

94
209.

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**ACTUALIZACION DE LAS VARIETADES MAS FRECUENTES DE
LAS ASPERGILOSIS SAPROFITICA E INVASIVA**



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

TRABAJO ESCRITO

**VIA CURSOS DE EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
S O N I A P E Ñ A S A N C H E Z**

MEXICO.D.F.

1998.

**·TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

257326



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 está 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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Prof. RODOLFO PASTELIN PALACIOS
Vocal: Prof. ABEL GUTIERREZ RAMOS
Secretario: Prof. JOSE ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO
1er. Suplente: Prof. MISAEL GONZALEZ IBARRA
2do. Suplente: Prof. LUCIANO HERNANDEZ GOMEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Diversas bibliotecas.

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. JOSE ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO.

SUSTENTANTE DEL TEMA:

SONIA PEÑA SANCHEZ.

D E D I C A T O R I A S :

A MI SEÑOR: DOY GRACIAS POR HABERME PERMITIDO LLEGAR A ESTE MOMENTO TAN IMPORTANTE, A PESAR DE LOS OBSTACULOS QUE SE ME HAN PRESENTADO.

A LAS PERSONAS QUE ME BRINDARON SU APOYO, ASI COMO SU ENTUSIASMO PARA QUE CONCLUYERA MI CARRERA DE Q.F.B.

CON UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL PARA EL PROFESOR **Q.F.B. ALEXANDRO BONIFAZ TRUJILLO** POR SU APOYO EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

A MIS PADRES: LES AGRADEZCO QUE SIEMPRE ME HAYAN APOYADO EN TODO Y LOGRAR ASI CULMINAR ESTE MOMENTO.

GRACIAS A **ROSA MARIA GARCIA** POR SU AMISTAD Y APOYO .

UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL **ALICIA Y NORMA ROMERO** POR SU AYUDA Y PACIENCIA EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

SONIA PEÑA SANCHEZ.

OBJETIVOS:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre las variedades de aspergilosis saprofítica e invasiva (pulmonar, ótica, oftálmica y alérgica), con particular enfoque en las características clínicas y terapéuticas y sobre todo en los diferentes aspectos, del diagnóstico de laboratorio.

C A P I T U L O I

INTRODUCCION.

I.- GENERALIDADES.

- 1.1. Clasificación y taxonomía
- 1.2. Macro y micro morfología de las especies oportunistas de *Aspergillus sp*

II.- PATOGENIA.

- 2.1. Aspergilosis pulmonar.
- 2.2. Aspergilosis rinitica.
- 2.3. Aspergilosis oftálmica.
- 2.4. Aspergilosis ótica.

III.- ASPECTOS CLINICOS.

- 3.1. A. pulmonar.
 - 3.1.2. Aspergiloma.
 - 3.1.3. Invasiva y fulminante.
 - 3.1.4. Broncopulmonar.
- 3.2. A. rinitica.
 - Rinitis
 - Alveolitís
 - Asma
- 3.2.1. A. alérgica por aspergillus
- 3.3. A. oftálmica.
- 3.4. A. ótica.

IV.- DIAGNOSTICO.

V.- TRATAMIENTO.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION.-

En la naturaleza existen una gran variedad de hongos anemófilos, es decir que se transportan a través del aire, y es la manera como generan contacto con el receptor (huésped), generalmente lo hacen en vías respiratorias, en conductos naturales y en algunas mucosas, uno de los géneros más importantes es *Aspergillus*, que contiene diversas especies. La mayoría de estos hongos no son patógenos al hombre y animales, y sólo en condiciones especiales se pueden transformar en oportunistas, su forma de ataque depende por lo regular de los factores predisponentes del paciente y se puede presentar de dos formas: saprofítica e invasiva. La primera por lo regular se considera una forma superficial de buen pronóstico, mientras que la invasiva es todo lo contrario es sumamente agresiva y de mal pronóstico.

Las variedades de aspergilosis saprofítica e invasiva se han incrementado en los últimos años, tanto en morbilidad como en mortalidad, sobre todo por el aumento de pacientes con condiciones especiales, como hipersensibilidad y particularmente en pacientes inmunosuprimidos por diversas causas; por lo regular este tipo de infecciones se pueden adquirir en cualquier lugar, pero cada vez toma más importancia las infecciones nosocomiales, que afectan a grupos de pacientes específicos. Las aspergilosis más comunes son las de vías respiratorias (rinítica, bronquial y pulmonar), así como las que afectan los conductos auditivos y el ojo: para cada una de ellas existen condiciones particulares, en sus aspectos clínicos, formas de diagnóstico de laboratorio y tratamiento, debido a esto es de suma importancia tener un conocimiento integral de este tipo de enfermedades.

El objetivo de este trabajo es recopilar información bibliográfica actualizada, acerca de las variedades más comunes de aspergilosis saprofitica e invasiva que se presentan en nuestro medio, para contribuir al conocimiento de este tipo de padecimiento cada vez más frecuentes, haciendo un particular enfoque en los métodos de diagnóstico de laboratorio y las características micológicas.

I.- GENERALIDADES:

La palabra *Aspergillus* fue originalmente usada por Micheli a principios del siglo XVIII, por las características microscópicas que tiene *Aspergillus* (del latín "asperjar" que significa rociar o esparcir). (1,2,)

Las especies de género *Aspergillus* son filamentosas cuyas estructuras son básicamente hifas, la agrupación de éstas dan lugar a la formación de micelio. Sus hifas miden de 2-4 μm de diámetro, son septadas crecen con ramificaciones y su reproducción asexual es a base de conidias (1). Los hongos del género *Aspergillus* están constituidos por micelio aéreo, del que se desarrollan estructuras especializadas encargadas de la reproducción, partiendo de una célula base, forman un conidióforo no ramificado, con vesícula terminal, teniendo en su superficie esterigmas que se disponen en una o dos hileras sobre las cuales nacen las microconidias.

