



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**

**“Aspergilosis: formas clínicas y el impacto  
de la aspergilosis pulmonar en México”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADA EN BIOQUIMICA DIAGNOSTICA**

**P R E S E N T A:**

**VARELA HERNANDEZ AMELLALY**

**ASESOR:  
DR. ENRIQUE SALAS TELLEZ**

**CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO, 2018**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

**Aspergilosis: formas clínicas y el impacto de la aspergilosis pulmonar en México.**

Que presenta la pasante: **Amellaly Varela Hernández**

Con número de cuenta: **306297973** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Noviembre de 2017.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Tonatiuh Alejandro Cruz Sánchez	
<b>VOCAL</b>	Dr. Enrique Salas Téllez	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. Alma Lucila Nuñez del Arco	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Q.F.B. Leticia Cubillo Carrillo	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Q.F.B. Arianna Lezama Uc	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

## DEDICATORIAS

*“No creo en tomar la decisión correcta, tomo una  
decisión y la hago correcta”*

*Muhammad Ali Jinnah.*

*A mis padres Manuel y Carmen, por apoyarme cuando estaba  
perdida e indecisa, cuando inicié un nuevo camino y ahora en la  
culminación de este. Me apoyaron en buenas y malas decisiones y  
me socorrieron cuando mi mundo se venía abajo.*

*Los amo con toda mi alma.*

*A mis hermanas Erika, Candy y Miriam por estar ahí soportando  
mis malos ratos y disfrutando los buenos. Todos estos años he  
aprendido mucho de cada una y son mis cimientos de lo que soy hoy  
en día.*

*Sin ustedes no tendría nada.*

*A mi hermano Juan que siempre me hiciste ver de mal momento el  
mejor lado. No he conocido a nadie tan divertido pero tan firme y  
solidario, sin duda eres el mejor hombre que he conocido.*

*Te adoro Bany.*

*A Alfonso, mi vida, que me has enseñado un nuevo camino el cual podemos recorrer juntos. Me apoyas en todo y estas ahí para mí y sé que siempre lo estarás, al igual que yo estoy para apoyarte en las buenas y en las malas siempre. Gracias a ti he sabido a donde me dirijo en la vida.*

*Eres el amor de mi vida y mi sueño hecho realidad.*

*A Milton, que me has demostrado que hay caminos muy difíciles de recorrer pero no hay que mirar atrás, ni arrepentirse, ni lamentarse; únicamente hay que mirar adelante, seguir, luchar para estar mejor y poder vivir una gran vida con aquella persona que amamos. Gracias a tu determinación se que este, mi último peldaño no es nada a comparación de la gran escalinata que te toco andar y a la cual no le has demostrado debilidad, solo una sonrisa y que seguirás adelante para llegar a la cima.*

*Sí, eres el mejor.*

*Gracias por tanto amor y tanto apoyo.*

# INDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>I</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>III</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>V</b>
<b>1. DEFINICIÓN DE ASPERGILOSIS</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ETIOLOGÍA</b> .....	<b>2</b>
<b>3. MICOLOGÍA</b> .....	<b>3</b>
3.1. <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	8
3.2. <i>Aspergillus niger</i> .....	9
3.3. <i>Aspergillus flavus</i> .....	10
3.4. <i>Aspergillus nidulans</i> .....	11
<b>4. ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b> .....	<b>14</b>
<b>5. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS</b> .....	<b>17</b>
5.1. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA .....	17
5.2. HÁBITAT Y FUENTE DE INFECCIÓN.....	17
5.3. VÍA DE ENTRADA.....	19
5.4. SEXO Y EDAD .....	20
5.5. OCUPACIÓN .....	20
5.6. PERIODO DE INCUBACIÓN .....	20
5.7. FACTORES DE PREDISPOSICIÓN .....	21
5.8. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL Y EN MÉXICO .....	29
5.8.1. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL .....	29
5.8.2. EPIDEMIOLOGIA EN MÉXICO .....	32
<b>6. PATOGENIA</b> .....	<b>45</b>
6.1. ASPERGILOSIS PULMONAR .....	47
6.1.1. ABPA .....	47
6.1.2. ASPERGILOSIS INVASIVA.....	49
6.1.3. ASPERGILOMAS.....	50
6.2. RINOSINUSITIS .....	51
6.3. FORMAS CUTÁNEAS.....	51
6.4. MICETOMAS .....	52
6.5. ONICOMICOSIS .....	52
6.6. INFECCIONES DE OJOS Y OÍDOS.....	53
6.7. ASPERGILOSIS DISEMINADAS.....	54
<b>7. ASPECTOS CLÍNICOS</b> .....	<b>55</b>
7.1. ASPERGILOSIS PULMONAR .....	56
7.1.1. ABPA .....	56

7.1.1.1.	ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA O “PULMÓN DEL GRANJERO” .....	59
7.1.1.2.	PACIENTES CON ASMA .....	60
7.1.1.3.	PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA.....	60
7.1.2.	ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA.....	62
7.1.2.1.	ASPERGILOSIS PULMONAR CRÓNICA NECROTIZANTE.....	63
7.1.2.2.	ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA AGUDA.....	63
7.1.2.3.	TRAQUEOBRONQUITIS.....	64
7.1.3.	ASPERGILOMAS.....	66
7.2.	RINOSINUSITIS .....	68
7.2.1.	RINOSINUSITIS ALÉRGICA .....	69
7.2.2.	RINOSINUSITIS NO INVASIVA (BOLAS FÚNGICAS).....	69
7.2.3.	RINOSINUSITIS INVASIVA.....	70
7.3.	FORMAS CUTÁNEAS.....	72
7.3.1.	ASPERGILOSIS CUTÁNEA PRIMARIA.....	72
7.3.2.	ASPERGILOSIS CUTÁNEA SECUNDARIA .....	74
7.3.3.	SAPROFITACION EN QUEMADOS .....	75
7.4.	MICETOMAS .....	75
7.5.	ONICOMICOSIS .....	76
7.6.	INFECCIONES POR <i>ASPERGILLUS</i> EN OÍDOS Y OJOS.....	77
7.7.	ASPERGILOSIS DISEMINADA.....	78
7.7.1.	DISEMINACIÓN A ENDOCARDIO .....	78
7.7.2.	DISEMINACIÓN A SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL (SNC) .....	80
7.7.3.	DISEMINACIÓN GASTROINTESTINAL .....	82
7.7.4.	DISEMINACIÓN ÓSEA Y ARTICULARES .....	83
<b>8.</b>	<b>DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO .....</b>	<b>84</b>
8.1.	TOMA DE MUESTRAS .....	84
8.2.	EXAMEN DIRECTO .....	85
8.3.	CULTIVOS.....	86
8.4.	BIOPSIAS.....	87
8.5.	PRUEBAS INMUNOLÓGICAS.....	88
8.5.1.	SEROLOGÍA.....	88
8.5.1.1.	1-3-B-D-GLUCANO .....	89
8.5.1.2.	GALACTOMANANOS.....	90
8.5.2.	PRUEBAS MOLECULARES.....	92
8.5.2.1.	REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) .....	94
8.6.	RADIOGRAFÍAS Y TOMOGRAFÍAS.....	96
<b>9.</b>	<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....</b>	<b>103</b>
<b>10.</b>	<b>TRATAMIENTO Y PROFILAXIS .....</b>	<b>113</b>
10.1.	PROFILAXIS.....	113
10.2.	TRATAMIENTO .....	115
10.2.1.	ASPERGILOSIS PULMONAR .....	115
10.2.1.1.	ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA.....	120
10.2.1.2.	ASPERGILOSIS INVASIVA PULMONAR .....	128
10.2.2.	ASPERGILOSIS DISEMINADA.....	133

10.2.3. FORMAS CUTÁNEAS Y PARASITACIÓN EN QUEMADOS.....	135
10.2.4. ASPERGILOMAS.....	135
10.2.5. ONICOMICOSIS .....	137
10.2.6. INFECCIONES ÓTICAS, OFTÁLMICAS Y MICETOMAS.....	137
10.2.7. RINOSINUSITIS .....	138
<b>11. REFERENCIAS .....</b>	<b>139</b>

## ABREVIATURAS

Ácido desoxirribonucleico	(DNA)
Agar extracto de malta	(MEA)
Agar papa dextrosa	(PDA)
Agar sabouraud	(SDA)
Antígeno	(AG)
<i>Aspergillus flavus</i>	(AFL)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	(AF)
<i>Aspergillus nidulans</i>	(AND)
<i>Aspergillus niger</i>	(ANG)
<i>Aspergillus terreus</i>	(AT)
<i>Aspergillus versicolor</i>	(AV)
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	(ABPA)
Aspergilosis cutánea primaria	(ACP)
Aspergilosis cutánea secundaria	(ACS)
Aspergilosis pulmonar invasora	(API)
Células T helper	(células Th)
Células T reguladoras	(Treg)
Citomegalovirus	(CMV)
Código Internacional de Nomenclatura Botánica	(CINB)
Czapek agar	(CYA)
Czapek agar con 20% de sacarosa	(CY20S)
Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos	(FDA)
Dirección General de Información en Salud	(DGIS)
Enfermedad de injerto contra huésped	(EICH)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	(EPOC)
Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas	(ELISA)
Factor de crecimiento endotelial vascular	(VEGF)
Factor de necrosis tumoral	(TNF)
Factor estimulante de colonias de granulocitos	(G-CSF)
Factor estimulante de colonias de granulomonocitos	(GM-CSF)
Factor nuclear kappa B	(NF- $\kappa$ B)
Fibrosis quística	(FQ)
Grupo de Estudio de Micosis Americano	(MSG)
Hidróxido de potasio	(KOH)
Hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina	(ACTH)
Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa	(TNF- $\alpha$ )
Inmunoglobulina A	(IgA)
Inmunoglobulina E	(IgE)
Inmunoglobulina G	(IgG)
Inmunoglobulina M	(IgM)
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	(ISSSTE)
Instituto Mexicano del Seguro social	(IMSS)

Insuficiencia renal crónica	(IRC)
Interferón	(IFN)
Interferon gamma	(IFN- $\gamma$ )
Interferón gamma	(IFN- $\gamma$ )
Interleucina	(IL)
Intradermorreacción cutánea	(IDR)
Lavado broncoalveolar	(BAL)
Líquido cefalorraquídeo	(LCR)
Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer	(EORTC)
Petróleos mexicanos	(PEMEX)
Pruebas de función hepática	(PFH)
Radiografía de tórax	(RXT)
Radioinmunoensayo	(RIA)
Rayos x	(RX)
Reacción en cadena de la polimerasa	(PCR)
Receptores tipo toll	(Toll-like, (TLR))
Resonancia magnética	(RM)
Secretaría de la Defensa Nacional	(SEDENA)
Secretaría de Salud	(SALUD)
Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida	(SIDA)
Síndromes mielodisplásicos	(SMD)
Sinusitis fúngica alérgica	(SFA)
Sistema nervioso central	(SNC)
Tomografía computarizada	(TC)
Trasplante de médula ósea	(TMO)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	(TPH)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénicos	(alo-TPH)
Trasplantes de órganos sólidos	(TOS)
Unidad de cuidados intensivos	(UCI)
Volumen espiratorio forzado en 1 segundo	(FEV1)
Yoduro de potasio	(KI)

## ÍNDICE DE FIGURAS

Numero de figura	Pagina
<b>Figura 1.</b> Estructuras morfológicas en el género <i>Aspergillus</i> : cabezas radiadas y columnares, tipos de vesículas, célula pie, células Hülle.	7
<b>Figura 2.</b> Macromorfología y micromorfología de <i>Aspergillus fumigatus</i> .	8
<b>Figura 3.</b> Macromorfología y micromorfología de <i>Aspergillus niger</i> .	9
<b>Figura 4.</b> Macromorfología y micromorfología de <i>Aspergillus flavus</i> .	10
<b>Figura 5.</b> Macromorfología y micromorfología de <i>Aspergillus nidulans</i> .	11
<b>Figura 6.</b> Egresos por morbilidad de Aspergilosis en la República Mexicana en el periodo 2004-2013.	36
<b>Figura 7.</b> Egresos por morbilidad de personas con Aspergilosis por institución pública de salud.	37
<b>Figura 8.</b> Egresos por morbilidad de personas con Aspergilosis por entidad federativa.	38
<b>Figura 9.</b> Egresos por mortalidad de personas que tuvieron Aspergilosis en México en el periodo 2004 al 2013.	39
<b>Figura 10.</b> Egresos por mortalidad de personas que tuvieron Aspergilosis por institución pública de salud.	40
<b>Figura 11.</b> Egresos por mortalidad de personas que tuvieron Aspergilosis por entidad federativa.	41
<b>Figura 12.</b> Defunciones de personas que tuvieron Aspergilosis en México en el periodo de 1998 a 2013.	42
<b>Figura 13.</b> Defunciones de personas que tuvieron Aspergilosis en México por entidad federativa.	43
<b>Figura 14.</b> Defunciones de personas que tuvieron Aspergilosis por edad en México.	44
<b>Figura 15.</b> Formas clínicas de Aspergilosis.	45
<b>Figura 16.</b> “Bola fúngica” actuando como válvula, la cual provocó obstrucción bronquial en paciente.	67
<b>Figura 17.</b> Examen directo de exudado de senos nasales de un paciente con sinusitis.	68

<b>Figura 18.</b> Tomografía computarizada coronaria que muestra la invasión aspergilar, con marcada erosión ósea e invasión orbital.	71
<b>Figura 19.</b> Aspergilosis cutánea primaria.	73
<b>Figura 20.</b> Eumicetoma por <i>Aspergillus nidulans</i>	75
<b>Figura 21.</b> Onicomycosis por <i>Aspergillus terreus</i> .	76
<b>Figura 22.</b> Tomografía computarizada que muestran múltiples lesiones de anillo con edema perifocal en ambos lóbulos	81
<b>Figura 23.</b> Resonancia magnética con contraste que muestra lesión en forma de anillo en paciente con VIH.	82
<b>Figura 24.</b> Preparaciones patológicas.	88
<b>Figura 25.</b> RXT que muestra hiperinsuflación pulmonar, bronquiectasias difusas, fibrosis pulmonar, condensación del lóbulo inferior izquierdo y de la língula, infiltrados intersticiales bilaterales difusos (paciente con fibrosis quística).	98
<b>Figura 26.</b> TAC tórax de alta resolución: Bronquiectasias quísticas centrales en el lóbulo medio y língula. Engrosamiento peribronquial bilateral (enfermedad pulmonar crónica).	99
<b>Figura 27.</b> Signo del halo (A) y signo de menisco aéreo o media luna (B).	101
<b>Figura 28.</b> Espondilodiscitis por <i>Aspergillus fumigatus</i> de las vértebras C5 a T2 complicada con epiduritis en un paciente inmunocompetente de 76 años.	102
<b>Figura 29.</b> Propuesta de tratamiento antifúngico de la infección fúngica invasiva en los diferentes escenarios clínicos.	116

## ÍNDICE DE TABLAS

Numero de tabla	Pagina
<b>Tabla 1.</b> Taxonomía de Aspergillus (parte 1)	4
<b>Tabla 1.</b> Taxonomía de Aspergillus (parte 2). Clasificación actual del género Aspergillus	5
<b>Tabla 2.</b> Características macromorfológicas y micromorfológicas de las principales especies de Aspergillus	12-13
<b>Tabla 3.</b> Factores de riesgo y población de riesgo para desarrollar aspergilosis invasora	22
<b>Tabla 4.</b> Comparación de los hallazgos de los RX y TC de tórax en ABPA	97
<b>Tabla 5.</b> Criterios de diagnóstico para ABPA	103
<b>Tabla 6.</b> Criterios considerados en el diagnóstico de la infección fúngica invasiva	109
<b>Tabla 7.</b> Dosis recomendadas a niños con dificultades para seguir un tratamiento adecuadamente	124
<b>Tabla 8.</b> Situaciones clínicas y procedimiento quirúrgico indicado en la aspergilosis	136

## 1. DEFINICIÓN DE ASPERGILOSIS

Las aspergilosis son un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades oportunistas causadas por hongos filamentosos del género *Aspergillus*<sup>1,2</sup>. Son micosis no contagiosas y esporádicas, producidas por diferentes mecanismos patogénicos. Las formas clínicas de presentación son de diferente gravedad y ésta depende, fundamentalmente, de factores relacionados con el hospedero. La definición excluye, por tanto, las enfermedades causadas por toxinas (micotoxinas)<sup>2</sup>. Los tipos de aspergilosis más frecuentes son: pulmonar, diseminada, cutánea, ótica, oftálmica y estados de hipersensibilidad inmunológica (alergias)<sup>1,3</sup>.

## 2. ETIOLOGÍA

La aspergilosis es producida por hongos *Ascomycetes*, de la familia *Trichocomaceae*, en la actualidad clasificada dentro de la clase *Euascmycetes*<sup>1</sup>. Solo unas pocas especies, de las de 500 que se incluyen en el género *Aspergillus* se han descrito como causantes de patología en el hombre<sup>2,4</sup>. Las especies oportunistas son en promedio 20 y la especie de *Aspergillus* que se suele aislar más frecuentemente en seres humanos es AF. La proporción parece haber cambiado, ya que anteriormente esta cepa representaba el 90% de los casos<sup>4</sup>; sin embargo se ha reportado una porción de AF en el 56% de los pacientes<sup>5,6</sup>, seguido de AFL (19%)<sup>7</sup>, AT (16%)<sup>8</sup>, ANG (8%)<sup>9</sup> y AV (1%)<sup>2,6</sup>. Se han descrito casos de enfermedad en humanos por otras especies como AND<sup>2,6,10</sup>, *Aspergillus glaucus*<sup>1</sup>, *Aspergillus amstelodami*, *Aspergillus avenaceus*, *Aspergillus chevalieri*, *Aspergillus caesiellus*, *Aspergillus candidus*, *Aspergillus carneus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus fisheri*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus granulosis*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus quadrilineatus*, *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus ustus* y *Aspergillus wentii*<sup>9,10</sup>.

### 3. MICOLOGÍA

De la familia *Aspergillaceae* solo unas pocas especies, de las de 500 que se incluyen en el género *Aspergillus* se han descrito como causantes de patología en el hombre. Las especies oportunistas son en promedio 20 las cuales están incluidas hasta el momento dentro de los *Ascomycetes*, debido a que algunas presentan estados teleomórficos (sexuados) ascosporados, que contienen ascosporas redondas y cerradas (cleistotecio) o en forma de pera (peritecio)<sup>1</sup> (ver figura 1)<sup>11</sup>. A la mayoría de especies oportunistas como: ANG, AF, AT y AFL, no se les ha encontrado estado teleomórfico o sexuado<sup>10</sup>. Estos datos son importantes para la taxonomía fúngica, pero pierden pertinencia clínica porque en la enfermedad en humanos se reproducen asexualmente<sup>2,10</sup>.

El género *Aspergillus* se asocia a los hialohifomicetos, entre otros hongos, tales como *Penicillium spp*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Fusilaruim spp*, *Scopulariopsis spp* y *Paecilomyces spp*. Hialohifomicosis es un término utilizado para describir la infección causada por hongos compuestos de hifas hialinas, septadas y sin pigmento<sup>10</sup>.

