóbulo occipital o con un absceso que se ha filtrado en un ventrículo lateral; los cambios en el estado mental (letargia que progresa al coma) sugieren edema cerebral severo y son un signo de mal pronóstico [12]; el vómito generalmente se desarrolla en asociación con el aumento de la presión intracraneal [13]; la fiebre (también presente en el caso de manera persistente) no es un indicador fiable de absceso cerebral, ya que sólo se presenta en el 45 a 53% de los pacientes [14]; los déficits neurológicos focales se observan en el 50% de los pacientes y generalmente se producen días a semanas después de la aparición de la cefalea (aunque en este caso se reportó de manera simultánea, posiblemente debido a la virulencia del *Aspergillus spp*); las crisis convulsivas se desarrollan en el 25% de los casos, y pueden ser la primera manifestación de un absceso cerebral [15]; los déficits del tercero y sexto nervio craneal indican aumento de la presión intracraneal.

Debido al contexto clínico general y a las manifestaciones neurológicas de la paciente durante su estancia intrahospitalaria en un segundo nivel de atención, se sospechó inicialmente en la posibilidad de abscesos cerebrales aunque se desconocía la etiología, ya que las neuroimágenes parecían ser más bien sugestivas de eventos vasculares cerebrales. Sin embargo, está descrito que en los estudios de TC contrastadas de cráneo y/o RM cerebrales se han observado

tres patrones asociados con aspergilosis del SNC [16]: 1) lesiones con realce anular compatibles con abscesos cerebrales, 2) infartos corticales y subcorticales cerebrales con o sin hematomas superpuestos, y 3) engrosamiento de la mucosa de los senos paranasales con realce dural intracraneal secundario por extensión directa desde los senos paranasales. La paciente presentó hallazgos compatibles con los primeros dos patrones aquí señalados. Llamaba además la atención que se hubieran presentado estas lesiones a pesar de un amplio esquema antibiótico previo. Así pues, era factible considerar un agente fúngico causal, específicamente *Aspergillus spp*, por el antecedente de neutropenia prolongada.

Es bien sabido que el cultivo de *Aspergillus spp* solo o en combinación con la demostración histopatológica de invasión tisular por hifas septadas proporciona la evidencia definitiva de aspergilosis focal o invasiva, dependiendo de si es uno o son varios los órganos o sistemas afectados. Sin embargo, en ciertas ocasiones no es factible realizar biopsia debido al elevado riesgo de posibles complicaciones, y en otras ocasiones no se logra cultivar el hongo. El diagnóstico de aspergilosis invasiva se puede establecer, en esos casos, mediante la clínica y el uso de herramientas menos invasivas pero con cierta especificidad como el antígeno galactomanano. Ahora bien, los pacientes con hallazgos clínicos y radiológicos que sugieren infección fúngica invasiva pero con galactomanano, tinción y cultivo para hongos negativos, deben ser sometidos a biopsia para confirmación diagnóstica. Por ejemplo, para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar, las opciones de biopsia incluyen broncoscopia con biopsia transbronquial, biopsia guiada por tomografía computada y la toracoscópica asistida por video. La técnica más adecuada depende de la localización de la lesión, el riesgo de complicaciones de cada procedimiento y la necesidad de establecer el diagnóstico.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) publicó directrices para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en 2008 [17] y, al igual que las directrices de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) publicadas en 2011 [18], recomiendan la monoterapia con voriconazol para el tratamiento inicial de la

aspergilosis invasiva. Así, en el caso de la paciente era fundamental, aún sin diagnóstico confirmatorio, iniciar terapia antifúngica y considerar tratamiento quirúrgico para mejorar su pronóstico. Sin embargo, sugieren la terapia combinada (voriconazol más polieno o equinocandina) para los pacientes con aspergilosis invasiva confirmada como en este caso (por cultivo e histopatología) y como salvamento para los pacientes que no responden a la monoterapia con voriconazol [18].

El tratamiento de la aspergilosis del SNC ha sido insatisfactorio, la mortalidad alcanza hasta el 100% en pacientes inmunocomprometidos (como ocurrió en este caso) y el 67% en huéspedes inmunocompetentes [19]. La principal razón para el porcentaje de muerte tan elevado es que el cerebro es un órgano santuario y la penetración de los fármacos está limitada principalmente por el tamaño molecular y las propiedades fisicoquímicas de éstos. La mayoría de los agentes antifúngicos son moléculas grandes (>700 Da), lo que hace poco probable la penetración suficiente al tejido cerebral, a excepción del voriconazol [20], con el que se puede encontrar una relación de líquido cefalorraquídeo/plasma de 0.22 a 1 [21]. El tratamiento eficaz de la aspergilosis invasiva incluye estrategias para optimizar la prevención, el tratamiento antifúngico temprano, inmunomodulación y cirugía.

La aspergilosis invasiva es una entidad altamente agresiva y mortal. Se presenta por lo general en huéspedes inmunocomprometidos. Lo ideal es corroborar el diagnóstico mediante cultivo o biopsia. En caso de sospecha diagnóstica bien fundamentada, se debe iniciar el tratamiento empírico de forma oportuna para mejorar el pronóstico, si bien es malo en la mayoría de los casos. El tratamiento integral incluye esquema antifúngico y drenaje quirúrgico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Balajee SA Phenotypic and genotypic identification of human pathogenic aspergilli. *Future Microbiol.* 2006;1(4):435
- 2.- Marr KA, Carter RA. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(7):909.
- 3.- Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1870
- 4.- Ben-Ami R. Enemy of the (immunosuppressed) state: an update on the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* infection. *Br J Haematol.* 2010;150(4):406.
- 5.- Cuenca-Estrella M, Bassetti M, Lass-Flörl C, et al. Detection and investigation of invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 1:i15
- 6.- Klont RR, Mennink-Kersten MA, Verweij PE. Utility of *Aspergillus* antigen detection in specimens other than serum specimens. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1467.
- 7.- Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004; 126:852.
- 8.- Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190:641.
- 9.- Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, et al. Evaluation of a (1->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5957.
- 10.- Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41:654.
- 11.- Schliamser SE, Bäckman K, Norrby SR. Intracranial abscesses in adults: an analysis of 54 consecutive cases. *Scand J Infect Dis.* 1988;20(1):1.

- 12.- Chalstrey S, Pfeleiderer AG, Moffat DA. Persisting incidence and mortality of sinogenic cerebral abscess: a continuing reflection of late clinical diagnosis. *J R Soc Med.* 1991 Apr; 84(4): 193–195.
- 13.- McCarthy M, Rosengart A. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med.* 2014 Jul;371(2):150-60.
- 14.- Brouwer MC, Coutinho JM. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2014;82(9):806
- 15.- Seydoux C, Francioli P. Bacterial brain abscesses: factors influencing mortality and sequelae. *Clin Infect Dis.* 1992;15(3):394
- 16.- McCarthy M, Rosengart A. Aspergillosis of the brain and paranasal sinuses in immunocompromised patients: CT and MR imaging findings. *Am J Roentgenol.* 1994;162(1):155.
- 17.- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. American Thoracic Society Fungal Working Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):96.
- 18.- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jan;162(2):81-
- 19.- Azarpira N, Esfandiari M, Bagheri MH, Rakei S, Salari S. Cerebral aspergillosis presenting as a mass lesion. *Braz J Infect Dis.* 2008;12:349–51.
- 20.- Schwartz S, Thiel E. Cerebral aspergillosis: Tissue penetration is the key. *Med Mycol.* 2009;47(Suppl 1):S387–93.
- 21.- Lutsar I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37:728–32