Las colonias de *Aspergillus* con un periodo de incubación de uno a dos días, son de aspecto esponjoso y a los cinco días tienen abundante en desarrollo y pigmentación.

En el género *Aspergillus* se incluyen a hongos oportunistas, que se encuentran en el medio ambiente o en la flora normal del humano, pueden ocasionar enfermedades en determinadas circunstancias, las que se denominan *Aspergilosis*, siendo un término poco descriptivo, que involucra varios procesos patológicos, los que tienen en común sólo a los agentes etiológicos.

Las aspergilosis son reconocidas como entidades comunes y nosocomiales, no representan síntomas definidos, y las manifestaciones más frecuentes son de índole pulmonar, rinitico (senos paranasales y otros senos), oftálmico, ótico y alérgico.

La definición de cada tipo de aspergilosis va en función del órgano o sistema afectado, que puede tener origen a nivel del canal auditivo externo, ojos, senos paranasales, etc., así como al tipo de pacientes que afectan.

Las especies de *Aspergillus* más importantes en infecciones humanas son: *A.fumigatus*, *A.flavus* y *A. niger* aunque se reportan también *A. terreus*, *A. clavatus* y *A. oryzae*.

1.1 Clasificación y Taxonomía.

El género *Aspergillus* es cosmopolita y puede aislarse de diferentes fuentes, por ejemplo suelo, material en descomposición, grano, paja etc. Debido a que existen más de 300 especies se han clasificado de la siguiente forma:

Reino: *Fungae o Mycetae*

División: *Amastygomycete*

Clase: *Zigomicetes*
Ascomycetes
Basidiomycetes
Deuteromycetes: (hongos imperfectos)

Subclase: *Hyphomycetidae*

Orden: *Moliliales*

Familia: *Molineaceae*

Género: *Aspergillus*

La taxonomía de los hongos dependen de las características; elementos reproductores (esporas sexuales) y de su estructura (tabicación de las hifas, principalmente.(1,2)

CLASIFICACION	HIFAS	ELEMENTOS REPRODUCTORES		BIOLOGIA
		SEXUAL	ASEXUAL	
Zigomicetos	Cenocíticas	Varios tipos y Zigosporas	Esporangiosconidias	Saprófito, rara vez patógenos
Ascomicetos	Tabicadas	Ascosporas	Conidias	Saprófito, rara vez patógenos
Basidiomicetos	Tabicadas	Basidiosporas	Conidias	Setas, añublo no patógenos
Deuteromicetos (hongos imperfectos)	Tabicadas	No tiene	Conidias	Patógenos habituales saprófitos

Características micológicas

Thom y Raper (3) observaron las características especiales para cada especie de *Aspergillus*, (características macro y microscópicas).

Aspergillus fumigatus

Características microscópicas: Hifas hialinas y nítidas septadas, con conidióforos largos que terminan en una gran vesícula en forma de pseudo clava, produce en la mitad superior una única hilera de esterigmas, las que sostienen cadenas de conidias esféricas de 2-3 μm .

Características macroscópicas anverso: Las colonias son planas ilimitadas, polvosas o aterciopeladas, de color verde y en ocasiones presentan un halo micelial blanco alrededor de la colonia.

Reverso: Raras veces se observa un pigmento ocre.

Aspergillus flavus.

Características microscópicas: Conidias de 2-3 μm .

forman cadenas cortas alrededor de la circunferencia de la vesícula, ésta da origen a una doble hilera de esterigmas, de los que nacen las conidias; presentan hifas hialinas y claramente septadas.

Características macroscópicas anverso : Las colonias son

ilimitadas, polvosas o aterciopeladas, de color verde amarillento con un halo micelial blanco.

Reverso: Producen pigmento marrón-rojizo.

Aspergillus niger.

Características microscópicas: Presentan hifas hialinas nítidas,

septadas, con conidióforos largos y vesículas usuales, no visibles por estar cubiertas por una densa esfera de conidias de 2-3 μm esféricas y negras que provienen de toda la superficie de la vesícula (forma radial).

Características macroscópica anverso: Las colonias son planas,

granulosas, negras e ilimitadas, de forma purulenta.

Reverso: Amarillo a ambar.

Aspergillus terreus.

Características microscópicas: Presentan micelio micrósifonado de 2-4 μm . tabicado e hialino; las cabezas aspergilaes miden entre 40 y 60 μm . y están compuestas por conidióforos largos (80-100 μm), vesículas redondas de donde forman dos series de esterigmas dispuestas en un ángulo de 180° , de las segundas nacen las microconidias que miden 1 a 2 μm .

Características macroscópicas anverso: Las colonias son ilimitadas, granulosas o purulentas, de color beige, con un pequeño halo micelial blanco alrededor de las colonias.

Reverso: Marrón.

Aspergillus clavatus.

Características microscópicas: presenta micelio macrosifonado de 2 a 4 μm . septado hialino; la cabeza aspergilar mide de 100-120 μm . está compuesta por conidióforos largos (100-200 μm), vesícula grande en forma de clava (20-30 μm), de donde nace una serie de esterigmas.

Características macroscópica anversa: Las colonias son ilimitadas planas, granulosas o purulentas de color verde, con un ligero halo blanco micelial.

Reverso: No presenta pigmento. (1-3).

II PATOGENIA.