En cuanto a su taxonomía se reconoce a Link (1809) como al autor que validó al género, a pesar que Micheli (1729) fue el primero que lo describió. En el siglo XX se publicaron varias monografías del género, pero la más completa en su época y aún consultada fue la escrita por Raper & Fennell en el año 1965, que incluyó varias nuevas especies en una monografía que aceptaba 132 especies subdivididas en 18 grupos; sin embargo, a pesar de incluir la diagnosis latina de

las nuevas especies, no designaron las especies tipo, describiendo además los teleomorfos bajo el mismo nombre de los anamorfos (*Aspergillus*)<sup>11,12</sup>. Sin embargo la monografía de Raper y Fennell presentaba serios problemas de adecuación a la normativa del CINB ya que no se había tenido en cuenta la prioridad de los nombres más antiguos y las especies nuevas descritas no estaban tipificadas. Los nombres utilizados fueron tipificados por Samson y Gams (1985) y Kozakiewicz (1989) . Además, la clasificación infragenérica en grupos no es aceptada por el CINB, por lo que Gams et al. (1985) reclasificaron el género y lo dividieron en 6 subgéneros, cada uno de los cuales dividido a su vez en una o más secciones (Tabla 1 parte 1 y 2)<sup>1,12</sup> los cuales corresponden a los grupos descritos por Raper y Fennell<sup>12</sup>.

**Tabla 1. Taxonomía de *Aspergillus* (parte 1)**

División	<i>Ascomycota</i>
Clase	<i>Euascmycetes</i>
Orden	<i>Eurotiales</i>
Familia	<i>Trichocomaceae</i>
Genero	<i>Aspergillus</i>
Subgénero	<i>ver tabla 7 parte 2</i>

Fuente modificada: Bonifaz, 2012

**Tabla 1. Taxonomía de *Aspergillus* (parte 2). Clasificación actual del género *Aspergillus*<sup>a</sup>**

Subgénero	Sección	Sinónimo <sup>b</sup>	Especie tipo	Teleomorfo
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	Grupo <i>A. glaucus</i>	<i>A. glaucus</i>	<i>Eurotium</i>
	<i>Restricti</i>	Grupo <i>A. restrictus</i>	<i>A. restrictus</i>	--
<i>Fumigati</i>	<i>Fumigati</i>	Grupo <i>A. fumigatus</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>Neosartorya</i>
	<i>Cervini</i>	Grupo <i>A. cervinus</i>	<i>A. cervinus</i>	--
<i>Ornati</i>		Grupo <i>A. ornatus</i>	<i>A. ornatus</i>	<i>Warcupiella, Sclerocleista, Hemicarpenteles</i>
<i>Clavati</i>	<i>Clavati</i>	Grupo <i>A. clavatus</i>	<i>A. clavatus</i>	--
	<i>Nidulantes</i>	Grupo <i>A. nidulans</i>	<i>A. nidulans</i>	<i>Emericella</i>
	<i>Versicolores</i>	Grupo <i>A. versicolor</i>	<i>A. versicolor</i>	--
<i>Nidulantes</i>	<i>Usti</i>	Grupo <i>A. ustus</i>	<i>A. ustus</i>	--
	<i>Terrei</i>	Grupo <i>A. terreus</i>	<i>A. terreus</i>	--
	<i>Flavipedes</i>	Grupo <i>A. flavipes</i>	<i>A. flavipes</i>	<i>Fennellia</i>
	<i>Wentii</i>	Grupo <i>A. wentii</i>	<i>A. wentii</i>	--
	<i>Flavi</i>	Grupo <i>A. flavus</i>	<i>A. flavus</i>	--
	<i>Nigri</i>	Grupo <i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>	--
<i>Circumdati</i>	<i>Circumdati</i>	Grupo <i>A. ochraceus</i>	<i>A. ochraceus</i>	<i>Petromyces</i>
	<i>Candidi</i>	Grupo <i>A. candidus</i>	<i>A. candidus</i>	--
	<i>Cremei</i>	Grupo <i>A. cremeus</i>	<i>A. cremeus</i>	<i>Chaeosartorya</i>
	<i>Sparsi</i>	Grupo <i>A. sparsus</i>	<i>A. sparsus</i>	--

<sup>a</sup>: adaptada de Gams, 1985. <sup>b</sup>: grupos establecidos por Raper y Fennell, 1965. Fuente Abarca, 2000

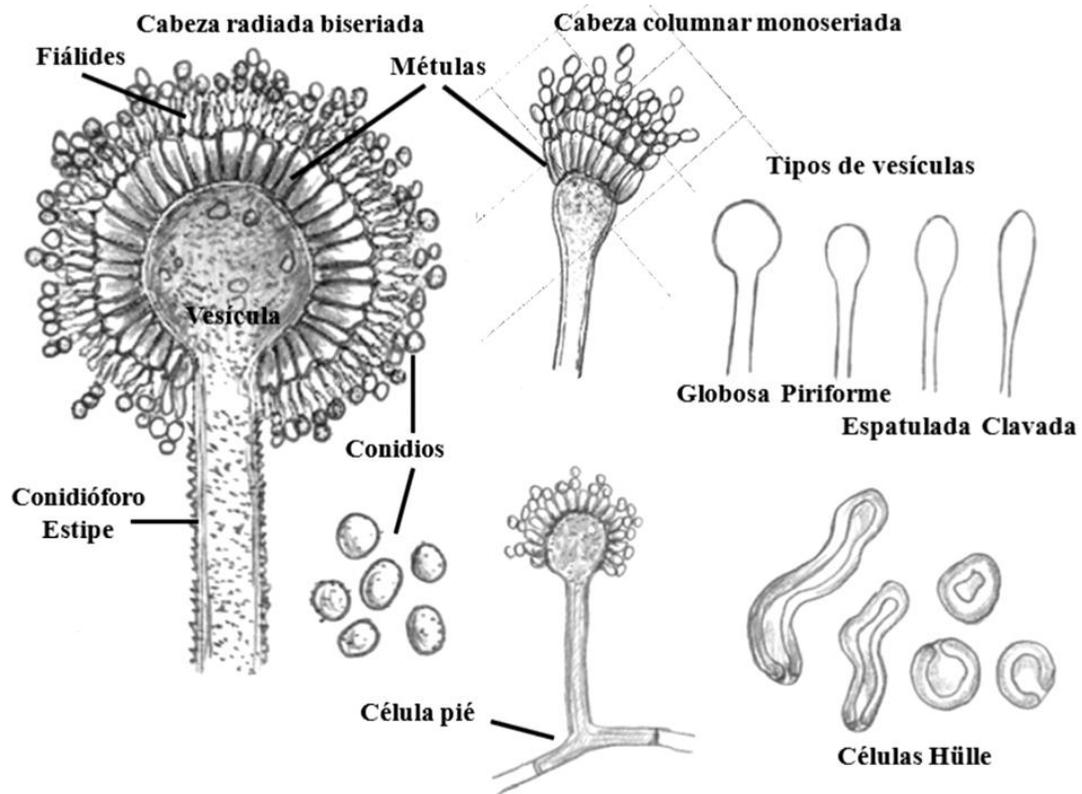
Los aportes posteriores fueron agregando nuevas especies y reordenaron el género hacia una línea más acorde al CINB dilucidando sus relaciones con los teleomorfos de *Aspergillus*<sup>11</sup>.

Las características macroscópicas del género *Aspergillus* son importantes en la clasificación subgenérica, tales como el color de los conidios (que se observa en placas de Petri en los diferentes medios de cultivo, debido a su utilidad en la clasificación subgenérica); el color puede variar desde el negro, blanco, amarillo, ocre, azul verde, o una mezcla de ellos, por lo que es recomendable emplear a veces una tabla de colores determinada<sup>1,11</sup> (ver tabla 2)<sup>1</sup>. Las colonias pueden producir gotas de líquidos en su superficie, ya sea incoloras o con diferentes

tonalidades, así como pigmentos de varios colores en el reverso de la colonia, si éstos son solubles difunden al agar. El diámetro de las colonias (en mm), es otra característica fisiológica útil, debido a que las especies del género pueden variar en su habilidad de crecer a diferentes potenciales de agua, y a diferentes temperaturas en medios estandarizados<sup>11</sup>.

*Aspergillus* es un género anamórfico que produce esporas asexuales (conidios, mitosporas) sobre estructuras especializadas características que se componen de un: conidióforo (estipe) que se dilata en el ápice, formando una vesícula de diferentes formas. Las vesículas pueden variar en tamaño y forma, desde esféricas (globosas), clavadas, piriformes y espatuladas. La vesícula nace sobre un corto o largo pie, usualmente aseptado, liso o rugoso y que se une a la hifa portadora generalmente en ángulo recto mediante una estructura en forma de T invertida llamada célula pie, que forma parte integral del estipe. La célula pie y el estipe son comúnmente llamados conidióforos, que apicalmente terminan siempre en una vesícula dilatada, la cual puede dar origen en su superficie a 1 o 2 tipos de estructuras ya sea en una sola alineación de fiálides (monoseriados o uniseriados), que son las célula conidiógenas, que originan siempre conidios secos o presentar una segunda estructura bajo las fiálides llamadas métulas (biseriadas) que pueden sostener 1 a 10 fiálides cada una. Algunos taxa pueden ser monoseriados y biseriados a la vez, mientras otros son estrictamente monoseriados o biseriados. Ambas estructuras (fiálides y métulas) se forman sincrónicamente en la superficie de la vesícula pudiéndola cubrir parcial o totalmente. Las vesículas, fiálides y métulas (si estas últimas están presentes), junto con los conidios, forman lo que

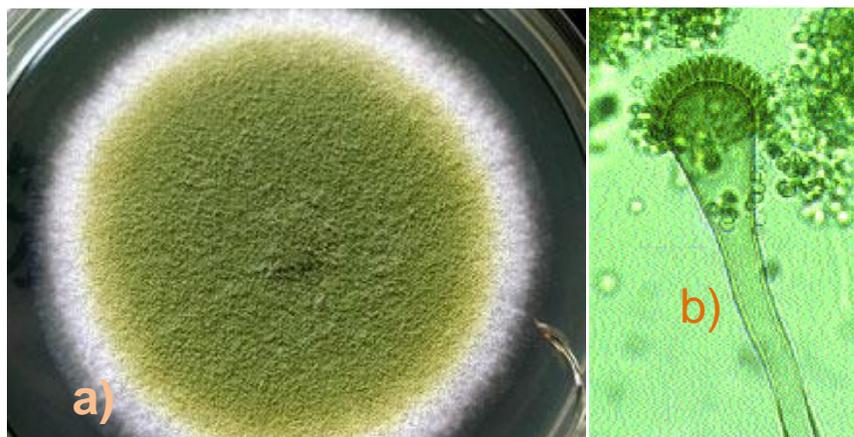
llamamos cabeza conidial, la cual por la disposición de los conidios puede ser de aspecto columnar o radiado (redonda). Pueden presentarse situaciones intermedias, como columnar laxa, que forma varias columnas divergentes o radiada laxa, con cortas columnas que abren la cabeza radiada, pero mantienen el aspecto redondo. Algunos miembros del género pueden producir células de gruesa pared y de variado tamaño (siempre mayores que los conidios o mitosporas), llamadas células de Hülle, generalmente entremezcladas con el micelio o asociadas a las formas sexuales del género (por ejemplo Cleistotecios de *Emericella*)<sup>11,12</sup>. Si bien es cierto que su función parece ser protectora, pueden actuar también como propágulos de dispersión<sup>11</sup>. (ver tabla 2, figura 1)<sup>11,11</sup>.



**Figura 1.** Estructuras morfológicas en el género *Aspergillus*: cabezas radiadas y columnares, tipos de vesículas, célula pie, células Hülle. Fuente Piontelli, 2008.

### 3.1. *Aspergillus fumigatus*

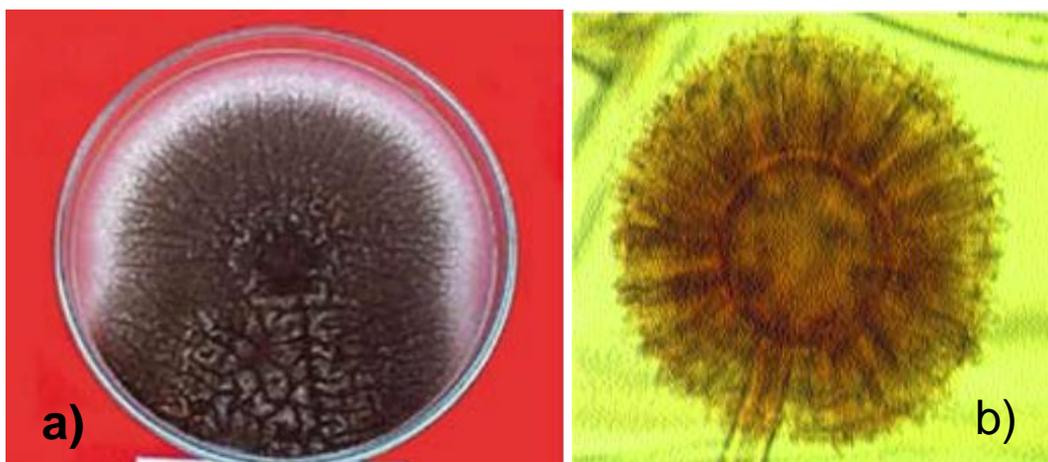
Crece en los medios ordinarios SDA y PDA a 28°C; las colonias se desarrollan entre 3 y 5 días; son planas, ilimitadas, polvosas o aterciopeladas, de color verde olivo y en ocasiones presentan un halo micelial blanco alrededor de la colonia; al reverso raras veces se ve un pigmento de color ocre. Al microscopio se observan hifas de nutrición tabicadas de 2 a 4 µm de diámetro y conidioforos casi siempre cenocíticos de 4-6 µm, que terminan en las clásicas cabezas aspergilar, las cuales son más pequeñas que las de *A. niger*; miden de 30-50 µm y presentan conidioforos cortos (20-30 µm), que terminan con una vesícula ligeramente alargada la cual presenta una forma de pera o cuchara, de la que nace una sola serie de fiálides que miden de 20 a 30 µm de diámetro cada una, con tendencia a disponerse hacia arriba en un ángulo aproximado de 180°; de las fiálides nacen microconidios redondos de aproximadamente 2.5-3 µm incoloros, globosos u ovoides<sup>1</sup> (ver figura 2)<sup>12,13</sup>.



**Figura 2.** Macromorfología y micromorfología de *Aspergillus fumigatus*. a) cultivo b) cabeza aspergilar. Fuente: Méndez, 2015; Abarca, 2000.

### 3.2. *Aspergillus niger*

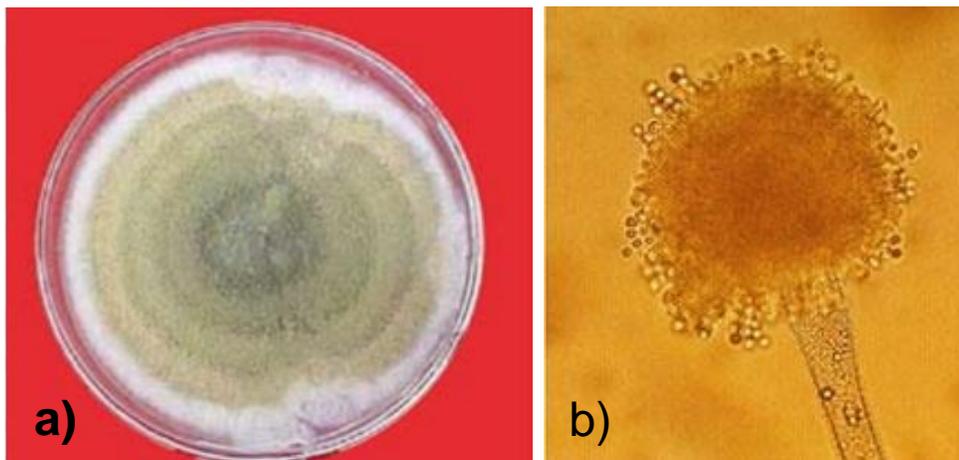
Crece en los medios de cultivo ordinarios como SDA y PDA a 28°C. Las colonias se desarrollan con rapidez como colonias algodonosas y blancuzcas<sup>13</sup>, transformándose en colonias planas, granulosas, negras e ilimitadas; al reverso no presentan pigmento. Al microscopio se observan hifas tabicadas de 2-4 µm de diámetro (de nutrición); las hifas reproductivas son más anchas, de 4-8 µm; estas terminan con las clásicas “cabezas aspergiliares” que miden en total de 80-200 µm de diámetro; están compuestas por conidioforos cenocíticos largos (100-200 µm), vesículas redondas (25-100 µm de diámetro), de donde nacen dos series de fiáldes en un ángulo de casi 360° (biseriadas); las primeras fiáldes son más grandes (8-10 µm) que las segundas (5-7 µm); de estas nacen microconidios redondos o elípticos de 3.5-5 µm, negros y equinulados. No se ha reportado estado teleomórfico<sup>1,10</sup>(ver figura 3)<sup>12,14</sup>.



**Figura 3.** Macromorfología y micromorfología de *Aspergillus niger*. a) cultivo b) cabeza aspergilar. Fuente: Ministerio de Salud del Perú, 2010; Abarca, 2000.

### 3.3. *Aspergillus flavus*

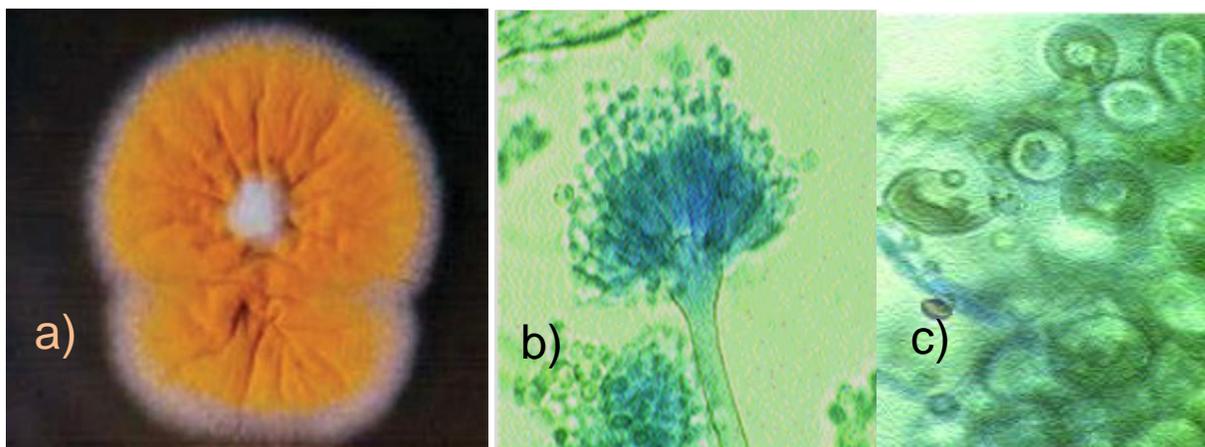
Crece en los medios de cultivo ordinarios como SDA y PDA a 28°C; las colonias se desarrollan con rapidez de 3 a 5 días: son ilimitadas, polvosas o aterciopeladas, de color verde amarillento; al reverso algunas cepas producen pigmento café ligeramente difusible. Se ha reportado formación de esclerotes en colonias viejas o cuando se siembran en medios pobres. Al microscopio se observa micelio macrosifonado, tabicado (2-4  $\mu\text{m}$ ) y hialino; las cabezas aspergilaras llegan a medir hasta 100  $\mu\text{m}$  de diámetro y están compuestas por conidioforos largos (80-100  $\mu\text{m}$ ), generalmente de textura rugosa hialinos o parduscos, con vesículas redondas (25-45  $\mu\text{m}$ ), de las que nacen dos series de fiálides (biseriado), las primeras de 8-10  $\mu\text{m}$  y las subsecuentes de 5-6  $\mu\text{m}$ ; de estas últimas nacen microconidios redondos de 2-3  $\mu\text{m}$ . Al igual que *A. niger*, la disposición de las fiálides es en un ángulo aproximado de 360°. No se ha reportado estado teleomófico<sup>1,10</sup>(ver figura 4)<sup>12,14</sup>.



**Figura 4.** Macromorfología y micromorfología de *Aspergillus flavus*. a) cultivo, b) cabeza aspergilar. Fuente: Ministerio de Salud del Perú, 2010; Méndez, 2015

### 3.4. *Aspergillus nidulans*

Crece en los medios de cultivo ordinarios como SDA y PDA agar a 28°C; las colonias se desarrollan con rapidez entre 3 y 5 días; son ilimitadas, granuladas o pulverulentas, de color amarillo, con un pequeño halo micelial blanco alrededor de la colonia; algunas colonias se tornan verde-gris y con pigmento púrpura. Al microscopio se observa micelio macrosifonado (2-4  $\mu\text{m}$ ) tabicado y hialino; las cabezas aspergílicas miden entre 40-80  $\mu\text{m}$  y están compuestas por conidioforos cortos a medianos (80-100  $\mu\text{m}$ ), vesículas redondas de donde nacen una o dos series de fiálicas (uni/biseriadas) dispuestas en ángulo de 140-180°, las primeras de 5-6  $\mu\text{m}$ , y las segundas de 8 a 10  $\mu\text{m}$ ; de estas últimas nacen los microconidios redondos, que miden de 3 a 4  $\mu\text{m}$ . Presenta cúmulos de células redondas denominadas células de Hülle y llamadas nemotécnicamente “células de avellana”<sup>1</sup> (ver figura 5)<sup>1,12</sup>.



**Figura 5.** Macromorfología y micromorfología de *Aspergillus nidulans*. a) cultivo, b) cabeza aspergílica, c) células de Hülle. Fuente: Bonifaz, 2012; Abarca, 2000.

**Tabla 2. Características macromorfológicas y micromorfológicas de las principales especies de *Aspergillus*.**

Macromorfología (medio CYA)			Micromorfología
Especies	Anverso (colonia)	Reverso (Pigmento)	
<i>A. clavatus</i>	Ilimitada, granulosa o pulverulenta, color verde-gris	Sin pigmentos	Micelio macrosifonado, tabicado (2-4 µm) e hifas reproductivas (4-8 µm) Cabezas aspergilaes que miden 150-250 µm de diámetro, con conidióforos largos cenocíticos, con vesículas clavadas de 40-60 µm, y una serie de fiálides. Conidios elípticos de 2.3-3 × 7.0 µm
<i>A. flavus</i>	Ilimitada, plana, polvosa, aterciopelada, color verde amarillento brillante. Puede formar esclerotes	Algunas cepas dan pigmento café difusible	Micelio macrosifonado, tabicado (2-4 µm) y hialino Cabezas aspergilaes que miden 40-100 µm de diámetro, conidióforos largos, rugosos, vesículas esféricas de 25-45 µm con 1 o 2 series de fiálides en ángulo ~360° Conidios equinulados de 3.5 µm
<i>A. fumigatus</i>	Ilimitada, plana, polvosa, seca, aterciopelada, de color verde con un halo blanco y ocasionalmente rosa	Sin pigmentos. En ocasiones da pigmento caféamarillo difusible	Micelio macrosifonado, tabicado (2-4 µm) e hifas reproductivas de 4-6 µm Cabezas aspergilaes que miden 30-50 µm de diámetro, con conidióforos cortos cenocíticos, vesículas subclávicas de 20-30 µm, y una serie de fiálides en un ángulo aproximado de 180° con conidios redondos de 2.5-3 µm
<i>A. nidulans</i>	Ilimitada, aterciopelada, seca, color amarillento o verde-amarillento, con un halo blanco	Café-claro. Algunas cepas dan pigmento café-marrón	Micelio macrosifonado, tabicado (2-4 µm) y hialino Cabezas aspergilaes que miden 40-80 µm, de diámetro, conidióforos cortos a medianos, vesículas semiesféricas de 8-20 µm con 2 series de fiálides en ángulo aproximado de 140-180° Conidios esféricos, rugosos, de 3-4 µm Pueden estar presentes células de Hülle
<i>A. niger</i>	Ilimitada, plana, granulosa, negra	Sin pigmentos	Micelio macrosifonado, tabicado (2-4 µm) e hifas reproductivas de 4-8 µm. Cabezas aspergilaes que miden 80-200 µm de diámetro, con conidióforos largos cenocíticos y vesículas subesféricas de 25-100 µm, con dos series de fiálides (grandes y pequeños) en un ángulo aproximadamente de 360°. Conidios subesféricos de 3.5-5.0 µm, negros y equinulados
<i>A. terreus</i>	Ilimitada, pulverulenta, granulosa, de color beigecafé con un halo micelial blanco	Sin pigmentos	Micelio macrosifonado, hialino, tabicado (2-4 µm) Cabezas aspergilaes que miden 40-60 µm de diámetro, con conidióforos largos cenocíticos y vesículas subesféricas de 10-25 µm, con dos series de fiálides (pequeñas y grandes) en un ángulo aproximado de 180° con conidios redondos de 1.5-2.5 µm

**...Continuación**

A. <i>versicolor</i>	Ilimitada, aterciopelada, granulosa. Color: variable al inicio amarillo verdoso y se transforma a rosa pálido o café-ocre	Pigmento rojo y posteriormente rojo-pardo oscuro	Micelio macrosifonado, hialino, tabicado (2-4 $\mu\text{m}$ ) Cabezas aspergilaes que miden 40-50 $\mu\text{m}$ de diámetro, con conidióforos largos cenocíticos, con vesículas subesféricas de 10-20 $\mu\text{m}$ , con dos series de fiálides (pequeñas y grandes) en un ángulo aproximado con 180° de conidios redondos equinulados de 2.0-3.0 $\mu\text{m}$ Pueden estar presentes células de Hülle
-------------------------	---	---	---

---

Fuente: Bonifaz, 2012

## 4. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Historiadores han discutido casi exclusivamente el desarrollo de la teoría del germen, es decir, la conciencia del papel de los microorganismos en la enfermedad, desde el punto de vista bacteriológico. Esto no es sorprendente, ya que las bacterias causan muchas de las enfermedades mortales muy importantes, mientras que los hongos, por el contrario, son vistos generalmente como la fuente de irritantes infecciones que rara vez son fatales, o particularmente molestas (al menos en los países desarrollados). Esta opinión, de la importancia relativa de los hongos en las enfermedades humanas, ha sido recientemente reevaluada a la luz del papel desempeñado por las infecciones por *Pneumocystis* y *Candida* en la muerte de pacientes con SIDA<sup>15</sup>.

Posiblemente el registro más temprano de infección micótica es la reportada por Atharva Veda [a.C. 2000-1000 d.C.] de micetoma en pie, que se diferenció de elefantiasis filarial en pie, y se describe con el nombre de “padavalmika” (pie-hormiga-colina), un precursor de “Fourmilière des vers” (hormiguero de gusanos) utilizado para la misma condición por un misionero francés en Ponticherry en 1714; así como dos micosis familiares hoy en día, aftas en bebés y favus, que se notaron en los clásicos griegos y romanos (siglo V b.C)<sup>16</sup>.

A finales de los años mil diecisiete el papel de los hongos como agente causal de una enfermedad humana y los medios para erradicar el organismo ya eran bien conocidos<sup>15</sup>.

Más tarde, en 1839, Johann Lucas Schonlein, siguiendo el trabajo de Robert Remak en 1837, informó sobre la ocurrencia de la infección fúngica de la piel humana; trabajo que fue seguido por las contribuciones en la naturaleza infecciosa de *Candida* por David Gruby entre 1841 y 1842. En 1853 apareció el tratado del científico francés Charles Robin sobre las enfermedades fúngicas de la piel, de modo que a mediados de la década de 1850 se sabía que los hongos causaban la tiña, el aftas y muchas otras afecciones cutáneas y otras enfermedades, como la descrita por Rudolph Virchow, 1856, un caso de aspergilosis broncopulmonar. Finalmente, un paso importante en la micología médica temprana vino en 1861 cuando el reverendo MJ Berkeley demostró cómo los hongos se podían cultivar debajo de una jarra campana, en una pasta de arroz molido (aún no gelatina o agar) u otra materia orgánica podría agregarse para proporcionar nutrientes adicionales. Claramente entonces, la "teoría del germen" ya había sido establecida con hongos, mucho antes de que se enfatizara a principios de la década de 1860 con respecto a las bacterias<sup>15</sup>.

La palabra *Aspergillus* fue en su origen usada por Micheli en 1729, por la similitud microscópica que tiene con el *aspergillum* (del latín *asperjar*, que significa rociar o esparcir), o hisopo, instrumento que se emplea en las ceremonias religiosas para dar la bendición<sup>1,10</sup>. Los primeros casos de aspergilosis fueron vistos en animales, en especial en pájaros (siglo XIX). Desde su descripción como patógeno humano en 1844 y 1847 por Bennett y Sluyter, respectivamente, muchas especies han sido reconocidas<sup>10</sup>. El primer reporte de un humano correspondió a una aspergilosis broncopulmonar por Virchow y a finales de siglo (1897) Renov público en Francia

una revisión de seis casos de enfermos “debilitados” que se dedicaban a la limpieza de palomares. Con posterioridad a estos primeros trabajos se han descrito una diversidad de variedades clínicas, así como su correlación con factores de predisposición particulares. En México el primer caso reportado de una aspergilosis pulmonar fue en 1951 por Gonzalez-Ochoa<sup>1</sup>.

Las infecciones fúngicas están producidas por un amplio grupo de hongos de taxonomía y clasificación compleja, que rara vez producen infecciones graves en individuos inmunocompetentes. No suelen ser el primer diagnóstico sospechado en cuadros febriles indeterminados, y habitualmente se piensa en ellas cuando el tratamiento antibacteriano de amplio espectro no ha conseguido remitir los síntomas como es habitual. El aumento exponencial de tratamientos inmunosupresores, cada vez con más indicaciones, ha hecho emerger estas infecciones, produciendo un mayor número de casos y una gravedad elevada de los mismos, con frecuencia originando micosis invasoras<sup>3</sup>.

## **5. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

### **5.1. Distribución geográfica**

La aspergilosis es una enfermedad cosmopolita, que se ha reportado en prácticamente todas las partes del mundo pero presentan mayor frecuencia en regiones tropicales<sup>5,7</sup>.

### **5.2. Hábitat y fuente de infección**

Las diversas especies oportunistas de *Aspergillus* son ubicuas, ocupan el primero o segundo lugar dentro de los hongos contaminantes del ambiente; se aíslan principalmente de materia orgánica en descomposición<sup>7</sup> (esto debido a que son capaces de crecer a temperaturas superiores a 50°C, temperatura proporcionada por los procesos bacterianos presentes<sup>2,10</sup>) y con frecuencia del aire (ya tienen un ciclo biológico muy simple que favorece una alta capacidad de esporulación y como consecuencia la presencia de altas concentraciones de conidios<sup>7</sup>); además se ha observado que aunque el aire en cualquier latitud suele contener conidios, existen notables diferencias cuantitativas y cualitativas dependiendo del clima, región y época del año), tierra (en la tierra también hay esporas y su desarrollo se ve favorecido por altas concentraciones de humedad y temperatura)<sup>17</sup>, y en especial contaminan alimentos, sobre todo los que contienen carbohidratos y fibras (pan, dulces, alimento de aves, granos, sopas deshidratadas, etc.)<sup>1,2</sup> hasta en otros alimentos como té, especias (pimienta)<sup>10</sup>. En el agua también podemos encontrar esporas y últimamente se especula con la posibilidad de que los aerosoles que se

forman a partir del agua corriente, de forma parecida a las infecciones por *Legionella pneumophila*, pueden ser el origen de infecciones por estos microorganismos<sup>2,17,18</sup>.

Las especies más frecuentes son AF, que se encuentra en todas las latitudes, AFL se encuentra en regiones tropicales (cultivos de cereales, plantaciones de cacahuate), ANG y AND son cosmopolitas y AT se encuentra en las regiones tropicales cálidas (graneros, explotaciones de algodón)<sup>19</sup>.

Tienen un importante papel en el reciclaje del carbono y nitrógeno por lo que suele encontrarse en obras de construcción; esto conlleva a muchos brotes nosocomiales por aspergilosis están asociados a obras de reconstrucción hospitalaria y sus alrededores además de: funcionamiento inadecuado de sistemas de ventilación, insuficiente mantenimiento de los filtros de aire, contaminación del material de aislamiento y de los “falsos techos”, fugas de agua, humedades en techos y paredes, alimentos contaminados y plantas ornamentales<sup>4,20</sup>. Los conidios aspergilaes serían liberados en nubes, principalmente al realizarse obras dentro o en zonas próximas al hospital, sobre todo al movilizar polvo de falsos techos y esto es porque justo porque aquí se encuentran elevadas concentraciones de propágulos de dispersión que pueden permanecer por periodos prolongados y contaminar cualquier superficie<sup>21</sup>. Otras fuentes de infección por *Aspergillus* en hospitales han sido los vendajes y cintas adhesivas contaminados así como una mala praxis en catéteres intravenoso. Recientemente se han descrito brotes de infección nosocomial en relación a los aerosoles del agua de los hospitales (duchas, lavabos)<sup>2,4,17</sup>.

Algunas especies del genero *Aspergillus* son parte de la flora habitual de diversas zonas del cuerpo como orofaringe, fosas nasales, piel, saco lagrimal, oído y tubo gastrointestinal, por lo que su aislamiento debe tener correlación clínica<sup>1</sup>.

### **5.3. Vía de entrada**

Debido a que los conidios de *Aspergillus* spp. son las unidades infectantes o sensibilizantes<sup>2</sup> y se encuentran constantemente en el ambiente, la principal vía de ingreso al organismo es la respiratoria seguido de la piel, cornea y el oído<sup>9</sup>. El desarrollo de una aspergilosis puede estar condicionado por diversos factores<sup>2</sup>:

1. Por inhalación en individuo con atopia donde éste presenta procesos de hipersensibilidad<sup>1,2</sup>.
2. Por inhalación en individuos sin evidencia de atopia, generalmente dentro de un proceso de enfermedad laboral (campesinos, cosechadores, etc.) presentando procesos de hipersensibilidad pulmonar <sup>1,2</sup>.
3. Colonización no invasora de cavidades naturales (conducto auditivo externo, senos) o patológicas (cavernas pulmonares, cavidades quísticas, etc.) de paredes epitelizadas<sup>2</sup>.
4. Invasión de tejidos, dando lugar a formas clínicas bien definidas: aspergilosis invasora, aspergilosis necrotizante crónica, traqueobronquitis aspergilar, sinusitis aspergilar invasora aguda, aspergilosis cerebral, etc<sup>1,2</sup>.
5. Menos frecuentemente, inoculación cutánea traumática de esporas o inyección yatrogénica de productos contaminados (vendajes, fármacos, líquidos de diálisis, etc.)<sup>2,7</sup>.

## **5.4. Sexo y edad**

La aspergilosis se presenta en igual proporción en los dos sexos; se ha visto en todas las edades, pero la frecuencia en cada grupo etario puede variar de acuerdo con la forma clínica; por ejemplo, la aspergilosis pulmonar y la onicomycosis son propias de los adultos; en cambio, la otomicosis y los estados de hipersensibilidad son más bien de adolescentes y adultos jóvenes. Las úlceras necróticas cutáneas, palatinas y la afección pulmonar asociada a leucemia son propias de niños y jóvenes, y menos frecuentes en adultos<sup>1</sup>.

## **5.5. Ocupación**

La ocupación desempeña una función específica en la adquisición de la enfermedad como son las personas que manejan granos (maíz, centeno, trigo, alimento de aves, etc.) están sujetas a inhalar grandes cantidades de conidios<sup>2</sup>, los trabajadores de construcciones que están expuestos a la inhalación de elevadas concentraciones de propágulos de dispersión que pueden permanecer por periodos prolongados en las construcciones<sup>5</sup>, así como empleados oficinistas y personal de salud que están un contacto con un constante flujo de aire acondicionado<sup>20</sup>.

## **5.6. Periodo de incubación**

No está determinado, y depende de cada forma clínica así como el grado de inmunosupresión del paciente<sup>1</sup>.

## 5.7. Factores de predisposición

Aquellas condiciones que comprometen la respuesta inmune a nivel pulmonar y sistémico ante la inhalación de esporas son consideradas como factores de riesgo. La invasión es favorecida tras la inhalación de grandes cantidades de conidios o cuando las características del paciente no permiten un aclaramiento adecuado de las mismas<sup>5</sup>. Las aspergilosis humanas pueden ser primarias, afectando a individuos inicialmente sanos, o secundarias a diversas alteraciones del hospedero<sup>2,22</sup>.

Los factores de riesgo clásico incluyen: (el más importante) neutropenia profunda (neutrófilos  $<100/\text{mm}^3$ ) y mantenida ( $> 14$  días), un déficit importante de la inmunidad celular a consecuencia de la quimioterapia, radioterapia, TOS, TMO; (el segundo más importante) recibir dosis altas de corticosteroides a dosis altas ( $\geq 2\text{mg/Kg}$ ) y prolongadas ( $>2$  semanas), u otras drogas que produzcan inmunodeficiencia celular severa; se presentan en pacientes inmunocomprometidos por neoplasias hematológicas: linfomas, leucemias agudas (mieloblástica o linfoblástica) y en este grupo se incluye el TPH siendo más frecuente el alo-TPH de sangre de cordón o con disparidad HLA, el TPH con EICH y SMD; también se han reportado pacientes SIDA y más recientemente EPOC<sup>23,24</sup>. Otras afecciones que se han reportado para incrementar el riesgo de infección incluyen diabetes, IRC, sobrecarga de hierro e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa  $\text{TNF-}\alpha$ , daño tisular local grave<sup>18,25</sup>, así como el período neonatal, desnutrición, administración de antibióticos de amplio espectro, uso de fluconazol, tuberculosis, absceso

hepático amebiano, alcoholismo crónico, carcinomas pulmonares, etc<sup>25,26</sup> (ver tabla 3)<sup>4</sup>.