2.1 Aspergilosis pulmonar

La inhalación de esporas de *Aspergillus* y la existencia de un daño previo, es el inicio de la aspergilosis pulmonar en su forma saprófita (aspergiloma), ya que éstas se depositan y se desarrollan en cavidades preexistentes por ejemplo las provocadas por la tuberculosis, sarcoidosis, abscesos pulmonares, cavidades infartadas, neumocistosis, bronquiectasias, enfermedades hematológicas malignas y con inmunosupresión (2,5,6,8,), forman una masa micelial que se rodea de una pared fibrosa, donde su centro está lleno de una membrana corrugada, constituida de restos celulares, hifas en degeneración, conidias y cabezas aspergiliares; todo esto se encuentra libre en la cavidad pulmonar, provocando obstrucción bronquial, generalmente el hongo no invade la pared de la cavidad. (3,10,13).

La variedad clínica de la aspergilosis pulmonar depende del estado inmunológico del paciente, la ausencia o presencia de la enfermedad subyacente, por ejemplo la menor forma invasiva es una reacción alérgica a organismos bronquiales, (4) la más destructiva es la granulomatosis bronquicéntrica en la cual la pared bronquial se destruye en forma segmentada por una inflamación granulomatosa. La aspergilosis invasiva es una lesión crónicamente agresiva, en la cual el hongo se desarrolla libremente en el tejido pulmonar muerto, invade y obstruye vasos sanguíneos, se extiende, a través del sistema vascular a cualquier órgano causando infarto y muerte; ésta ocurre mayormente en pacientes inmunocomprometidos, ya que los macrófagos aniquilan las conidias y los neutrófilos matan las estructuras hifales (14).

La aspergilosis broncopulmonar alérgica, (ABPA) se desarrolla inicialmente por inhalación frecuente de esporas de *Aspergillus*, colonizando saprofiticamente la

mucosa bronquial, provocando la producción anormal de moco y eosinofilia local tisular, infiltrados pulmonares transitorios, Su inmunopatogenia incluye hipersensibilidad tipo I (mediada IgE) con broncoespasmos y de tipo III (por inmunocomplejos) y quizá de tipo IV (mediada por células), con lesión bronquial permanente (2,29).

2.2 Aspergilosis rinitica.

PATOGENIA: Esta entidad ocurre por la inhalación continua de esporas de *Aspergillus*. condicionado ésto, por el estado inmunológico del huésped, ocasionando proliferación sobre las mucosas de los senos paranasales, cuando preexiste infección bacteriana de ellos o coexiste con terapia esteroidea y/o bacteriana prolongada (31,33,34,37).

La enfermedad puede desarrollarse y proliferar dependiendo de ciertos factores predisponentes (31), como son estados inmunológicos, duración y localización, así como presencia de estados de hipersensibilidad (alergias).

Misdler y Cols.(32) mencionan que la aspergilosis rinitica se desarrolla en un medio ambiente anaeróbico, por lo que la infección es consecuencia a la obstrucción nasal y de los senos paranasales, ocasionando impedimento en el drenaje de los mismos, lo que se ve con los pólipos nasales, las desviaciones septales e infecciones bacterianas o virales y rinosinusitis. (31,33) De esta manera los macrófagos llegan a afectarse tanto cuanti como cualitativamente, entonces pierden su facilidad para prevenir el inicio en la formación de hifas. (35).

2.3 Aspergilosis oftálmica.

La queratitis micótica es una entidad clínica que involucra como agentes etiológicos a los géneros de hongos como *Fusarium sp*, *Aspergillus sp*, manifestándose cuando existe la ruptura de las barreras de protección ocular y se ven favorecidas por las sustancias que segregan las glándulas de la conjuntivas, palpebrales y lagrimales, etc. (40,43) generalmente es causada por traumatismo inicial, a partir de éste se implantan directamente las esporas del hongo en el estroma de la córnea; así mismo el agente traumatizante (astilla, fragmentos vegetales, etc.) pueden causar la ruptura del epitelio de la córnea, el cual expone al tejido estromal a la invasión por el hongo. La lesión se inicia en un pequeño nódulo elevado que produce una úlcera superficial, la cual se extiende a veces se perfora llegando a producir endoftalmitis. (41).

2.4 Aspergilosis ótica.

PATOGENIA: La infección micótica generalmente se desarrolla sobre una otitis bacteriana externa preexistente, eczema o dermatitis seborreica del canal auditivo externo, procesos de larga instalación que requieran el uso de cortico y antibioticoterapia, las cuales crean un medio óptimo para la colonización de los hongos oportunista que muchas veces constituyen la flora habitual .

El hongo se desarrolla en el canal auditivo externo sobre cerumen, escamas epiteliales y detritus. El resultado es un tapón de micelio y desechos tisulares, (54) que ocasionan irritación, prurito, dolor e hipoacusia: Puede haber erosión superficial pero sin penetración profunda y usualmente sin daños serios sobre la membrana timpánica. La lesión por *Aspergillus* es por lo regular subaguda . (2,47).

La invasión tisular por *Aspergillus* parece coincidir con trastornos de las defensas inmunes que proporcionan los macrófagos, ya que éstos atacan la forma conidial y por otra parte las células polimorfonucleares atacan al micelio y esporas. (52).

III ASPECTOS CLINICOS.

La aspergilosis pulmonar tiene gran variedad de manifestaciones clínicas que van desde: el aspergiloma, aspergilosis pulmonar invasiva y la aspergilosis alérgica. (9-11).

3.1 Aspergilosis pulmonar:

3.1.1. Aspergiloma: Es considerado como una manifestación saprófita de la colonización por *Aspergillus* sp, (2-4,13,15) es una masa de micelio, con hifas en degeneración y restos amorfos libres, ubicados en antiguas cavidades pulmonares; los agentes etiológicos que frecuentemente forman al aspergiloma son: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*. (9,12,14); éste comúnmente se encuentra en el segmento apical de los lóbulos pulmonares superiores. (10, 13).