**Tabla 3. Factores de riesgo y población de riesgo para desarrollar aspergilosis**

---

**Factores de riesgo**

- Neutropenia
- Alteraciones en la inmunidad celular
- Uso de corticoesteroides y otros inmunosupresores
- Rotura de barrera mucocutánea
- Exposición ambiental

**Población de riesgo**

- Granjeros, trabajadores de construcciones
  - Neutropénicos (neutrófilos  $<100/\text{mm}^3$  durante  $> 14$  días): LMA/SMD o alo-TPH
  - Pacientes con EICH
  - Receptores de órganos sólidos
  - Receptores de médula ósea
  - Infecciones con SIDA y que tienen  $\text{CD4} < 100$  células  $/\mu\text{L}$
  - Pacientes con daño tisular grave (traumatismo severo)
  - Uso de terapias con anti-TNF $\alpha$ ,
  - Pacientes con EPOC
  - Post cirugía mayor y/o compleja
  - Insuficiencia renal crónica, diabetes
- 

LMA: leucemia Mieloblástica aguda; SMD: síndromes mielodisplásicos; alo-TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, EICH: enfermedad de injerto contra huésped; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Fuente modificada: Pemán, 2013.

Los TOS son tratamientos médico-quirúrgicos cada vez más habituales y han supuesto una importante mejora en la esperanza y la calidad de vida para muchos pacientes con enfermedades graves pero el riesgo de infecciones tras el trasplante de órganos aumenta debido a las citopenias, un posoperatorio complicado<sup>27,28</sup> y/o infección por CMV, EICH, uso de corticoesteroides<sup>27</sup> y la administración de antibióticos de amplio espectro<sup>29</sup>; además cambia en función del tiempo transcurrido a partir del mismo TOS<sup>7</sup> ya que el grado de inmunosupresión varía en los

meses sucesivos al trasplante. La fuente de infección puede ser endógena, de adquisición exógena o transmitida por el injerto o los hemoderivados<sup>27</sup>. El control de la respuesta inmunológica del receptor contra el órgano trasplantado para evitar su rechazo y pérdida, constituye, hasta hace pocos años, el problema más importante: por ello en los últimos años se han conseguido fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores muy efectivos, pero esto conlleva a exponer al paciente a potenciales infecciones<sup>7,27,30</sup>. La distribución de esta infección varía de acuerdo al tipo de órgano trasplantado, procedimiento y centro trasplantador<sup>31</sup>. La aspergilosis invasiva se ha vuelto el principal reto en los TOS (principalmente en trasplante de pulmón, trasplantes cardíacos y trasplantes hepáticos)<sup>20</sup> ya que se presenta de dos maneras: temprana (en el período de 90 días después del trasplante) y tardía (más allá de 3 meses después del trasplante). Las infecciones por AF son las más frecuentes, con un aumento progresivo de las infecciones por anfotericina B resistente<sup>29</sup>.

Las infecciones aspergiliares han aumentado en pacientes hemato oncológicos debido a la depresión inmunitaria propia de estas enfermedades, a la posibilidad de realizar tratamientos mieloablativos<sup>a</sup> cada vez más potentes y la introducción de nuevas moléculas capaces de generar inmunosupresión. Los pacientes hemato oncológicos con mayor riesgo del desarrollo de aspergilosis son los alotransplantados, aquellos con neutropenia y con tratamiento de corticoides prolongado<sup>32</sup>.

---

<sup>a</sup>Tratamiento mieloablativo (ablativo): Se administran altas dosis de quimioterapia, radioterapia o ambas para destruir cualquier tipo de células cancerosas. Esto también destruye toda la médula ósea sana que queda y permite que crezcan nuevas células madre en la médula ósea.

Los alotransplantados presentan dos picos de incidencia: (1) dentro de los primeros 30 días, vinculado a neutropenia prolongada y al EICH precoz y (2) luego de los 100 días del trasplante se vincula al EICH crónica<sup>32</sup>.

En TMO, la infección con *Aspergillus* spp. es más común en pacientes con donantes no relacionados, en aquellos que tienen polimorfismos de TLR 1 y 6 en casos de EICH, en infección por CMV y en pacientes profilácticos tratados con *Ganciclovir* durante largos periodos de tiempo<sup>10</sup>.

La relación entre la enfermedad por CMV y la aspergilosis está asociada a la neutropenia causada por el *Ganciclovir*, sin embargo se ha descubierto que CMV posee algunos efectos moduladores del sistema inmune entre los que destacan: (1) CMV altera la habilidad de los linfocitos y monocitos para producir respuesta mediada por citocinas dependientes de la respuesta Th1 y (2) CMV es capaz de producir por sí mismo IL-10 idéntica a la IL-10 humana<sup>7</sup>.

Con el paso del tiempo se ha visto que a pesar del gran incremento de casos de SIDA, pocos se asocian con cuadros de aspergilosis, y cuando se presentan, lo hacen en forma diseminada. La escasa cantidad de casos se ha explicado porque la aspergilosis se produce en pacientes con neutropenia y no con linfopenia, la cual normalmente presentan los enfermos con SIDA; sin embargo, la sobrevivencia de estos por los actuales tratamientos, hace que tengan ambos procesos de inmunosupresión<sup>1,33</sup>

En el caso de los pacientes con EPOC se debe a una inmunosupresión provocada por terapia con esteroides en dosis altas<sup>8,23</sup>. Los factores fisiopatológicos posible-

mente implicados son la limpieza inadecuada de las conidias y la alteración de la fagocitosis<sup>8</sup>.

Se ha reportado que en pacientes con diabetes, IRC y en ancianos están relacionados con la aparición de infecciones por *Aspergillus* spp<sup>7,27</sup>. Las glicemias elevadas y la obesidad son factores que facilitan la aparición de afecciones mucocutáneas, así como la presencia de sondas urinarias, nutrición parenteral o antibioterapia aumentara exponencialmente el riesgo de la infección. Los pacientes con IRC se comportan como inmunodeprimidos funcionales, además de que coexisten otros factores de riesgo como catéteres venosos, catéteres de diálisis peritoneales y la coexistencia de diabetes mellitus y son pacientes con tratamientos de antibióticos de amplio espectro. En el anciano existe un aumento de las infecciones en general; y en los últimos años se ha visto un incremento en la incidencia de las infecciones fúngicas en esta población se debe a que conforme envejece el sistema inmunitario hay una progresiva respuesta mediada por Th1 en relación con la Th2<sup>7</sup> relacionado con el alto consumo de antibióticos, catéteres venosos centrales, intubaciones, sondas nasogástricas, sonda vesical, uso de esteroides sistémicos, EPOC y tumores sólidos<sup>7,27</sup>.

El hierro se encuentra en la naturaleza en dos formas iónicas: ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ) y férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ) y ambas formas las obtenemos de los alimentos. En el organismo de un adulto se encuentra un 65% de hierro formando parte del grupo hemo de la hemoglobina, 10% en la mioglobina o como grupo prostético de diversas enzimas (peroxidasa, catalasa, etc.) 20% se almacena en forma de depósitos (ferritina y hemosiderina) y el 5% restante es transportado en el suero unido a transferrina o

bien excretado. Cuando hay una reacción inflamatoria la concentración molar de hierro iónico se ve reducida extremadamente (del orden  $10^{-18}$ ) y se inhibe la hepcidina (induce la internalización y la degradación lisosómica de un transportador en la membrana basolateral del enterocito, denominado ferroportina, impidiendo el paso de hierro de las alimentos) para reducir la sideremia; adicionalmente en el curso de la reacción inflamatoria se incrementa la síntesis de ferritina y lactoferrina con el objetivo de privar a los microorganismo del oligoelemento En los estados patológicos de sobrecarga férrica (como las  $\beta$ -talasemia) se ve modificada esta homeostasis y aumenta la disponibilidad de hierro libre en el organismo favoreciendo el desarrollo de infecciones por dos razones: (1) el exceso de hierro ejerce un efecto deletéreo sobre la respuesta inmune del hospedero tanto innata como adaptativa pues se disminuye la capacidad fagocítica y bactericida de los leucocitos polimorfonucleares y monocitos, así como su respuesta quimiostática; también hay una aumento de los linfocitos TCD8<sup>+</sup> y una inhibición de la respuesta a mitógenos y de la función de linfocitos TCD4<sup>+</sup>, conllevando a una inversión del cociente normal de estas poblaciones.(2) los hongos tienen diversos mecanismos complejos de captación y almacenamiento que les permite competir exitosamente por este elemento en el medio como: mecanismos reductivos por medio de reductasa para internalizar Fe<sup>2+</sup> al citoplasma ; captación a través de sideróforos en condiciones extremas introducen este metal al interior de la célula por diversos mecanismos enzimáticos y no enzimáticos (en AF son ferricromos y ferricrosina); captación de hemoglobina por medio de sistemas enzimáticos con actividad homologa a la hemooxigenasa humana que son capaces de liberar el hierro de la

hemoglobina tras la lisis eritrocitaria; y acidificación del medio en condiciones anaerobias gracias a la formación de hidrogeniones libres que desplazan el elemento de su unión con la transferrina sérica permitiendo así su captación fúngica. A su vez, la proliferación e invasión endovascular y tisular se ven promovidas por los defectos fagocitarios del hospedero ya sea de naturaleza cuantitativa (neutropenia) o funcional (por acción de corticoterapia o hiperglucemia y cetoacidosis). La adherencia y la lesión de las células endoteliales por el hongo permite la máxima angiоinvasión y trombosis vascular<sup>34</sup>.

Los progresos en la medicina moderna han traído más fármacos inmunosupresores al mercado, incluyendo anticuerpos monoclonales. Estos son productos de un clon de células B y han revolucionado el tratamiento de diversas enfermedades, como el cáncer, las enfermedades reumatológicas y EICH. Los anticuerpos monoclonales pueden aumentar el riesgo general de aspergilosis bloqueando varios componentes importantes del sistema inmune del hospedero como los TLR, IFN, IL, NF- $\kappa$ B, células Th, TNF, Treg, VEGF<sup>22</sup>; como por ejemplo: como se sabe la defensa del huésped contra las infecciones por *Aspergillus* está mediada por células fagocíticas del sistema inmune innato (los macrófagos alveolares ingieren y matan a los conidios de *Aspergillus*, mientras que los leucocitos polimorfonucleares destruyen a las hifas germinantes de *Aspergillus* que han escapado de los macrófagos). Los neutrófilos participan en la respuesta de células Th adaptativas que a su vez modula la actividad antifúngica, potenciando la función de células efectoras de fagocitos. Los linfocitos Th1 aumentan la actividad fungicida mediante la producción de citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y las

interleucinas IL-2 e IL-12. Por el contrario, las células Th2 producen otras citoquinas (es decir, IL-4, IL-5 e IL-10) que producen el efecto opuesto, suprimiendo la actividad fagocítica de los macrófagos/neutrófilos<sup>7,22</sup>. La inhibición del TNF- $\alpha$  puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones a través de la inhibición de la producción de IFN- $\gamma$ , la disminución de la expresión de los receptores de reconocimiento de patrones y la promoción de la apoptosis de los leucocitos. Tanto el TNF- $\alpha$  como el IFN- $\gamma$  potencian la expresión del receptor TLR4 en la membrana celular y la expresión de TLR4 es importante para el reconocimiento de patógenos fúngicos tales como *Candida albicans* y AF por células huésped (por ejemplo, células dendríticas y macrófagos). Los pacientes que reciben terapia anti-TNF- $\alpha$  podrían estar en mayor riesgo de infecciones fúngicas graves debido a la incapacidad de reconocer los antígenos fúngicos a través de la señalización del receptor toll-like<sup>22</sup>.

Se han reportados pocos casos de micosis por agresiones tisulares graves causadas por agresiones físicas muy intensas con pérdida de barrera anatómica y deterioro grave del sistema inmunológico en pacientes previamente sanos, como son heridas catastróficas por arma de fuego o causadas en accidentes vehiculares, grandes quemaduras (>80% de la superficie corporal total) o casi ahogamiento. El problema más importante en estos casos es que suelen darse micosis mixtas si es que estos hongos comparten patogenia y factores de riesgo similares como son las dosis altas de corticoides administradas sobre todo antes y/o después de alguna cirugía, necesidad de múltiples transfusiones sanguíneas lo que contiene un riesgo de sobrecarga de hierro o que se desconozca alguna enfermedad crónica;

comúnmente diabetes. El pronóstico de pacientes inmunocompetentes con infecciones fúngicas invasivas (simples o mixtas) podría ser mejor que en pacientes inmunodeprimidos, aunque depende de la forma muy significativa de la patogenia de la infección<sup>25</sup>.

## **5.8. Epidemiología mundial y en México**

### **5.8.1. Epidemiología mundial**

El pronóstico de la aspergilosis varía de acuerdo con la propagación de la infección, sus factores de riesgo asociados y el tratamiento oportuno y adecuado instituido<sup>10</sup>.

Las infecciones por *Aspergillus* spp. se han asociado a una alta tasa de mortalidad, aunque la tasa de supervivencia han mejorado en los últimos años tal vez influida por los medios de diagnóstico más precoces o el empleo de profilaxis y tratamientos antifúngicos más eficaces. Aun así, la tasa de mortalidad es del 35% al 95%; esto se debe a la acción de nuevos fármacos y herramientas terapéuticas que inducen diferentes grados de inmunosupresión<sup>4,10,26</sup>.

En los servicios de hemato oncología la incidencia de aspergilosis ha aumentado de forma significativa<sup>32</sup>. Los pacientes con mayor incidencia de tener alguna forma clínica son los pacientes con leucemia aguda donde la infección fúngica ocurre en el 5% a 24% de los casos, alcanzando una mortalidad entre 30% y 40%, mientras que en los pacientes con trasplante de médula ósea la incidencia es de

aproximadamente 10-15% y es la causa más común de muertes ya que la supervivencia no supera el 15%<sup>9,32</sup>.

En general, el 0,27% de los pacientes con leucemia desarrollan aspergilosis cutánea de alguna forma siendo de mayor incidencia ACP y se estima que entre el 4% y el 11% de los pacientes con aspergilosis sistémica desarrollan una afección secundaria de la piel<sup>9</sup>.

En el TOS, se encuentra en 11% a 14% de los casos, con una variabilidad en la mortalidad según la localización y tipo de afección<sup>31</sup> y se ha reportado una mortalidad general del 60%<sup>27</sup>, 40% en la forma nodular pulmonar y casi del 100% en la aspergilosis diseminada<sup>31</sup>. La incidencia de la API en el trasplante pulmonar es la más elevada entre los receptores de TOS y se sitúa entre el 4 y el 23,3%. La colonización de la vía aérea por *Aspergillus* spp. durante los 6 primeros meses tras el trasplante aumenta en 11 veces el riesgo de padecer la enfermedad, y el riesgo aumenta con la isquemia de la anastomosis bronquial, el trasplante unipulmonar, la hipogammaglobulinemia, la colocación de una prótesis bronquial y la infección por CMV<sup>5</sup>.

En pacientes con afectación sinusal o aislamientos pulmonares, la mortalidad puede alcanzar el 25% y el 50%, respectivamente, mientras que cuando afecta al sistema nervioso central o causa infección diseminada puede alcanzar el 65% al 90%<sup>9</sup>.

La mortalidad de la API en el trasplante pulmonar depende de la presentación clínica. Los pacientes que padecen una traqueobronquitis tienen una mortalidad

alrededor del 25% mientras, que en los que sufren una enfermedad pulmonar invasora es del 67 al 82%. La incidencia de API en pacientes ingresados en la UCI varía del 0,3 hasta el 5,8% y la infección se asocia a una mortalidad global que puede exceder el 80%, con una mortalidad atribuible del 20%. La EPOC y el tratamiento con corticosteroides se identificaron mediante un análisis multivariante como los únicos factores asociados con el aislamiento de *Aspergillus* spp. La mortalidad fue del 50% en los pacientes colonizados y alcanzó el 80% en el grupo de pacientes con API<sup>5</sup>.

La aspergilosis diseminada tiene una mortalidad hasta del 100% en pacientes sin tratamiento específico y de 50% a 80% en pacientes con factores de riesgo, a pesar del tratamiento adecuado<sup>10</sup>. En la endocarditis la incidencia 15-30% causadas por *Aspergillus* spp. en receptores de trasplantes y una incidencia de 40-70% cuando hay una cirugía cardíaca previa y la mortalidad es muy elevada y oscila entre el 77 y el 80% y muchas veces el diagnóstico es post mórtem<sup>35</sup>. La aspergilosis del SNC se asocia con una mortalidad superior al 80%<sup>5,36</sup>

Se ha informado que la ABPA ocurre en 1% a 15% de los pacientes. La atopía parece ser un importante factor de riesgo para la ABPA en la FQ<sup>6</sup>. La prevalencia de ABPA es de 1-2% en asmáticos, 7-14% de asmáticos dependientes de esteroides<sup>6</sup> y 2-15% en FQ<sup>6,37</sup>. En la fibrosis quística, la ABPA se observó en el 22% de los pacientes atópicos y sólo el 2% de los pacientes no atópicos. Se han reportado una elevación significativa de anticuerpos específicos de AF pertenecientes a la IgG total ya todas las subclases en pacientes no seleccionados de fibrosis quística en comparación con controles sanos. Se observó una mayor

prevalencia de ABPA en varones (59%), predominantemente adolescentes, con hallazgos clínicos de sibilancias, función pulmonar reducida y cultivos de esputo positivos para pseudomonas en Norteamérica. No se observó prevalencia de género en ABPA entre los casos de FQ en Europa<sup>37</sup>.

### 5.8.2. Epidemiología en México

En México se ha reportado diversos caso de aspergilosis en sus diversas formas clínicas; por ello se realizó investigación con un enfoque cualitativo en la DGIS entre los años 1998 a 2013 donde se toma en cuenta los principales centros médicos en México como PEMEX, IMSS, ISSSTE, SEDENA, SALUD; comparando también los estados de la Republica; en donde se evalúa la morbilidad, mortalidad y defunciones por diversas formas clínicas de la aspergilosis mas común en México. Cabe mencionar que la DGIS usa el término “aspergilosis amigdalina” refiriéndose a la “aspergilosis nasofaríngea”<sup>38</sup>.

Estos fueron los resultados:

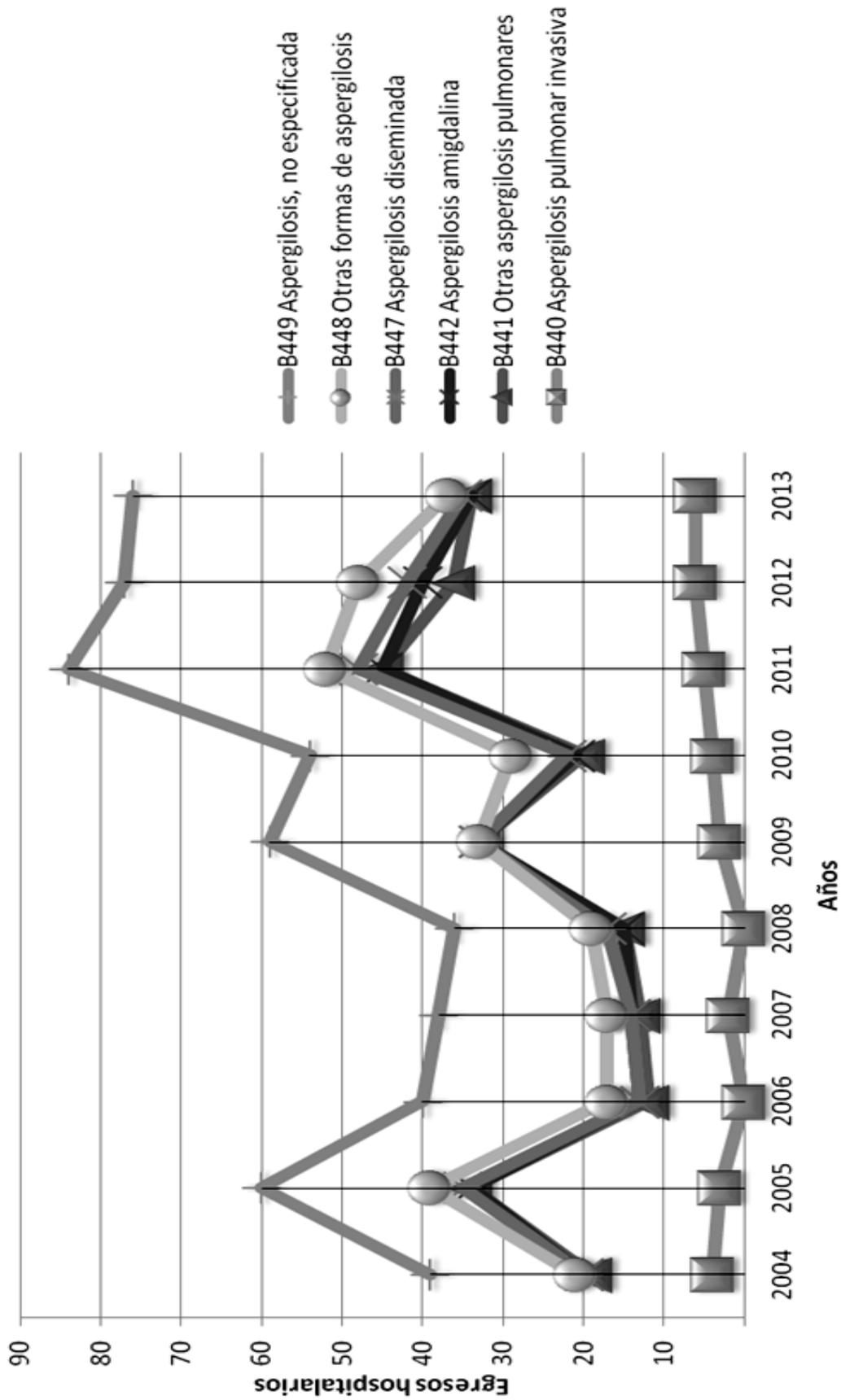
- Se hizo un estudio donde se analizó los egresos hospitalarios de pacientes que padecieron aspergilosis en el cual se determino que hubo más egresos de pacientes con aspergilosis no especificada con su máximo en 2011, mientras que la *Aspergilosis pulmonar invasiva* fue la que menos egresos tuvo siendo su máximo en 2013, mientras las demás formas clínicas tuvieron un comportamiento similar en este lapso de tiempo siendo su máximo en 2011 ( ver figura 6) <sup>38</sup>.

- En el siguiente estudio se analizó los egresos por morbilidad de personas con aspergilosis por institución pública de salud donde podemos ver que las instituciones que tuvieron la mayoría de los casos de egresos por morbilidad de aspergilosis fueron IMSS con un numero alarmante de 138 pacientes con aspergilosis no especificada, 135 pacientes con otras formas pulmonares; las pertenecientes a SALUD donde hay 97 pacientes con aspergilosis no especificada y 78 pacientes con otras formas pulmonares; e ISSSTE donde ninguna forma clínica presenta más de 20 casos. En los casos de SEDENA, PEMEX e IMSS oportunidades (programa del IMSS que otorga servicios preventivos gratuitos en comunidades rurales y urbano marginadas de nuestro país) tuvieron los menores egresos por morbilidad, esto debido a la pequeña población de derechohabiente que manejan (ver figura 7)<sup>38</sup>.
- Se analizaron también los egresos por morbilidad de personas con Aspergilosis por entidad federativa siendo los estados con mayores egresos Ciudad de México con un total de 148 pacientes con aspergilosis y las formas predominante son otras aspergilosis pulmonares, y Jalisco con 111 pacientes con aspergilosis y las formas predominante también son otras aspergilosis pulmonares; mientras los demás estados tienen pocos egresos pero en general se ha reportado una mayor morbilidad de aspergilosis no especificada (ver figura 8)<sup>38</sup>.
- Otro estudio revelo la mortalidad de pacientes que padecieron aspergilosis en México en el periodo 2004 al 2013 en donde se observa que en el 2011 hubo mayor mortalidad (excepto de la API) con un máximo de 10 pacientes

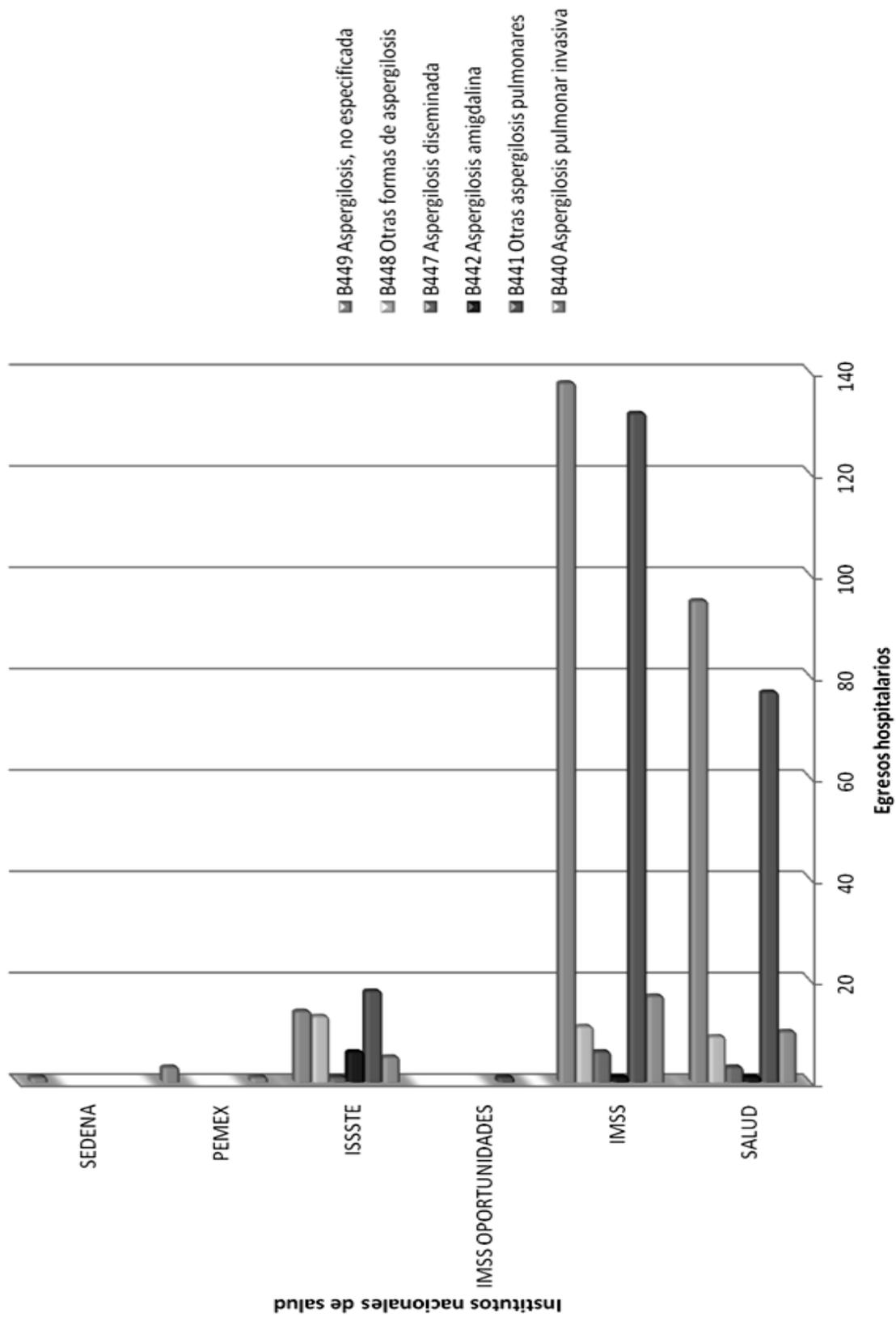
fallecidos por aspergilosis no especificada y un mínimo de 7 personas fallecidas por aspergilosis otras pulmonares y la menor en 2006 (de igual manera exceptuando la API) con un máximo de 2 personas fallecidos por aspergilosis no especificada y un mínimo de 1 persona por otras formas pulmonares y diseminadas (ver figura 9)<sup>38</sup>.

- Al analizar las mortalidades por institución pública observamos que el IMSS registró 15 personas fallecidas por otras aspergilosis pulmonares y 5 fallecimientos por aspergilosis no especificada; mientras que SALUD registraron 12 fallecimientos por otras aspergilosis pulmonares y 10 por aspergilosis no especificada (ver figura 10)<sup>38</sup>.
- Las mortalidades por entidad federativa revelan que la Ciudad de México presenta el mayor número de fallecimientos (38 pacientes) y Jalisco presenta 14 fallecimientos, mientras que las formas clínicas predominantes fueron otras formas pulmonares con 65 y la aspergilosis no especificada con 43 fallecimientos (ver figura 11)<sup>38</sup>.
- Evaluando las defunciones (muertes registradas por Ministerio Público sin que sean necesariamente provenientes de Hospitales o sector público) por aspergilosis en un lapso de tiempo de 1998 al 2013 observamos que en el 2012 se registraron el mayor número de defunciones, sobre todo de aspergilosis no especificada y el año con menor número de registros de defunciones en el 2000 con un máximo de dos defunciones registradas por la aspergilosis no especificada (ver figura 12)<sup>38</sup>.

- En cuanto a las defunciones por entidad federativa observamos que los estados con mayores defunciones son Ciudad de México con 30 y Jalisco con 14 mientras los demás tienen un número bajo y la forma clínica más recurrentes son otras formas pulmonares con 57 reportes y aspergilosis no especificada con 43 reportes (ver figura 13)<sup>38</sup>.
- Además de estudio las defunciones de pacientes que padecieron aspergilosis por edades donde los lapsos de edad entre 50-54 años y 70-74 años han reportado un mayor número de defunciones y siendo las otras formas pulmonares las de mayor frecuencia(ver figura 14)<sup>38</sup>.

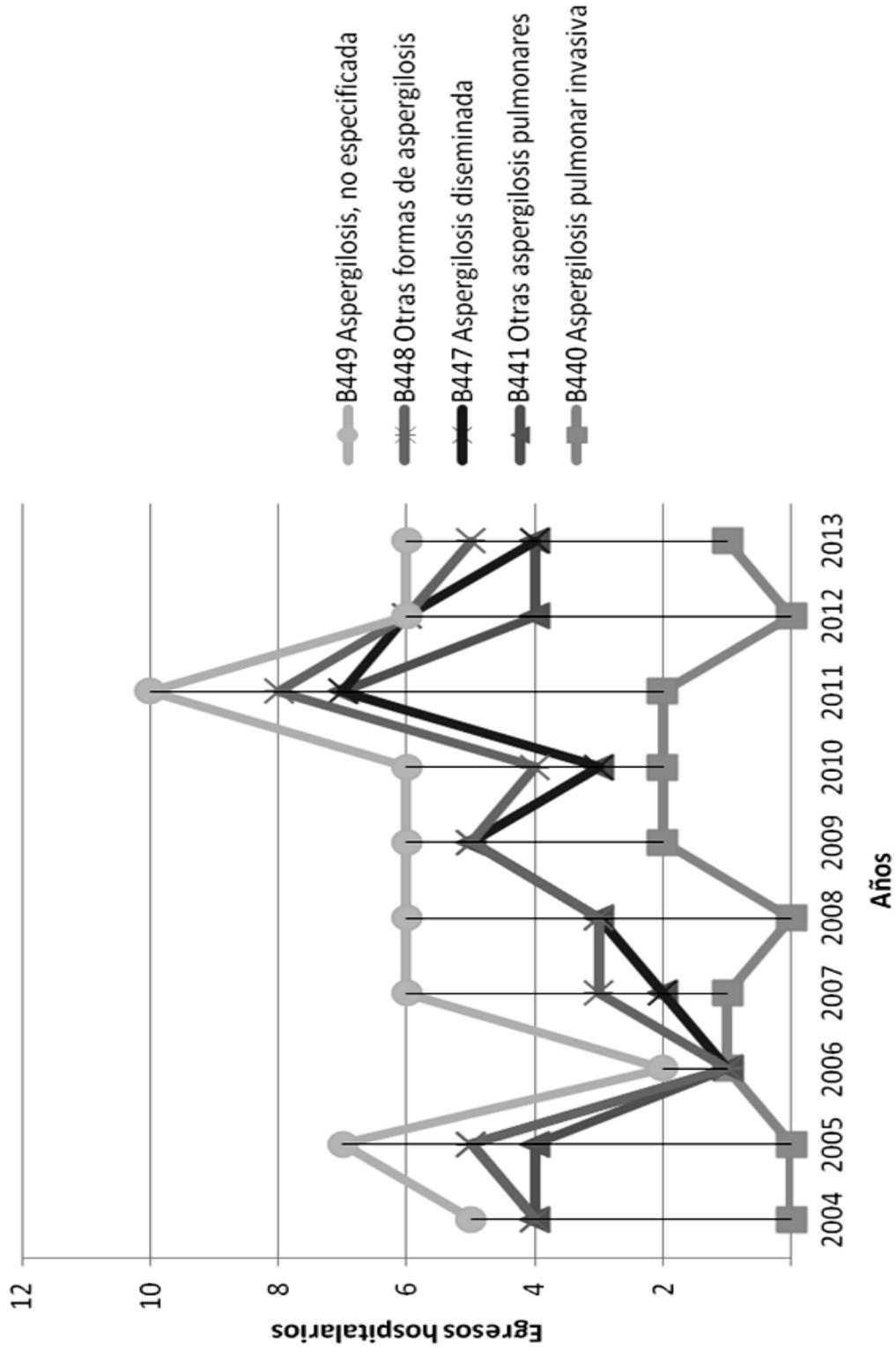


**Figura 6.** Egresos por morbilidad de aspergilosis en la República Mexicana en el periodo 2004-2013. Fuente: DGIS, publicado en 2017.

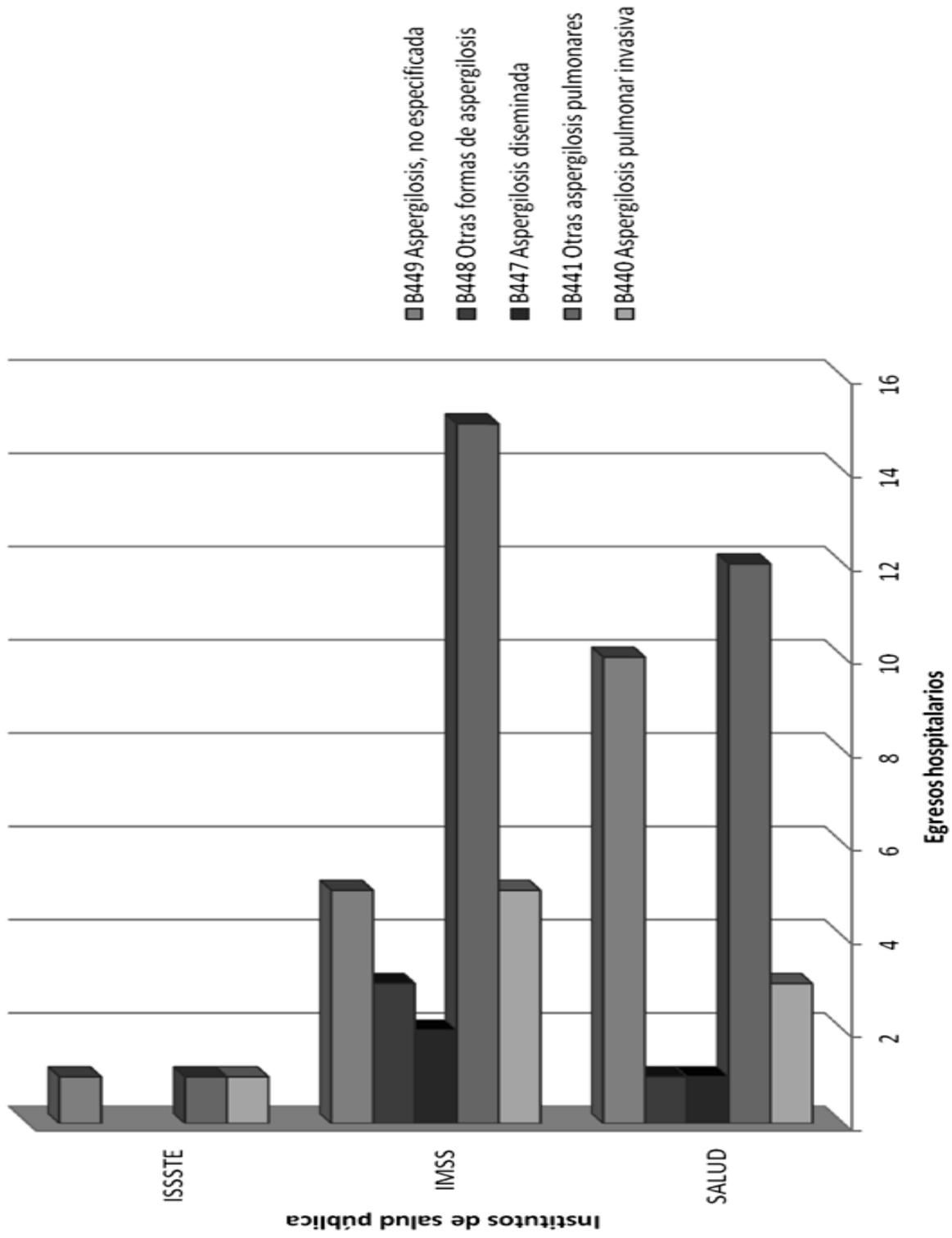


**Figura 7.** Egresos por morbilidad de personas con aspergilosis por institución pública de salud. Fuente: DGIS , publicado en 2017.