La hemoptisis es la manifestación más consistente asociada con este padecimiento, la cual varía entre el 50-80% según diversos estudios. (2,4). Willar y Pimentel (3) sugieren que la hemoptisis es causada por trauma del tejido vascular debido al movimiento de esta masa fúngica dentro de la cavidad; otros síntomas observados con frecuencia son tos, esputo, ocasionalmente fiebre, dolor, pérdida de peso y crepitación en la zona de lesión. (9,12,15).

3.1.2. **Aspergilosis pulmonar invasiva:** Se caracteriza por la penetración de hifas de *Aspergillus* en tejido pulmonar (en un 70%), donde crece dentro del parénquima y frecuentemente se rompe en el interior de las arteriolas, produciendo trombosis e infarto hemorrágico; como agentes etiológicos se citan *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus*. (14,16,17,22); se han descrito en forma aguda y crónica. La primera se manifiesta con neumonía con o sin la formación de abscesos, pudiendo ser fatal, la segunda es una enfermedad granulomatosa con necrosis . En la forma neumónica los síntomas son inespecíficos incluye fiebre, tos, escalofrío, disnea, dolor pleurítico, náuseas, vómito y ocasionalmente erupciones en la piel.

Los síntomas son menos severos en la forma crónica e incluye en menor grado, fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, pérdida de peso, hemoptisis; pudiendo desarrollar ocasionalmente síndrome de obstrucción bronquial de la vena cava, que incluye cefalea, disfagia, disnea. (10,18,19). Hay diseminación hematogena al encéfalo, hígado, tracto gastro intestinal, miocardio, tiroides y algunas veces a riñón. (10). Es una entidad clínica de mal pronóstico.

3.1.3 **Aspergilosis alérgica broncopulmonar:** Fue descrita por primera vez por Hinson y asociados en 1952, y es causada por hipersensibilidad al *Aspergillus*. (29). Usualmente se relaciona con pacientes asmáticos y con enfermedades atópicas, quienes pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad tipo I, por la inhalación de antígenos orgánicos (10,13,28); La especie de *Aspergillus* que normalmente está asociada a la aspergilosis alérgica broncopulmonar es: *A. fumigatus*, otras implicadas son *A. flavus*, *A. niger*, *A. ochraceus* y *A. terreus* (19-21). Esta enfermedad está caracterizada por episodios de fiebre, infiltrados pulmonares, ataques paroxísticos de tos, disnea y dolor torácico.

3.2. **Aspergilosis alérgica:** La inhalación de las esporas de *Aspergillus* en pacientes atópicos pueden generar reacciones de hipersensibilidad. Los signos y síntomas clínicos de la rinitis por *Aspergillus* son inespecíficos, los más comunes son: rinorrea, edema de la mucosa nasal, estornudos constantes, lagrimeo y prurito nasal. (31-33,35).

Alveolitis alérgica extrínseca.- Es una manifestación alérgica a las conidias de *Aspergillus* en individuos no atópicos, que están expuestos a la inhalación de grandes cantidades de esporas y desechos miceliales, por lo tanto es común en trabajadores de molino, granjeros. Los síntomas que se presentan son: tos, disnea, algunas veces fiebre y escalofríos. (1). En pacientes con asma la sintomatología es más intensa presentando disnea, tos y broncoespasmos. (1,2).

3.2.1. **La sinusitis alérgica por *Aspergillus*.**- Es una entidad clínica nueva en 1983, fue descrita por Katzenstein y Cols (37), quienes pensaron que la enfermedad era debida a una reacción inmunológica al antígeno de *Aspergillus*; provocando una reacción de hipersensibilidad de tipo I y tipo III, y no se consideró como una verdadera infección fúngica de tejido blando (31). Reportes adicionales de Neikle en 1981, Keen en 1989, manifiestan que en la mayoría de los casos están presentes síntomas de pólipos nasales, sinusitis crónica y la mayoría de los pacientes tienen antecedentes de asma y una proporción de ellos tienen múltiples operaciones de senos nasales (10).

3.3.1 Aspergilosis oftálmica: Los rasgos de la úlcera producida se consideran típicos, existe mínima infiltración celular en el estroma corneal, zona necrótica elevada, bordes irregulares, lesiones satélites blanco-amarillentas o grisáceas y un anillo limitado, también se presenta iritis moderada, casi siempre produce pus en la cámara anterior del ojo o hipopion. (2,11,41), cuando el cuadro es agudo, en términos de días aparece entorpecimiento y raras veces vascularización corneal.

La gravedad clínica en la queratitis por *Aspergillus* es de grado moderado, de progreso lento y sobresalen la fotofobia, pérdida de la agudeza visual, ardor y/o lagrimeo. (2,42,47), formación de abscesos orbitales y retinitis (signos más evidentes en cuadros de sida). (43). Cuando evoluciona a una endoftalmitis se sugiere una enucleación del globo ocular debido a la facilidad con que se disemina a través del nervio óptico. (2,42,43,47).

3.4 Aspergilosis ótica: Las manifestaciones clínicas de la otomicosis pueden aparecer en forma aguda o crónica ; apareciendo el inicio agudo con una inflamación marcada evidenciada por ruborización, edema, secreción blanquecina espesa que puede o no ser maloliente; (2,51) puede haber otalgia y a la otoscopia se observan: placas de masas filamentosas y tapizadas por un líquido cremoso con aspecto de papel secante húmedo y un puntillero que dependiendo del agente etiológico puede ser de color gris-marrón-verde o negro; también se puede observar depósitos blancuzcos, grisáceos y verde-marrón.