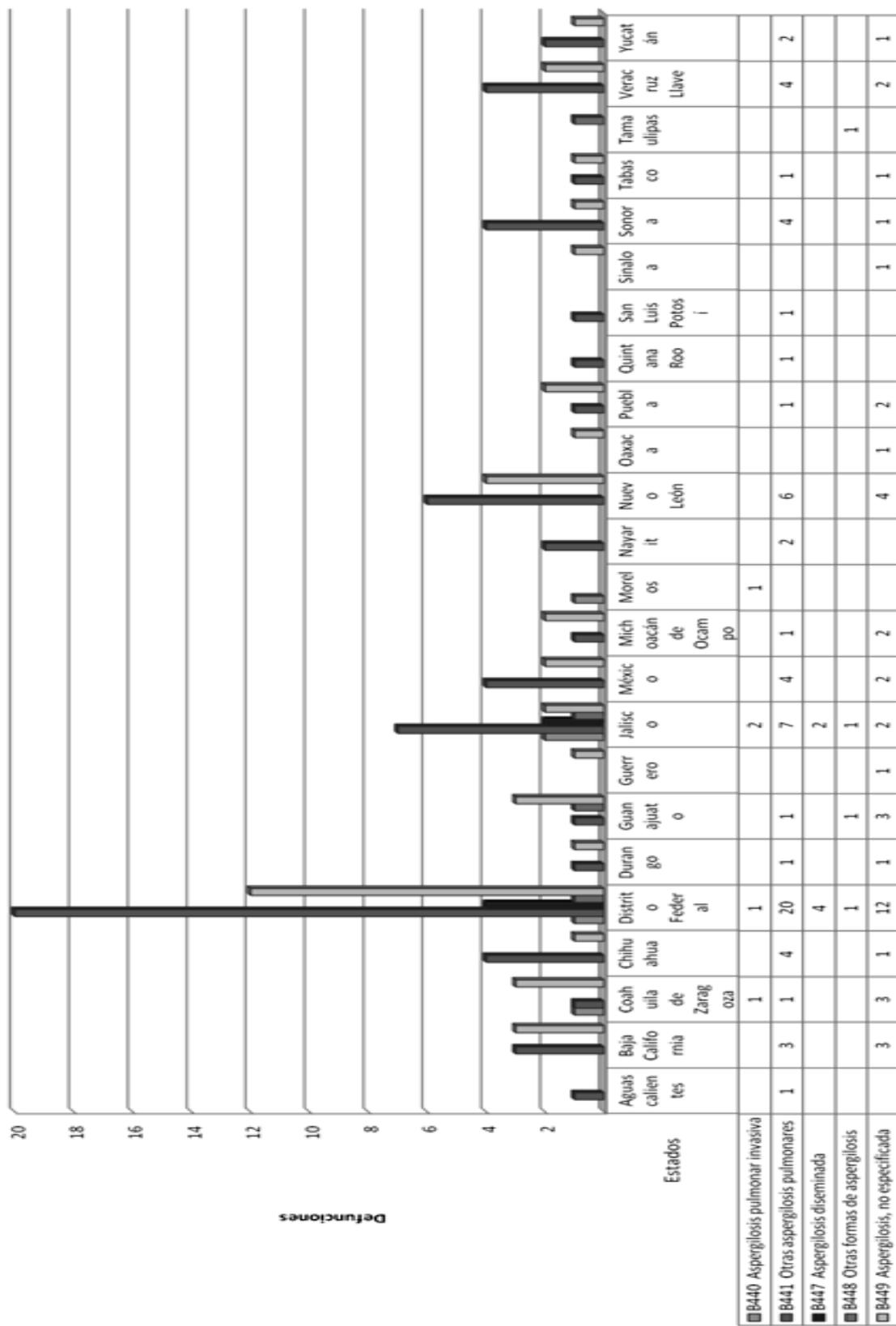




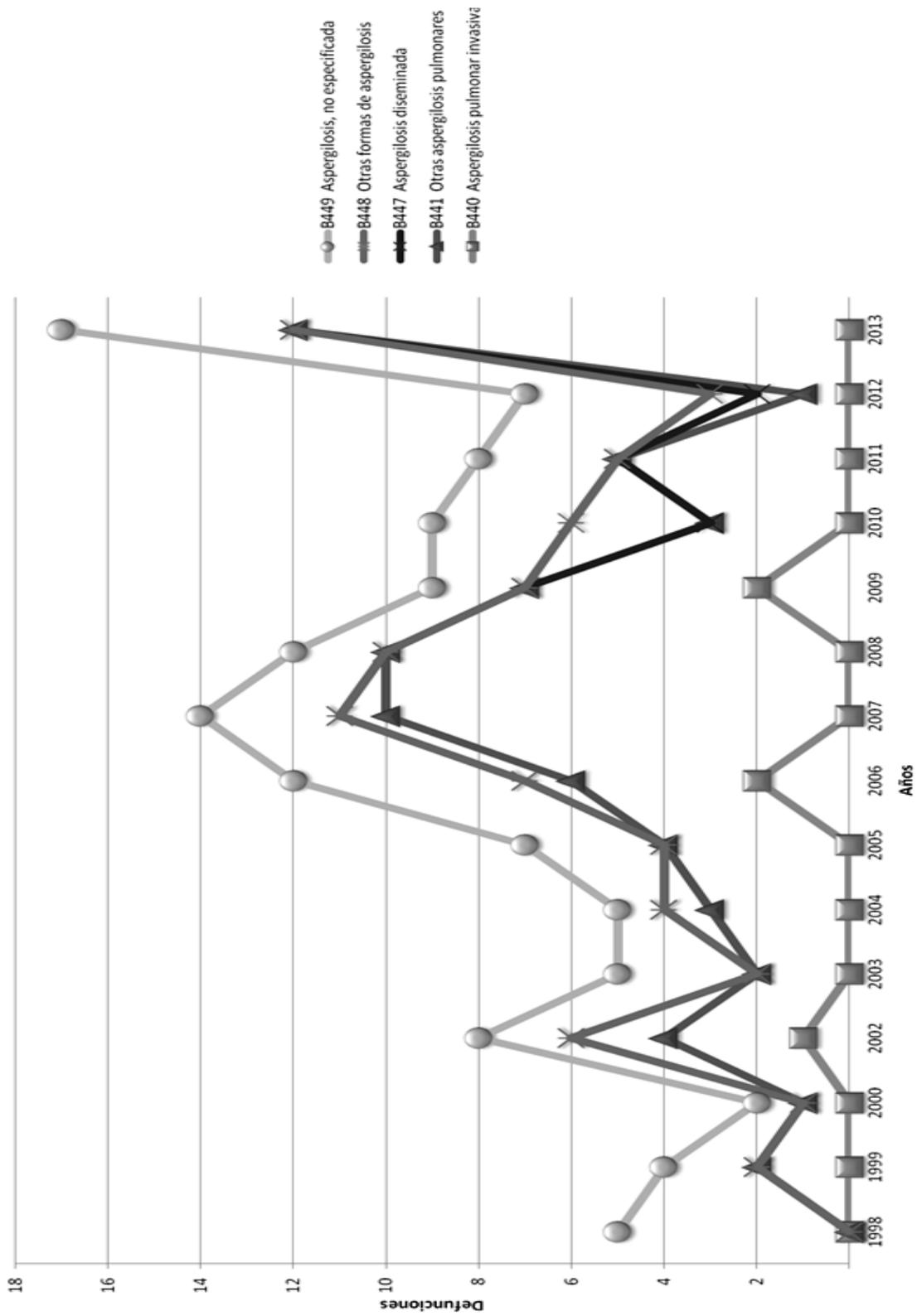
**Figura 9.** Egresos por mortalidad de personas que padecieron aspergilosis en México en el periodo 2004 al 2013. Fuente: DGIS, publicado en 2017.



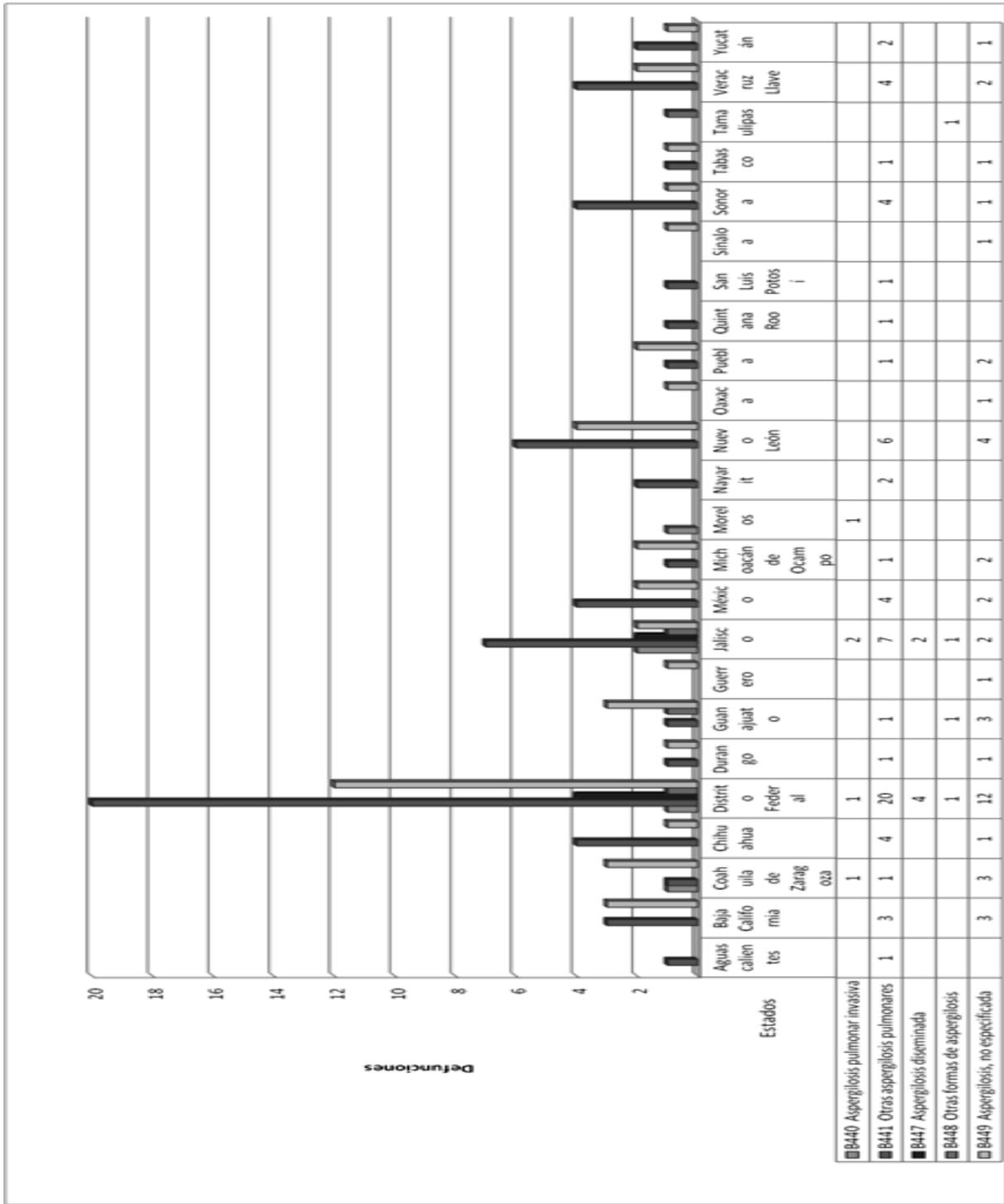
**Figura 10.** Egresos por mortalidad de personas con aspergilosis por entidad federativa. Fuente: DGIS, publicado en 2017.



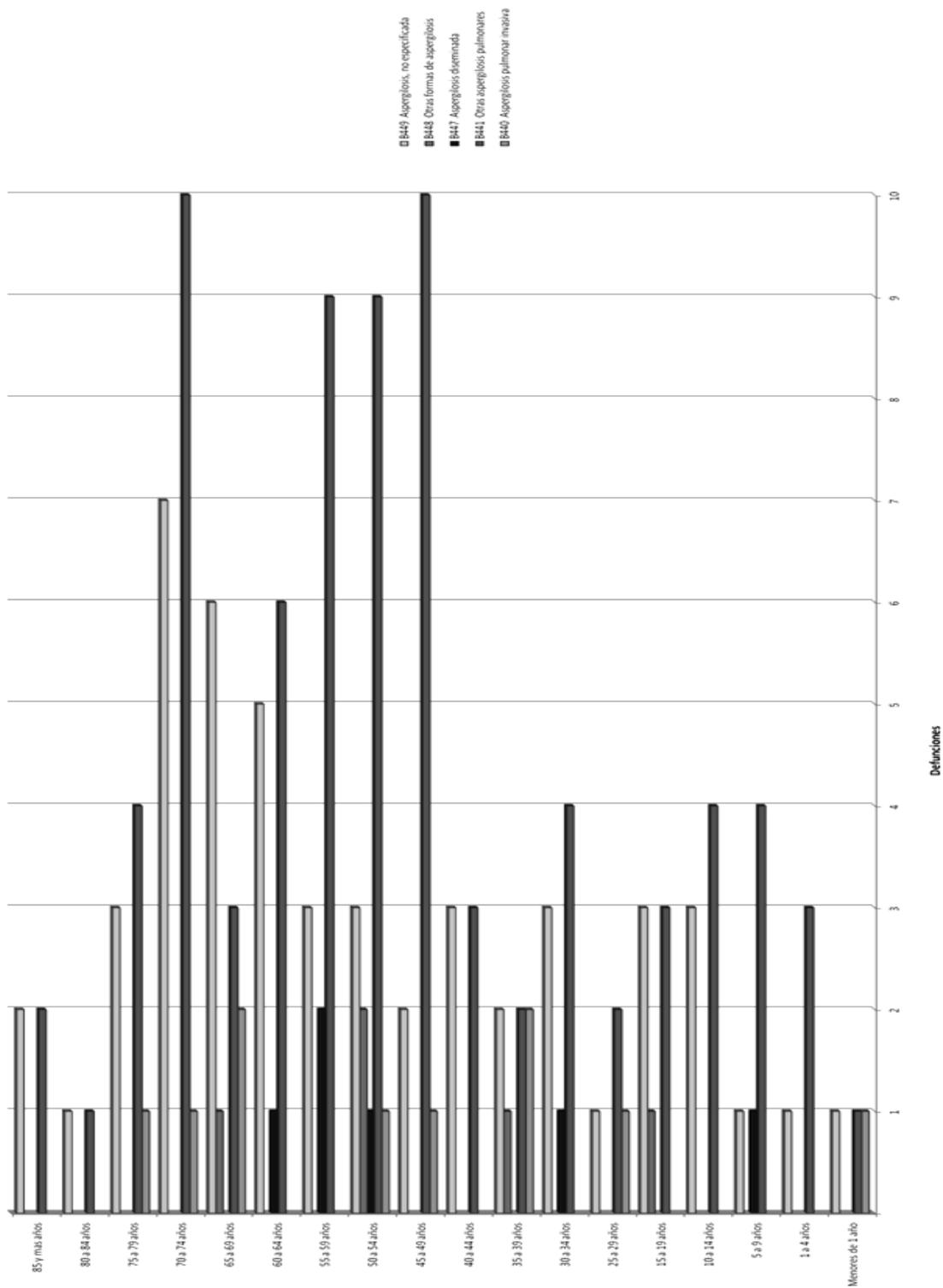
**Figura 11.** Egresos por mortalidad de personas que padecieron aspergillosis por entidad federativa. Fuente: DGIS, publicado en 2017.



**Figura 12.** Defunciones de Aspergilosis en la republica Mexicana en el periodo 1998-2013. Fuente: DGIS, publicado en 2017.



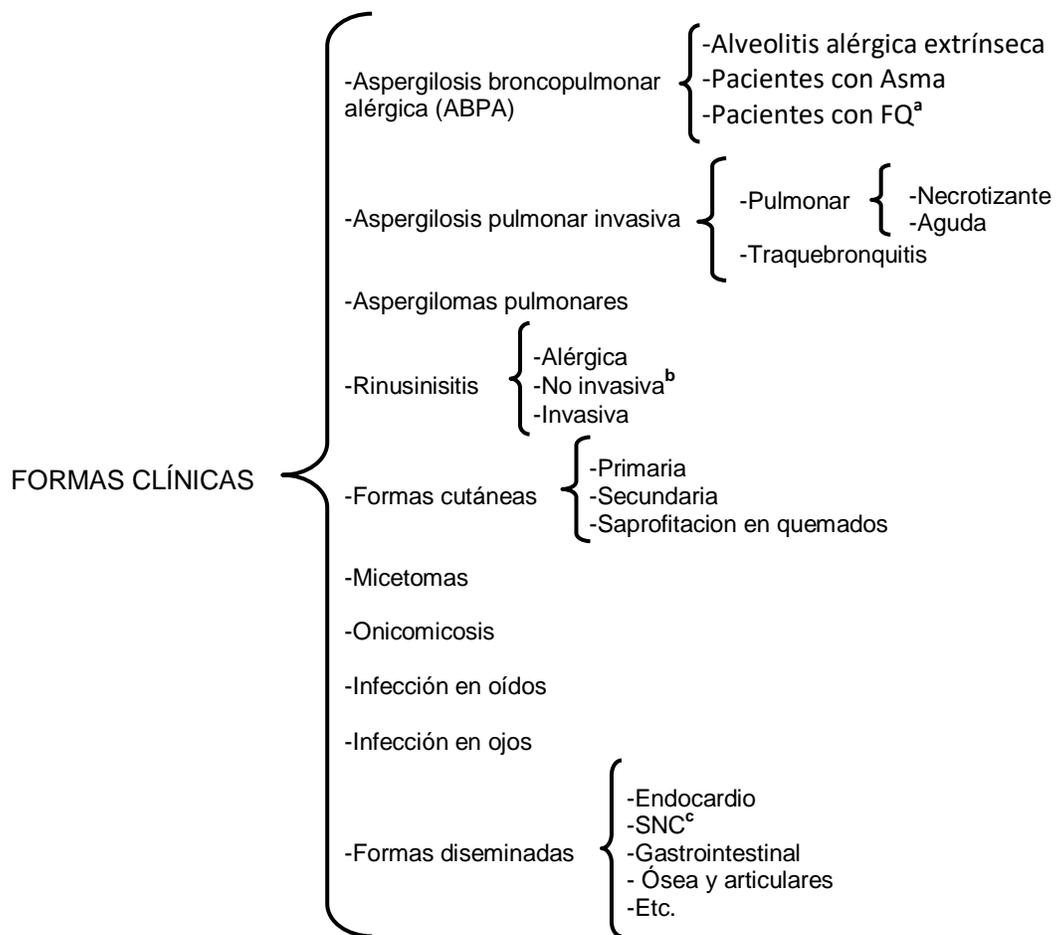
**Figura 13.** Defunciones de personas que tuvieron aspergillosis en México por entidad federativa. Fuente: DGIS, publicado en 2017.



**Figura 14.** Defunciones de personas que tuvieron Aspergillosis en México por edades. Fuente: DGIS, publicado en 2017.

## 6. PATOGENIA

*Aspergillus* tienen factores de virulencia diversos; los más importantes son: adhesinas, pigmentos melánicos, paquetes enzimáticos y sustancias tóxicas. El desarrollo del padecimiento depende del tipo clínico de aspergilosis de que se trate; la infección inicia por el contacto del hongo con el individuo que, dependiendo de sus factores de predisposición, presenta una forma clínica específica<sup>1</sup> (Ver figura 15).



**Figura 15.** Formas clínicas de Aspergilosis. <sup>a</sup> FQ: fibrosis quística. <sup>b</sup> También llamadas *bolos fúngicas*. <sup>c</sup> Sistema Nervioso Central. Fuente propia.

La inhalación de los conidios de *Aspergillus* es la etapa inicial de la patogenia de la aspergilosis. La inhalación de estas esporas es muy frecuente y se calcula que inhalamos más de 200 conidios diarios, habitualmente no producen ninguna enfermedad al ser eliminadas por el sistema inmune<sup>7</sup>. Los conidios tienen un pequeño tamaño (2 a 3.5 $\mu$ ) por lo que entran fácilmente a la vía aérea y son termoestables por lo que crecen en forma óptima en el ser humano<sup>10</sup>. También, las hifas producen una serie de toxinas (aflatoxinas, ocratoxina A, fumalgilina, gliotoxina, restrictocina) y proteasas (superóxido dismutasa, catalasa, elastasa) que pueden modular la respuesta inmune del huésped y prevenir la resolución de la infección; además también pueden adherirse a las superficies epiteliales y endoteliales, lo que les da un gran potencial invasivo<sup>7</sup>. La inmunidad innata juega un papel clave en la respuesta del cuerpo a *Aspergillus*; principalmente hay eliminación de conidias inhaladas por células epiteliales de la vía aérea y fundamentalmente por macrófagos alveolares. Cuando existe una disfunción cuantitativa o cualitativa de estas células, los conidios germinan y forman hifas que miden 3 a 7 $\mu$ , se ramifican en ángulo de 45° de esta manera colonizan los bronquios<sup>39</sup> (la esporulación no se observa en los tejidos afectados, excepto en los pulmones o senos que se abren a las vías respiratorias<sup>10</sup>). Este proceso provoca la activación del complemento y la quimiotaxis de los neutrófilos, que inducen la destrucción extracelular por la producción de radicales libres de oxígeno por la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa e inhiben el desarrollo de conidios por un mecanismo relacionado con la deficiencia de hierro mediada por la lactoferrina<sup>5</sup>. Los patrones de reconocimiento de antígenos, como TLR1 y lectina-1,

potencian el sistema inmunológico para diferenciar entre conidios en estado de reposo y la proliferación de conidios e hifas. Esto permite al huésped desencadenar una respuesta inflamatoria proporcional a la magnitud del proceso infeccioso e inducir la diferenciación de los linfocitos T a Th1<sup>1</sup>.

La explicación patogénica de cada forma clínica es la siguiente:

## **6.1. Aspergilosis pulmonar**

### **6.1.1. ABPA**

La ABPA es una reacción de hipersensibilidad al micelio de *Aspergillus* que coloniza los bronquios, esto es una respuesta inflamatoria exagerada en la que los linfocitos Th2 predominan después de la colonización de las hifas fungicas<sup>6,10,18</sup>. Los conidios de *Aspergillus* spp, se inhalan con frecuencia y saprofitan las mucosas sin que puedan reproducirse; lo que causa producción anormal de moco y eosinofilia local tisular<sup>1,39</sup> al estar inhalando más esporas estas pueden llegar a alveolos y geminan<sup>5,6,39</sup>.

ABPA se observa principalmente en pacientes con asma severa dependiente de corticoesteroides y fibrosis quística<sup>18</sup>.

Para que la enfermedad se manifieste el huésped debe presentar una susceptibilidad genética, en este sentido es importante el antígeno (Ag) HLA-DR, especialmente DR2, DR5 y posiblemente DR4 y DR-7, están asociadas con la susceptibilidad, en cambio el Ag HLA DRQ2 confiere protección<sup>39</sup>. Además se debe considerar el tamaño del inóculo. En asmáticos, tanto los factores ambientales

como la predisposición genética pueden estar presentes, ya que hay informes de la presencia familiar de ABPA. En la FQ, la presencia de atopia con una alteración mucociliar y la inflamación de las vías respiratorias parecen predisponer a los pacientes a desarrollar ABPA<sup>6</sup>.

Los fenómenos inmunológicos involucrados no están del todo aclarados<sup>39</sup>; sin embargo, es relevante la participación de células Th2 (concretamente Th2CD4)<sup>2,39</sup>. *Aspergillus* induce la liberación de citocinas proinflamatorias, tales como interleucina IL-6, IL-8. La respuesta mediada por IL-8 y Th2CD4 resulta en inflamación eosinofílica y neutrofílica, respectivamente y éstas respuestas inflamatorias inmunológicas junto con la liberación de micotoxinas que inhiben el batido ciliar y de proteasas como elastasa y colagenasa disminuyen la fagocitosis y perpetúan el daño de la vía aérea, así como taponamiento mucoso y bronquiectasis<sup>6,39</sup>. El hongo puede alterar la calidad del moco, llegando a impactar el bronquio, que se distiende en forma mecánica. En casos severos el epitelio es destruido y cubierto por una membrana constituida por fibrina, células inflamatorias, restos tisulares y escasos elementos fúngicos. Las lesiones bronquiales se extienden con rapidez y dan síntomas debidos a las reacciones de hipersensibilidad<sup>1</sup>.

La respuesta a la inhalación de esporas de hongos en individuos atópicos ocurre en las dos formas siguientes: (1) una reacción asmática en la exposición transitoria a alta intensidad de esporas de *Aspergillus* con reacción mediada por inflamación eosinofílica e inmunoglobulina E (IgE)<sup>6,40</sup> que se fijan en la superficie de los mastocitos y basófilos. Con un estímulo posterior y al unirse estos antígenos a los

anticuerpos, se producen alteraciones a nivel de la membrana celular, con la consiguiente liberación de mediadores químicos que desencadenan la reacción asmática<sup>2</sup>; y (2) una reacción similar al asma a la colonización de *Aspergillus* en las vías respiratorias dando como resultado una respuesta inmune mediada por IgG e IgE<sup>6</sup> que se da generalmente en enfermos asmáticos y con fibrosis quística<sup>2</sup>. Por medio de laboratorio podemos detectar cualquiera de las tres fases de hipersensibilidad:

1. La hipersensibilidad tipo I se demuestra por la presencia de IgE total y específica, las que se encuentran elevadas en el suero de estos pacientes y los test cutáneos inmediatos positivos<sup>39</sup>.
2. La hipersensibilidad tipo III es responsable de la presencia de precipitinas y la detección de IgG específica anti*aspergillus* en la reacción DDA (65% de positividad) y la técnica *ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas* (por sus siglas en inglés ELISA) (95% de positividad)<sup>39</sup>.
3. La hipersensibilidad tipo IV celular o tardía se evidencia por la infiltración linfocítica, la presencia de granulomas a nivel pulmonar, la transformación blástica y la proliferación de linfocitos al exponerlos a Ag *aspergilar*<sup>39</sup>.

### **6.1.2. Aspergilosis invasiva**

Esta forma clínica es secundaria a una enfermedad o lesión previa, ya sea que se traten de pacientes inmunosuprimidos o que esté asociado a un daño de tejidos, cirugías y materiales protésicos. Teniendo estas distintas vías de entrada, hay diferentes manifestaciones clínicas<sup>2</sup>. El tipo más grave de infección pulmonar; se

presenta en especial en pacientes severamente inmunosuprimidos por leucemia, linfomas, corticoterapia o trasplante de órganos. El hongo ingresa por vía respiratoria; invade el tejido pulmonar, que presenta poca reacción; los conidios se desarrollan hasta formar hifas tabicadas y ramificadas; esto se logra debido a alteraciones en el sistema inmune primario (polimorfonucleares). La lesión es muy parecida a un infarto hemorrágico o a un absceso (piógeno); debido a la invasión micótica puede afectarse una rama de la arteria pulmonar, lo cual causa fenómenos trombóticos. La lesión presenta edema importante, con un centro necrótico, que contiene restos celulares, fibras reticulares e hifas. En los casos crónicos se ven numerosas hifas tabicadas, sin conidios; los alveolos se encuentran llenos de material fibrinoso; existe poca respuesta tisular a la infección, compuesta por escasos linfocitos y fibroblastos<sup>1</sup>.

### **6.1.3. Aspergilomas**

Su formación se inicia por la aspiración de conidios, los cuales se desarrollan en una cavidad en comunicación con la luz bronquial formada en el curso de una enfermedad previa<sup>2</sup>; generalmente se trata de antiguas cavidades tuberculosas, quísticas, secundarias a abscesos, de origen neumoconiótico, sarcoidótico, bronquiectásico<sup>1,2,18</sup> o lesiones tumorales<sup>1</sup>.

Los conidios de AF, ANG o AFL<sup>1</sup> (estas dos últimas son menos frecuentes<sup>2</sup>), al llegar a estas cavidades, donde no existen macrófagos alveolares, pueden germinar y desarrollar una masa de micelio entremezcladas con moco “bolas o pelotas fungicas”<sup>1</sup>, son amarilla-café o verdosa se rodea de una pared fibrosa

intracavitario sin que las hifas penetren en el tejido normal de vecindad; en general es única y se localiza de preferencia en el lóbulo superior derecho<sup>1,2</sup> y pueden ser móviles. El centro del aspergiloma está compuesto de una membrana corrugada, constituida por fibrina, restos celulares y elementos fúngicos (hifas, conidios y cabezas aspergilaes), los cuales se sitúan en la capa interna de la cavidad. Al desarrollarse, el aspergiloma actúa mecánicamente como una válvula, provocando obstrucción bronquial<sup>1,41</sup>. En raras ocasiones el hongo invade la pared de la cavidad y el pulmón adyacente. A veces puede extenderse a la pleura o vértebras contiguas, y a través de la sangre a sitios distantes. Para algunos autores, los aspergilomas se forman también como resultado de la aspergilosis crónica alérgica<sup>1</sup>.

## **6.2. Rinosinusitis**

Aunque la rinosinusitis ha sido relacionada con hongos desde 1791<sup>42</sup> no se ha descrito un mecanismo de ataque a pacientes diabéticos e inmunosuprimidos en los cuales se puede desarrollar cualquiera de las tres formas clínicas<sup>1</sup>

## **6.3. Formas cutáneas**

Existen dos presentaciones clínicas de la forma cutánea: la ACP y la ACS. La ACP es una forma rara de presentación<sup>9</sup> y es causada por el acceso del hongo a la dermis ya la hipodermis a través de piel macerada, heridas quirúrgicas, venopunción y catéteres endovasculares<sup>9,10</sup> en especial en pacientes con neutropenia prolongada, terapia inmunosupresora y corticosteroides, antibióticos de

amplio espectro y malignidad subyacente sobre todo hematológicos<sup>9</sup> y hospitalizados<sup>1</sup> cuando origina en áreas cercanas a proyectos de construcción o renovación de hospitales, el sistema de ventilación del hospital o paquetes contaminados de gasa o catéteres<sup>9</sup>. Asimismo, la forma palatina se presenta por aspiración de los conidios, los cuales perforan el paladar; es un cuadro similar a la mucormicosis palatina<sup>1</sup>. La ACS es atribuible a la diseminación hematogena de infecciones pulmonares o sinusales que se observa sobre todo en leucémicos o en sujetos que han sido sometidos a trasplantes (terapia inmunosupresora)<sup>9,10</sup>.

Existe una tercera vía de infección por la cual el *Aspergillus* llega a la piel por la mucosa de una cavidad adyacente, como la mucosa paranasal o de senos maxilares; ésta forma se conoce como aspergilosis de extensión contigua<sup>9</sup>.

#### **6.4. Micetomas**

Los raros casos de micetoma se presentan también por inoculación del hongo a través de traumatismos, hasta formar una estructura micelial organizada (grano), lo cual explica por qué la reacción tisular es siempre un granuloma supurativo y, ocasionalmente, un cuerpo extraño<sup>1</sup>.

#### **6.5. Onicomycosis**

La onicomycosis inicia en forma similar a otras infecciones ungueales, como la producida por dermatofitos; las estructuras fúngicas se instalan por lo regular en el borde libre de la uña, dando una infección subungueal distal o lateral<sup>1</sup>.

Los casos observados en pacientes quemados se presentan como una saprofitación del tejido necrótico. La generación de las infecciones cutáneas se da como consecuencia de los diversos factores de virulencia de las especies de *Aspergillus*, en particular las adhesinas y los paquetes enzimáticos<sup>1</sup>.

## **6.6. Infecciones de ojos y oídos**

Las otomicosis son infecciones endógenas, que se presentan como consecuencia de humedad y exceso de debris celular en el conducto auditivo externo; existe un crecimiento descontrolado del hongo, lo cual se considera, de manera estricta, una saprofitación<sup>1</sup>.

Las queratitis micóticas, en cambio, son por lo regular exógenas; se presentan como consecuencia de un traumatismo que inocula al hongo, y de los factores que lo favorecen, en especial tratamientos con antibióticos y esteroides tópicos. Se cree que en algunos casos los hongos son parte de la flora del saco conjuntival y se desarrollan después del traumatismo, favorecidos por los tratamientos mencionados<sup>1</sup>.

Hay una serie de factores asociados con la virulencia de las cepas, la mayoría de los cuales han sido estudiados, en particular en AF. Muchos autores coinciden en que la virulencia de este hongo, como de otras especies, funciona de una manera multifactorial; son importantes: las adhesinas o proteínas de superficie, para la interacción con las células receptoras; la producción de pigmentos de melanina en forma de varillas (*rodlets*); una variedad de enzimas, dentro de las que destacan: proteasas, peptidasas, catalasas, elastasas (serina y metaloproteasa), fosfolipasas

y superóxido-dismutasa, así como sustancias tóxicas o micotóxicas como dos que producen lisis celular, la restrictosina ribonucleasa y hemolisina; asimismo, recién se ha estudiado la gliotoxina, que produce inmunosupresión<sup>1</sup>.

### **6.7. Aspergilosis diseminadas**

Estas formas por lo regular son consecuencia de cuadros pulmonares invasivos y se presentan en pacientes inmunosuprimidos. Esta variedad clínica se disemina con gran facilidad a diversos órganos de la economía, por la inmunosupresión del huésped y por la invasividad del hongo, la cual es generada por una enzima hidrolítica similar a la tripsina, esto contribuye en gran medida a la extensión de las lesiones<sup>1</sup>.

## 7. ASPECTOS CLÍNICOS

Las puertas de entrada de las especies del género *Aspergillus* son el tracto respiratorio, las lesiones cutáneas, las heridas quirúrgicas, la córnea y el oído siendo la de mayor preocupación e importancia clínica el tracto respiratorio; por lo general, la infección se sitúa en la puerta de entrada y puede quedar localizada o diseminarse, bien por contigüidad (por ejemplo a la órbita desde los senos paranasales), o bien por invasión vascular produciendo una enfermedad generalizada con afectación de más de un órgano<sup>2</sup>.

La presentación clínica de la aspergilosis está estrechamente relacionada con el estado inmune del huésped y es independiente de las especies que causan la infección. Se han dado casos de infecciones mixtas asociados a estados con marcada inmunosupresión o con presencia de dispositivo médicos infectados como los catéteres, los cuales presentan gran resistencia al tratamiento. Se especula que la presencia de diversas morfologías y una considerable variabilidad antigénica entre los aislamientos es probablemente parte de un proceso dinámico consecuente al crecimiento continuo y muerte de elementos fúngicos; sin embargo la recuperación de dos aislamientos pertenecientes a diferentes especies de *Aspergillus* spp. es rara y se desconoce el los mecanismos precisos que conducen a una infección mixta<sup>28</sup>.

## 7.1. Aspergilosis pulmonar

### 7.1.1. ABPA

Los conidios de las diversas especies de *Aspergillus* con frecuencia están en el ambiente y, al igual que los pólenes constantemente ingresan a las vías aéreas, por lo que algunos individuos, en especial los atópicos, pueden generar reacciones de hipersensibilidad o alergias, que se manifiestan casi siempre como rinitis, alveolitis y asma; sin embargo, no solo dichos pacientes llegan a generar este tipo de procesos; por ejemplo, los que están sujetos a inhalar grandes cantidades de conidios (granjeros, limpiadores de cuero, etc.), pueden dar paso a cuadros como la alveolitis alérgica extrínseca, de aquí el nombre de “pulmón del granjero”<sup>1</sup>.

Clínicamente ABPA se caracteriza por infiltrados pulmonares con deterioro del aclaramiento mucociliar que conduce a impactación mucosa y obstrucción de las vías respiratorias<sup>6,37,40</sup> y neumopatía eosinoflica<sup>40</sup>. Esta reacción inflamatoria local sin la invasión de los tejidos circundantes distingue ABPA de la aspergilosis invasiva<sup>6</sup>.

Las exacerbaciones de ABPA se caracterizan por episodios de fiebre, dolor pleurítico, aumento de la disnea, tos y producción de esputo color café. Los pacientes pueden toser con tapones mucosos parduscos y rara vez tienen hemoptisis. Durante el examen, puede observarse fiebre, roncus y sibilancias durante una exacerbación aguda. En algunos pacientes con ABPA, los síntomas son mínimos cuando los cambios radiográficos de ABPA están presentes<sup>18,39</sup>.

El examen de laboratorio puede mostrar eosinofilia en sangre periférica, hay niveles elevados de IgE sérica total, a menudo niveles elevados de niveles de IgE séricos específicos de AF y presencia de anticuerpos precipitantes a AF. Los pacientes con ABPA demuestran reactividad inmediata de la piel al antígeno AF. En la espirometría, se observa obstrucción al flujo aéreo, lo que mejora el tratamiento con esteroides. Cuando no se trata, la ABPA puede resultar en bronquiectasias y fibrosis severas<sup>6,18,40</sup> que llevan a empeorar la capacidad vital y FEV1<sup>6</sup>.

Existe una clasificación que asigna a ABPA en tres grupos basados en la evaluación clínica y serológica<sup>6</sup>:

- ABPA-S: Los pacientes cumplen con los criterios clínicos, laboratorios y serológicos diagnósticos, pero no tienen bronquiectasias centrales<sup>6,18</sup>.
- ABPA-CB: Los pacientes cumplen criterios diagnósticos y tienen bronquiectasias centrales<sup>6,18</sup>.
- ABPA-CB-ORF: Los pacientes cumplen con los criterios diagnósticos y, además de la bronquiectasia central, también tienen otras características radiográficas como fibrosis pulmonar, cicatrización, cambios enfisematosos, cambios fibrocavitarios y cambios pleurales<sup>6</sup>.

La historia natural de ABPA está mal caracterizada y es difícil de predecir. Un grupo de investigadores describieron cinco etapas de ABPA basadas en la presentación clínica la cual es útil en el manejo de pacientes. Las etapas no reflejan la progresión de la enfermedad<sup>6</sup>.

- Etapa I “Agudo”: Los pacientes ya han sido diagnosticados con ABPA. En la fase aguda, los niveles de IgE sérica e IgG específicas de la AF son elevados. Si bien se observan los niveles máximos de IgE, la IgE específica de la AF puede retrasarse entre 12 y 16 semanas. Radiográficamente, pueden observarse infiltrados en los lóbulos superior y medio. Los pacientes en estadio I responden bien a los corticosteroides orales con resolución de los síntomas, cambios radiográficos y reducción significativa de los niveles de IgE<sup>6</sup>.
- Etapa II “Remisión”: Se considera que los pacientes están en la etapa II cuando se ha resuelto la etapa I y estos hallazgos persiste durante 6 meses o más mientras están fuera de los corticosteroides. Los niveles séricos de IgE están a menudo en el rango normal o ligeramente elevados. La radiografía de tórax puede mostrar una resolución completa de los infiltrados. Los pacientes pueden permanecer en la etapa II por un período indefinido de tiempo o los síntomas pueden volver a dar lugar a la etapa III<sup>6</sup>.
- Etapa III “Exacerbación”: La recaída de los síntomas, la aparición de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax o el aumento de los niveles de IgE después de la etapa II indican una exacerbación. Los pacientes requieren tratamiento para la ABPA como se describe a continuación<sup>6</sup>.
- Etapa IV “Asma dependiente de corticosteroides”: En esta etapa, los pacientes presentan síntomas persistentes de tos productiva y sibilancias y con frecuencia tienen cambios radiográficos. Los pacientes continúan teniendo síntomas y niveles elevados de IgE a pesar de estar en

corticosteroides orales. Sus síntomas empeoran si se retiran los corticosteroides<sup>6</sup>.