Dentro de los hallazgos clínicos a la otoscopia también se puede observar parcial o total obstrucción del canal auditivo externo por masas filamentosas ya mencionadas. (53).

En una fase crónica de la otomicosis los síntomas sobresalientes a mencionar son: prurito, sensación de plenitud, esto hace que la lesión se torne más eczematosa y la piel de aspecto liquenificado.

En casos raros el paciente puede presentar descargas amarillentas mal olientas acompañadas de ardor, tinnitus; al examen otoscópico se puede revelar: otitis exudativa externa acompañada por costras melicéricas (amarillentas), bajo las cuales existe un tegumento húmedo; crónicamente la otomicosis puede llevar a una meningitis granulosa, en la cual el tímpano se cubre de una pequeña superficie rosada con gruesas granulaciones y una o más perforaciones. (2,51).

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO:

Aspergilosis pulmonar: El diagnóstico de las aspergilosis está basado en evidencias micológicas, inmunológicas, radiológicas e histológicas.

El examen directo: del material recolectado (expectoración, lavado bronquial, exudados, fragmentos de biopsia), después de agregar hidróxido de potasio al 10% o solución salina se observa lo siguiente: aspergilosis pulmonar saprofitica (aspergiloma) .- hifas ramificadas incrustadas en el material biológico y rara vez se logran encontrar cabezas aspergilaes.

En el caso de la aspergilosis pulmonar invasiva raras veces se observa cabezas aspergilaes, generalmente se observan hifas gruesas y tabicadas. (19,23,24).

Aspergilosis rinitica:- El examen directo es de poca utilidad tanto en rinitis, alveolitis y asma, ya que el hongo por lo general no se encuentra invadiendo ni saprofitando el tejido nasal y alveolar. (2)

Aspergilosis oftálmica:- El éxito del diagnóstico de la queratitis por *Aspergillus* depende de una toma de muestra adecuada, en donde se haga un raspado enérgico que no dañe al ojo y que se obtenga cultivos positivos e imágenes parasitarias. De tal manera que se procede a: anestesiar el ojo con gotas de proparacina o clorhidrato de tetracaína al 2%.

Después de 2 min. con la acción del anestésico se raspan los bordes con una espátula ejerciendo ligera presión y se toman dos muestras para examen directo y otra para el cultivo.

Tinciones y exámenes directos: el frotis puede teñirse con técnicas como la de Giemsa, PAS, Grocott y Papanicolau; otra alternativa puede ser el uso de KOH al 10% ó dimetilsulfóxido al 10% entre porta y cubreobjetos. Al microscopio se pueden observar abundantes hifas gruesas y ramificadas que en caso particular de *Aspergillus* éstas se observan en ángulo de 45°. (2,5,8,13-16)

Aspergilosis ótica:- El diagnóstico clínico debe y puede ser confirmado por medio de un examen directo y correlacionado con cultivos. La muestra obtenida del canal auditivo externo consiste en cerumen, restos de exfoliación de epitelio, escamas, cuando exista exudado la toma se hará al través de un hisopo estéril ó una cucharilla para llevar a cabo la observación y el cultivo.

El examen directo del material recolectado se le agrega KOH al 10% ó DMS (10%) y se observa al microscopio abundantes hifas, y la forma parasitaria que depende del agente etiológico, cuando se trata de la especie *Aspergillus* se ven abundante hifas, microconidias y cabezas aspergilaes en los casos crónicos.(2,51).

CULTIVO:

El medio de cultivo comúnmente empleado es el Sabouraud agar, la incubación se realiza de 25 a 37° C. y los cultivos deben conservarse hasta 3 semanas; las colonias aparecen como acúmulos filamentosos que inicialmente son blancos y cambian de color a medida que producen esporas. El examen microscópico revela la presencia

de cabezas aspergilaes compuestas por conidióforos cuyas vesículas están cubiertas de esterigmas que sostienen largas cadenas de conidias; la especie presenta características independientes, descritas en los antecedentes.

Macroscópicamente presentan pigmentación que van desde un color verde-amarillento-marrón-negro dependiendo de la especie de *Aspergillus* que se desarrolle.

Los cultivos no son concluyentes, puesto que la gran mayoría de los agentes etiológicos constituyen flora habitual, de manera que el aislamiento del hongo debe coincidir con la forma parasitaria observada al microscopio (2).

Agente Etiológico	Características macróscopicas	Características microscópicas	Tropismo del Aspergillus
<i>A. fumigatus.</i>	Las colonias son planas e ilimitadas polvosas o aterciopeladas de color verde, en ocasiones presentan un halo micelial blanco alrededor de la colonia.	Hifas hialinas y nitidas septadas, con conidióforos largos que terminan en una gran vesícula en forma de pseudo clava. produce en la mitad superior una única hilera de esterigmas, las que sostienen cadenas de conidias esféricas de 2-3 μm .	Pulmón Nariz Ojo Oído
<i>A. flavus</i>	Las colonias son ilimitadas, polvosas o aterciopeladas, de color verde amarillento con un halo micelial blanco, al reverso producen pigmento marrón-rojizo.	Conidias de 2-3 μm forman cadenas cortas alrededor de la circunferencia de la vesícula, ésta da origen a una doble hilera de esterigmas, de las que nacen las conidias; presentan hifas hialinas y claramente septadas.	Nariz Pulmón Ojo Oído

A. niger.	Las colonias son planas, granuladas, negras e ilimitadas, de forma purulenta, al reverso amarillo-ambar.	Presentan hifas hialinas septadas, con conidióforos largos y vesículas usuales, no visibles por estar cubiertas por una densa esfera de conidias de 2-3 μm . esféricas y negras que provienen de toda la superficie de la vesícula (forma radial).	Oído Nariz Pulmón
A. terreus.	Las colonias son ilimitadas, granuladas o purulentas, de color beige, con un pequeño halo micelial blanco alrededor de las colonias, al reverso marrón.	Presentan micelio micrósifonado de 2-4 μm tabicado e hialino, las cabezas aspergilaras miden entre 40 y 60 μm y están compuestas por conidióforos largos (80-100 μm), vesículas redondas de donde forman dos series de esterigmas dispuestas en un ángulo de 180°, de las segundas nacen las microconidias que miden 1 a 2 μm .	Pulmón Ojo

BIOPSIA:

Cuando los exámenes directos y cultivos son negativos, la biopsia es de gran utilidad en los cortes se presenta una masa de hifas tabicadas, siendo éstas indispensables para las úlceras cutáneas y micetomas en ambos casos se observan granulomas inflamatorios, en la úlcera se ven zonas de necrosis y el agente etiológico se presenta en formas de hifas tabicadas.

INMUNODIAGNOSTICO:

Cuando se sospeche de una posible aspergilosis alérgica es necesario valorar otros parámetros para determinar el estado de hipersensibilidad. Así como para la aspergilosis pulmonar invasiva, saprofitica y diseminada.

Son las dos técnicas de inmunodiagnóstico normalmente utilizadas: técnica de inmunodifusión doble en gel y de inmonoelectroforesis. (10,12,13,18,19,30).

La primera técnica está basada en la difusión de antígeno y del anticuerpo sobre un medio semisólido, en donde estos forman el complejo antígeno-anticuerpo y que al alcanzar concentraciones equivalentes se presenta precipitación Ag-Ac.

Normalmente los anticuerpos que se ven involucrados en reacciones de precipitación son los de tipo IgG (precipitinas) específicos, la técnica de inmonoelectroforésis se basa en la separación inicial de las proteínas séricas en un campo electroforético seguido por una doble difusión del Ag. y Ac. en medio semisólido; así en el aspergiloma las precipitinas se hallan presentes en el 92% - 100% de los pacientes. (18,19,25), algunos investigadores sugieren la clasificación del aspergiloma en cinco grupos dependiendo del número de bandas de precipitación que sean observadas, se ha sugerido que la presencia de 3 a 4 puede ser indicativo de un aspergiloma. (10,28).

En el caso de la aspergilosis alérgica, la presencia de precipitinas forma parte importante de lo que algunos investigadores (38) llaman criterios de diagnóstico mayor, en dichos pacientes se encuentran elevados la IgE e IgM; estas inmunoglobulinas pueden dar lugar a reacción de Arthus tipo III, la cual se presenta dentro de las 2-6 horas posteriores a la aplicación intradérmica del antígeno de *Aspergillus*.

Otras técnicas menos empleadas en el diagnóstico serológico de la aspergilosis incluyen: fijación de complemento, hemaglutinación pasiva, inmunofluorescencia indirecta, ELISA. (2,5,7,28,29), éstas son útiles sólo en los casos de cuadros sistémicos, particularmente en la aspergilosis pulmonar invasiva.

RAYOS X:

Es indispensable para las formas pulmonares siendo limitadas en la aspergilosis alérgica y en el tipo invasivo las radiografías pulmonares muestran infiltrados densos o difusos, zonas con marcada densidad, sin que estas características puedan dar el diagnóstico de aspergilosis.

La principal evidencia radiológica en el aspergiloma es el signo de Monod. Otros métodos diagnóstico son la tomografía axial computarizada de tórax en donde hay evidencia de zonas bronquiectásicas centrales, así como los estudios de resonancia magnética para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva y en aspergilomas.(11,12,18,21).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TRATAMIENTO:

El tratamiento en los casos de aspergilosis alérgica depende de los valores de IgG, IgE y eosinofilia; la terapia más utilizada es a base de antihistámicos así como corticoterapia (2,18,19,25).

En la aspergilosis pulmonar, se pueden emplear diferentes antifúngicos como la nistatina en aerosol, anfotericina B de dosis a 0.5-0.25 Kg; KI de 3 a 6 g/día en solución por vía oral e itraconazol a la dosis de 200-300 mg/día vía oral.

Para aquellos que no sea de utilidad la quimioterapia es necesaria la cirugía más tratamiento sistémico (2,3).

En el tratamiento para las infecciones oftálmicas la elección es a base de pimaricina en solución al 5% con aplicaciones periódicas, se emplea también nistatina a la dosis de 8,000 a 20,000 u/hr., se ha utilizado también una suspensión de anfotericina B, a la dosis de 1 mg/ml; es también de gran utilidad el empleo de terapias sistémicas a base de azoles como ketoconazol (200-400 mg/día) e itraconazol (100-200 mg/día) y asociándose con una terapia tópica de algunos imidazoles como isoconazol, miconazol y ketoconazol.(2,6,50).

Para el tratamiento de la otomicosis se debe establecer la limpieza del canal auditivo, extrayendo mecánicamente el material orgánico, a través de solución de Burrow, así como la administración de agentes antimicóticos, siendo los más selectos de tipo tópico, utilizándose una solución de anfotericina B, nistatina, tolciclato e itraconazol en el caso específico de *Aspergillus*, en caso de ser asociada la otomicosis con una otitis bacteriana se debe emplear tratamiento antibacteriano a base de cremas con bacitracina, neomicina o bien soluciones de timol al 1% o acetato de metacresil. (2,51,52).

CONCLUSIONES:

- a).- Las aspergilosis son diversas enfermedades, que tienen en común el género *Aspergillus*; habitualmente son de tipo oportunista y se adquieren a través de la inhalación de esporas, afectando principalmente al aparato respiratorio, colonizando cavidades preexistentes o produciendo procesos invasivos. Este género también puede producir micosis superficiales afectando principalmente al conducto auditivo y el ojo (córnea).
- b).- De acuerdo a la revisión bibliográfica de las entidades estudiadas, se encontró que la mayor prevalencia de aspergilosis, afectó al tejido pulmonar (75%); disminuyendo en los casos de aspergilosis alérgica, ótica y oftálmica; éstas dos últimas presentándose e incrementándose sólo cuando se asocian factores predisponentes como por ejemplo la humedad y/o traumatismo.
- c).- Las especies de *Aspergillus* más encontradas en infecciones pulmonares y aspergilosis alérgica corresponden a *A.fumigatus*, *A.flavus* y *A.niger*, mientras que en la otomicosis los agentes etiológicos de mayor frecuencia fueron *A.niger* y *A.flavus*; en la queratitis micótica se encontró *A.fumigatus* y *A.niger* principalmente.
- d).- La identificación de las especies se obtienen a través del estudio de las características macro y microscópicas de la colonia; así como el cultivo de las diferentes secreciones obtenidas, siendo éste de escaso valor diagnóstico por lo que se hace uso de pruebas inmunológicas en el caso de la aspergilosis pulmonar y la aspergilosis alérgica.

e).- El diagnóstico del laboratorio de las aspergilosis saprofiticas e invasivas se fundamenta en el examen directo, así como en las diferentes tinsiones ya mencionadas. En la variedad invasiva es de gran apoyo la biopsia y el cultivo.

f).- El tratamiento de la aspergilosis depende de la entidad clínica, este puede ser desde el uso de antihistamínicos, corticoterapia en el caso de la aspergilosis alérgica, así como el uso de la nistatina y anfotericina B (debidamente dosificada) e itraconazol. Cuando el tratamiento medicamentoso tiene poco éxito se debe acudir al tratamiento quirúrgico.

En el caso de infecciones oftálmicas se han visto buenos resultados con pimaricina; así como en las infecciones óticas es de importancia la limpieza efectiva del canal auditivo y el uso de antifíngicos, por ejemplo el tolclolato entre otros; cuando coexisten infecciones bacterianas es aconsejable la combinación con antibacterianos.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Sherris J.C., Champoux JJ. Microbiología Médica. Introducción a las enfermedades infecciosas. edit Doyma, edición España 1993.
- 2.- Bonifaz A. Micología médica básica. Méndez Cervantes. edit México, D.F., 1991.
- 3.- Zapater RC. Micología médica diagnóstico y tratamiento edit. El Ateneo. Buenos Aires, Argentina 1981.
- 4.- Cabot RC, et al. Casos reords of the Massachusetts General Hospital (caso 45-1990). N. Engl J. Med. 1990; 323:1329-1325.
- 5.- Schmitt SH, Blevins A, Sobeck K. *Aspergillus* species from Hospital air and from patients. Mycoses. 33; 11:539-541.
- 6.- Dewhurst A.G, Cooper MJ, Khan SM, et al. Invasive aspergillosis in immunosuppressed patients-potencial of hospital buildin work. Br Med. J. 1990; 301:802-804.
- 7.- Hovenden JL, Nicklason F, Barnes RA. Invasive pulmonary aspergillosis in non immunocompromised patients. Br Med J. 1991;302:906.
- 8.- Hovenden JL, Nicklason F, Barnes RA. Invasive pulmonary aspergillosis in non-immucompromised patients. Br Med J. 1991; 302:583-584.
- 9.- Tomlinson JR, Sahn SA. Aspergiloma in sarcoidosis and tuberculosis. Chest 1987; 92:505-508.
- 10.- Rohatgi PK, Rohatgi NB. Clinical spectrum of pulmonary aspergillosis, South Med J. 1984; 77:1291-1301
- 11.- Conant NF, et al. Micología , 3 edit. Interamericana, México.1972.
- 12.- Cancroft E, Montorfano D, Fulco O. Mycetoma in post radiation pulmonary cavities. State J Med. 1984; 84: 458-460

- 13.- Shonheyder H. Pathogenetic and serological aspects of pulmonary aspergillosis, *Scand J. Infect Dis.* 1987; 51: 1-62.
- 14.- Kibbler CC, Melkins SR, Bhamra A. Pulmonary mycetoma following invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Thorax.* 1988;43:109-112.
- 15.- Adeyemo AO, Odelowo EO, Makanjuola DJ. Management of pulmonary aspergilloma in the presence of active tuberculosis. *Thorax.* 1984; 39:862-867.
- 16.- Perraud M, Piens MA, Nicoloyannis N, et al. Invasive nosocomial pulmonary aspergillosis. risk factors and hospital building works. *Epidemiol Infect.* 1987; 99:407-412.
- 17.- Moore CK, Hellreich MA, Coblenz CL. *Aspergillus terreus* as a cause of invasive pulmonary aspergillosis. *Chest.* 1988; 94:889-891.
- 18.- Dar MA, Ahmad M, Weinstein AJ, et al. Thoracic aspergillosis (part I): overview and aspergiloma. *Cleve Clin Q.* 1984; 51:615-630.
- 19.- Dar MA, Ahmad M, Weinstein AJ, et al. Thoracic aspergillosis (part II): primary pulmonary aspergillosis, allergic bronchopulmonary asperillosis, and related conditions. *Cleve Clin Q.* 1984;51:631-653.
- 20.- Slavin RG, Gottlieb CC, Avioli LM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Arch Intern Med.* 1986; 146:1799-1801.
- 21.- Brumund W, Resnick A, Fink JN, et al. *Aspergillus fumigatus* specific antibodies in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 1987; 25:5-9.
- 22.- Treger TR, Visscher DW, Bartlett MS, et al. Diagnosis of pulmonary infection caused by *Aspergillus*: usefulness of respiratory cultures. *J Infect Dis.* 1985; 152: 572-576.
- 23.- Denniger DW, et al. Invasive pulmonary aspergillosis diagnosed by blood culture an successfully treated. *Br J Dis. Chest.* 1987; 81:300-394.

- 24.- Yu VL, Muder RR, Poorsattar A. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med.* 1986; 81:249-254.
- 25.- Battaglini JW, Murray GF, Keagy PA, et al. Surgical management of symptomatic pulmonary aspergilloma. *Ann Torac Surg.* 1985;39:512-516.
- 26.- Patterson R, Greenberger PA, Lee TM, et al. Prolonged evaluation of patients with corticosteroid dependent asthma stage of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80:663-668.
- 27.- Hantsch CC, Tanus T. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with adenopathy. *Ann of Intern Med.* 1991; 115:547-547.
- 28.- Herold JC, Kraner PD, Serti Kaspa, et al. Invasive pulmonary aspergillosis. Evaluation with MR. imaging. *Radiology.* 1989;173:717-721.
- 29.- Roger TR, Haynes KA, Barnes RA. Value of antigeno detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. *The Lancet.* 1990;336: 1210-13.
- 30.- Fratamico PM, Buckley HR. Identification and characterization of an immunodominant 58 kilodalton antigen of *A. fumigatus* recognized by sera of patients with invasive aspergillosis. *Infect and Immun.* 1991;59:309-315.
- 31.- Sarti EJ, Lucente FE. Aspergillosis of paranasal sinuses. *Ear Nose and Throat.* 1988;67:824-31.
- 32.- Quiney RE, Roger MJ, Davidson RN. Craniofacial resection for extensive paranasal sinus aspergilloma. *J Laryngology and Otology.* 1988; 102:1172-1175.
- 33.- Boutros A, Kahn. JS, Wenig BL. Clínica and pathologic diagnosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115:114-117.
- 34.- Swoboda H., Ullrch R. Aspergiloma in the frontal sinus expanding in to the orbit. *J Clin Pathol.* 1992; 45:629-630.

- 35.- Baydala LT. Invasive aspergillosis of the nose and paranasal sinuses in immunocompromised children. CMAJ 1988; 139:283.
- 36.- Dulop IS, Billson FA. Visual failure in allergic *Aspergillus* sinusitis. Br J of Ophthalmol. 1988; 73:127-130.
- 37.- Jonathan D, Lund V, Miloy C. Allergic *Aspergillus* sinusitis and overlooked diagnosis. J of Laryng and Otology. 1989;103:1181-1183.
- 38.- Talbot GH, Huana A, et al. Invasive *Aspergillus* rhinosinusitis in patients with acute leukemia. Reviews of Infections Diseases. 1991;13:219-32.
- 39.- Bonifaz A. Ulceras corneales micóticas y estudio de la flora fúngica de la conjuntiva ocular. LAB-acta. 1991;3(1): 31-6.
- 40.- Gugnani Hc, Gupta S, Taiwar RS. Role of opportunistic fungi in ocular infection in Nigeria. Mycopathology. 1978;65 (1-3):55-66.
- 41.- Thomas PA. Mycotic keratitis an underestimated mycosis. J Med Vet Mycol. 1994;32:235-56.
- 42.- Upadhyay MP, Enda P. Keratitis due to *Aspergillus flavus* successfully treated with thiabendazole. Br J of Ophthalmol. 1980;64:30-32.
- 43.- Everett AI MD, Irmaahmed. Ophthalmology clinic of North America Aids and Ophthalmology new solutions. Guest-editors. 1997; March 10 (1).
- 44.- Jones BR. Principles in the management of oculomycosis. XXXI. Edward J. Memorial lecture. Am J Ophthalmol. 1975;79:719-51.
- 45.- De Buen S, Montaña MG. Queratomicosis. Rev. Méd. Hosp. Gral. Méx. S.S. 1985;47(17):463-70.
- 46.- Foster CS. Fungal keratitis. Infect. Dis Clin North Am. 1992;6(4):851-7.
- 47.- De Buen S, González AG. Queratomicosis: Importancia del raspado corneal para su diagnóstico y tratamiento. Gaceta Médica de México. 1977;113(5):239-244.

- 48.- Ishibashi Y, Masumoto Y, Takei K. The effects intravenous miconazole on fungal keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:433-7.
- 49.- Fitzsimons R, Peters AL. Miconazole and ketaconazole as satisfactory first line treatment for keratomycosis. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:605-8.
- 50.- Thomas PA, Abram DJ, Kalavaty CM, et al. Oral itraconazole therapy for mycotic keratitis. *Mycoses.* 1988;31(5):271-9.
- 51.- Paulose K, Khalifa A, Shenoy P, Sharma RK. Mycotic infection of the ear (otomycosis): a prospective study. *J Laryng Otolology* 1989;103:30-35.
- 52.- Yehia M, Al-Habib HM, Shehab NM. Otomycosis: a common problem in North Iraq. *J of Laryg and Otolgy.* 1990; 104:387-89.
- 53.- Brickley LS, Betts RF, Parkins CW. Atypical invasive external otitis from *Aspergillus*. *Arch Otolaryng* 1988; 114:1024-28.
- 54.- Bonifaz A. Otomicosis y estudio de la flora micológica habitual del conducto auditivo externo. *LAB-acta.* 1990; 2(1):17-22.