- Etapa V “Fase final”: Los pacientes con ABPA cuyo diagnóstico no fue en etapas tempranas, y habían recibido tratamiento sólo para asma con cursos cortos de esteroides, broncodilatadores y antibióticos, pueden progresar a bronquiectasia, cambios cavitarios y fibrosis. Incluso los pacientes en la etapa V han demostrado respuesta a los corticosteroides orales. Lee y compañeros de trabajo informaron una mayor supervivencia a los 5 años en la etapa V si su FEV1 postbroncodilatador era más de 0,8 L<sup>6</sup>.

#### **7.1.1.1. Alveolitis alérgica extrínseca o “Pulmón del granjero”**

Se trata muchas veces de enfermedades profesionales que se caracterizan por la presencia de anticuerpos precipitantes específicos, formación de granulomas y un defecto ventilatorio restrictivo en la exploración funcional respiratoria. Los antígenos inhalados provocan la aparición de anticuerpos precipitantes que originan reacciones alérgicas tipo III a nivel de los tejidos de intercambio gaseoso. Se ha sugerido que, en estos casos, se produce también reacción de hipersensibilidad tipo IV. En la forma aguda, los síntomas aparecen 6-10 horas después de la exposición a esporas. El paciente tiene fiebre, escalofríos y en la radiografía aparecen infiltrados difusos. El cuadro clínico y las lesiones suelen desaparecer espontáneamente a los pocos días. Después de muchos accidentes agudos por la frecuente exposición a los alérgenos puede instalarse una forma crónica, con insuficiencia respiratoria grave y fibrosis pulmonar de mal pronóstico. No existe eosinofilia en sangre periférica ni en la biopsia pulmonar<sup>2</sup>.

### **7.1.1.2. Pacientes con asma**

En los pacientes con asma se puede manifestar como obstrucción bronquial de difícil manejo ya descartadas otras causas y sus características clínicas de la ABPA van desde asma leve hasta bronquiectasias severas, predominantemente centrales<sup>2,6</sup>.

### **7.1.1.3. Pacientes con fibrosis quística**

En los pulmones de pacientes con FQ, la presentación puede variar de una simple colonización que no necesita tratamiento, a la ABPA, que puede ser una causa de un deterioro agudo en la función pulmonar. Ser sabe que la colonización fúngica en éstos pacientes estimula las respuestas tipo Th-1, con una gran producción de IgG, IgA e IgM debido a la colonización del aparato respiratorio inferior y en algunos pacientes una respuesta Th-2, con producción de IgE específica. Un cultivo positivo de AF procedente del esputo no se correlaciona necesariamente con ABPA, ya que varias especies de *Aspergillus* se aíslan frecuentemente de pacientes con FQ (rango informado de 30 a 57%)<sup>37,43</sup>; además el aislamiento por medio del cultivo de muestras respiratorias no refleja el grado de exposición del tejido pulmonar a AF porque la presencia de un hongo en las secreciones respiratorias puede depender del tamaño de sus esporas, así AF, con esporas de pequeño tamaño, queda atrapado en las vías aéreas distales y puede encontrarse en el pulmón con mayor frecuencia de lo que cabría esperar por el cultivo de esputos o aspirados orofaríngeos. Hay una segunda hipótesis capaz de explicar esta discordancia entre el aislamiento de AF en las muestras respiratorias y las respuestas inmunitarias

específicas sería que AF puede desencadenar una respuesta inmunitaria específica, que persistiría en el organismo después de haber sido eliminado por las células fagocíticas locales; por ello, se cree que en los pacientes con FQ el cultivo de esputos y aspirados orofaríngeos no es un método válido para conocer la colonización del aparato respiratorio inferior por AF, ya que infravaloran dicha colonización<sup>43</sup>.

El impacto clínico de la sensibilización de *Aspergillus* sobre la progresión de la FQ no se entiende claramente, sin embargo estudios han demostrado que hay una asociación entre la función pulmonar pobre y la sensibilización del *Aspergillus*; por lo tanto, un alto nivel de sospecha clínica es necesaria para el reconocimiento y tratamiento tempranos de ABPA para prevenir la contribución potencial al daño pulmonar progresivo<sup>37</sup>.

Los pacientes con FQ pueden ser inicialmente asintomáticos o mínimamente sintomáticos con síntomas sutiles cotidianos consistentes con la enfermedad pulmonar de la FQ establecida, como tos leve, aumento del esputo con moldes bronquiales marrones o negros y disnea relacionada con el ejercicio. Alternativamente, el inicio puede ser más obvio, y rara vez fulminante. Se debe aumentar la sospecha si no hay respuesta clínica a la antibioticoterapia convencional nebulizada o intravenosa<sup>37</sup>.

En pacientes con FQ y en otras enfermedades pulmonares crónicas es característico observar acentuación de la obstrucción bronquial, refractaria al

tratamiento habitual, así como fracaso a la terapia antibiótica durante una exacerbación infecciosa<sup>39</sup>.

### **7.1.2. Aspergilosis pulmonar invasiva**

Es una entidad clínica poco frecuente y de mal pronóstico; sin embargo, en los últimos años ha tenido un incremento importante; es una entidad subdiagnosticada y se calcula que cerca de 30% de los casos no se confirma<sup>1,18</sup>. Las especies que generan aspergilosis invasiva con más frecuencia son: AF, ANG y AFL<sup>1</sup>.

En la aspergilosis invasiva en pacientes inmunosuprimidos las esporas de *Aspergillus* entran en la vía aérea y colonizan la mucosa nasofaríngea, palatina y sinusal y el epitelio respiratorio, siendo el pulmón el órgano más afectado (50%–90%)<sup>5,10</sup>. Además de la vía respiratoria, *Aspergillus* presenta una gran capacidad para la invasión de estructuras vasculares, lo que posibilita la aparición de micosis invasora en otras localizaciones por diseminación, siendo el sistema nervioso central el lugar de afectación secundaria más frecuente<sup>5,24</sup>.

La mayoría de los pacientes que fallecen de aspergilosis invasora tienen una enfermedad diseminada que no ha sido diagnosticada a menos que el paciente haya tenido afectación pulmonar o cerebral. Puede aparecer shock y coagulación intravascular diseminada, que pueden confundir con una infección bacteriana. Pueden afectarse la práctica totalidad de los órganos aunque los que se afectan con más frecuencia son el pulmón, cerebro, piel, tracto gastrointestinal en forma de úlceras sangrantes, el tiroides, el endocardio y el parénquima renal y hepático<sup>2</sup>.

Se observa en pacientes inmunosuprimidos, sobre todo neutropenicos e individuos que cursan por leucemias, corticoterapia, trasplantes, linfomas y EPOC. A diferencia de los aspergilomas, en éste inicia por la aspiración constante de los conidios; después se forman lesiones pulmonares crónicas, y puede presentarse der forma focal o nodular o bien como una neumonía necrosante<sup>8,23</sup>.

#### **7.1.2.1. Aspergilosis pulmonar crónica necrotizante**

La aspergilosis pulmonar crónica necrotizante también conocida como aspergilosis semiinvasiva, es un proceso destructivo del pulmón causado por la invasión de *Aspergillus* spp. Se diferencia del API por la invasión localizada del parénquima pulmonar, sin invasión vascular y, en consecuencia, sin diseminación a otros órganos. El proceso es crónico y progresa lentamente durante meses o años<sup>18</sup>. Es menos frecuente que la invasora aguda y acontece en los pacientes con SIDA, enfermedad granulomatosa crónica, alcoholismo y tratamiento prolongado con corticoides por diferentes neumopatías crónicas como la sarcoidosis o EPOC<sup>2,3,18</sup>. También puede diagnosticarse en pacientes sin enfermedad de base<sup>2</sup>. Los síntomas son parecidos a los del aspergiloma con tos crónica productiva y expectoración hemoptoica. Es frecuente la aparición de fiebre moderada, astenia y pérdida de peso<sup>2,3</sup>.

#### **7.1.2.2. Aspergilosis pulmonar invasiva aguda**

La presentación y la progresión de la “enfermedad pulmonar” dependerá del nivel de inmunosupresion. En los pacientes más inmunodeprimidos (neutropenia), presenta pocos síntomas y un rápido deterioro clínico<sup>2,18</sup>. En pacientes sin

neutropenia (SIDA, alcoholismo, diabetes o enfermedad pulmonar crónica), suele ser crónica y más fluida<sup>18</sup>.

La sintomatología es más marcada, con tos constante, expectoración mucopurulenta, hemoptisis, fiebre moderada, hinchazón, eritema, obstrucción nasal, rinorrea, epistaxis, disnea (sinónimo de que la enfermedad es difusa), astenia y adinamia<sup>1,10,24</sup>. El pronóstico de la enfermedad focal es más favorable que el de la enfermedad difusa, aunque los pacientes pueden fallecer por una hemoptisis masiva sin expectoración hemoptoica previa<sup>2</sup>.

Conforme el proceso avanza se genera trombosis de los vasos y necrosis localizada; por tanto, la infección se llega a diseminar hacia diversos órganos como: hígado, intestino, bazo, corazón y SNC. A veces, las lesiones pueden afectar la órbita y el endocranio, causando proptosis, visión borrosa, diplopía, parálisis de los nervios craneales, deterioro sensorial y aumento de la presión intracraneal<sup>1</sup>.

### **7.1.2.3. Traqueobronquitis**

La traqueobronquitis es una infección invasiva confinada al árbol bronquial que puede aparecer aisladamente o como manifestación de API<sup>18</sup>. La traqueobronquitis constituye la forma clínica más frecuente en pacientes con trasplante de pulmón y, en menor medida, en pacientes con SIDA<sup>24,44</sup>. Las especies que son aisladas mayoritariamente son AF, AFL, AT y ANG<sup>44</sup>.

El receptor de un trasplante pulmonar tiene un riesgo especialmente elevado de desarrollar traqueobronquitis por la interrupción de la circulación bronquial que

tiene lugar tras el trasplante: el pulmón se trasplanta sin revascularización bronquial, por lo que la vía aérea presenta isquemia relativa, en especial en la zona de la anastomosis bronquial. En las primeras 3 semanas postrasplante y hasta que se establece la nueva circulación colateral, la vía aérea y la sutura bronquial reciben únicamente el flujo sanguíneo retrógrado procedente de la arteria pulmonar por lo que las lesiones isquémicas de la vía aérea constituyen un caldo de cultivo apropiado para la proliferación de las esporas inhaladas, ubicuas en el aire ambiente, hecho que facilita la colonización bronquial. La ausencia de reflejo tusígeno y las alteraciones del aclaramiento mucociliar son factores locales que favorecen aún más la proliferación del hongo a nivel bronquial. Además de estos factores locales específicos del trasplante pulmonar, la inmunodepresión farmacológica para evitar el rechazo favorece la invasión vascular a nivel de la mucosa bronquial y la colonización previa del donante o del receptor favorecerá el desarrollo precoz de la enfermedad<sup>44</sup>.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos o con tos productiva y fiebre moderada<sup>5,44</sup>; más raramente pueden presentar disnea, dolor torácico y expectoración<sup>2,5</sup>. En ocasiones si no es tratada a tiempo, o si no hay respuesta al tratamiento antifúngica puede complicarse con enfermedad pulmonar o diseminada<sup>2</sup>.

Se han descrito diferentes patrones de la traqueobronquitis: inflamación bronquia, úlceras y pseudomembranas. La aspergilosis bronquial obstructiva se asocia con la producción de tapones mucosos producidos por crecimiento de hifas en la vía aérea, pero con poca afectación mucosa o invasión; la traqueobronquitis ulcerativa expresa una invasión focal de la mucosa traqueobronquial y/o cartílago por hifas, y

la traqueobronquitis pseudomembranosa que se caracteriza por una extensa inflamación e invasión del árbol traqueobronquial con presencia de pseudomembranas y detritus necróticos sobre la mucosa bronquial que se sitúa preferentemente en la sutura del injerto pulmonar. Esta complicación puede reducirse si se utilizan suturas de monofilamentos de nylon en lugar de sedas. También se pueden observar formas traqueobronquiales en pacientes con neoplasias hematológicas, trasplante de progenitores y EPOC<sup>44</sup>.

### **7.1.3. Aspergilomas**

Todas las especies de *Aspergillus* pueden producir aspergiloma, que surge como resultado de la colonización de una cavidad preexistente (ver figura 16)<sup>41</sup>. Cuando comienza la colonización de los hongos no hay sintomatología; esta empieza cuando se está formando el aspergiloma<sup>1</sup>, aunque puede ser perfectamente tolerado durante muchos años sin apenas causar sintomatología<sup>2</sup>. Muchos pacientes presentan tos discreta, a veces mucopurulenta y con hemoptisis recurrente; solo una minoría refiere fiebre, disnea y ataque al estado general<sup>1,2</sup>.

La mayoría de pacientes con aspergilomas cursan con IgG elevada, mientras que la IgE puede o no estar aumentada; en los casos en que la IgE se incrementa, el paciente cursa también con un cuadro alérgico (alveolitis, asma, etc.), y puede darse origen a la formación de granulomas eosinofílicos (fenómeno de Splendore-Hoeppli)<sup>1</sup>.

La evolución es variable y en un pequeño porcentaje de casos se resuelve espontáneamente; el resto pueden permanecer estables durante años o aumentar de tamaño y aparecer complicaciones (sobreinfección, hemoptisis, etc.)<sup>2</sup>.

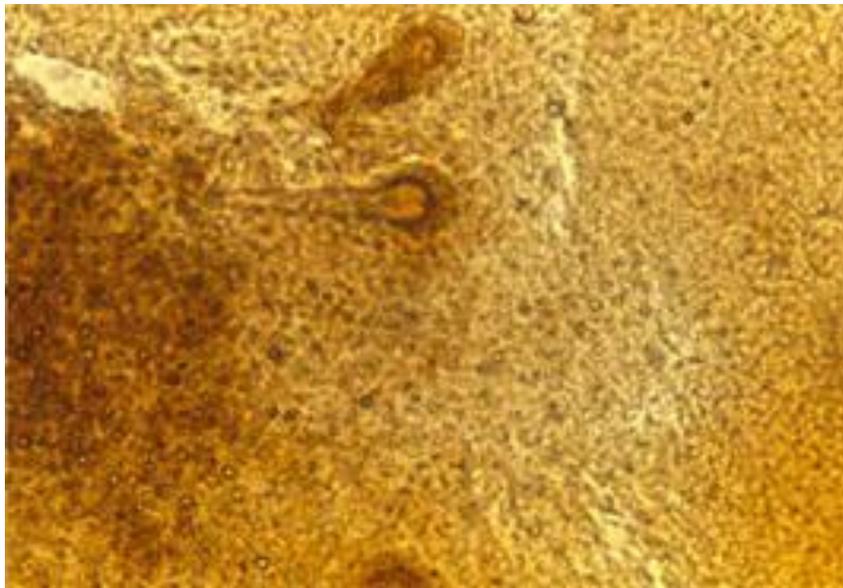


**Figura 16.** “Bola fúngica” actuando como válvula, la cual provocó obstrucción bronquial en paciente con cardiopatía isquémica y enfisema pulmonar. Fuente Fernández, 2013

## 7.2. Rinosinusitis

La rinosinusitis se refiere a la afección de senos paranasales por *Aspergillus* spp. Es un padecimiento poco frecuente, sin embargo, existe un aumento en la incidencia del diagnóstico desde hace algunos años<sup>45</sup> (ver figura 17)<sup>13</sup>.

Las diferentes modalidades de la enfermedad se deben a las condiciones inmunológicas del huésped, así como a las condiciones locales de las cavidades sinusales en lo que se refiere a ventilación, pH, acúmulo de mucina, movilidad nasociliar e integridad de la mucosa que, en caso de afección, resultan un medio ideal para la proliferación de hongos<sup>45</sup>.



**Figura 17.** Examen directo de exudado de senos nasales de un paciente con sinusitis. Se observan restos celulares y cabezas aspergílicas. Fuente: Méndez, 2015.

### **7.2.1. Rinosinusitis alérgica**

Se le conoce actualmente como SFA. Afecta típicamente a pacientes jóvenes inmunocompetentes aunque puede darse a cualquier edad. El diagnóstico de SFA se hace mediante la demostración anatomopatológica de mucina alérgica e hifas fúngicas sin evidencia de invasión tisular o demostración de mucina alérgica y cultivos positivos para formas fúngicas. Un estudio demostró que los pacientes presentan pólipos nasales en el 100% de los casos. En las pruebas de laboratorio destaca una eosinofilia y un aumento de la IgE, aumento de la IgG, precipitinas séricas positivas e hipersensibilidad cutánea inmediata a hongos<sup>42,45</sup>.

### **7.2.2. Rinosinusitis no invasiva (Bolas fúngicas)**

La rinosinusitis fúngica es un padecimiento que se ha incrementado en la última década, es causada por diversos hongos filamentosos, con un predominio de especies de *Aspergillus*, en especial AF y AFL. Se presenta en individuos inmunocompetentes, por lo general adultos, y es una infección crónica no invasiva que genera sinusitis crónica y formación de bolas fúngicas en los senos paranasales<sup>1</sup>.

Los síntomas son bastante inespecíficos: cefalea, rinorrea, dolor facial, obstrucción nasal crónica y descarga retr nasal, etc<sup>1,37</sup> y genera descarga purulenta en la mayoría de casos<sup>37,45</sup>; aproximadamente un cuarto de los casos suele ser asintomáticos<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista clínico Suele comenzar como una infección dentaria o ser secundaria a una fístula oroantral<sup>45</sup>. Los senos maxilares son los que se afectan con mayor frecuencia, aunque también se puede presentar en el seno esfenoidal, frontal o etmoidal y existe tendencia a la unilateralidad (80%)<sup>37,45</sup>.

### **7.2.3. Rinosinusitis invasiva**

Se caracteriza por la invasión tisular, resultando en destrucción ósea, con extensión dentro de la órbita o el cerebro<sup>44,46</sup>. Afecta a pacientes diabéticos mal controlados con cetoacidosis, pacientes con SIDA, pacientes inmunosuprimidos por enfermedades hematológicas, corticoterapia prolongada o drogas citotóxicas.

Se han descrito dos tipos de sinusitis aspergilar invasora, la aguda, típica del paciente neutropénico y del trasplantado de médula ósea; y la crónica, que afecta a individuos menos inmunodeprimidos. La sinusitis invasora es excepcional en TOS<sup>2</sup>.

La sintomatología de la forma aguda con fiebre, cefalea y rinorrea purulenta o epistaxis es indistinguible de la sinusitis bacteriana aguda<sup>2,45</sup>. La existencia de áreas de sensibilidad disminuida o ulceración es muy sugestivo de etiología fúngica. Aunque por lo general es el único foco de enfermedad aspergilar, puede extenderse hacia el paladar y coexistir con enfermedad pulmonar<sup>2</sup>.

La mayoría de pacientes afectados de la forma crónica son inmunocompetentes, aunque se ha descrito en diabéticos y en pacientes con SIDA. Los síntomas directamente relacionados con la enfermedad invasiva pueden tardar meses o años en aparecer y sólo pueden desarrollarse una vez que la órbita o la base del cráneo

están involucrados<sup>2,42</sup> (ver figura 18)<sup>42</sup> y son: cefalea, sensación de plenitud nasal y la sintomatología propia de la invasión de la órbita (diplopia, proptosis, etc.). La apirexia es constante<sup>2</sup>.

La erosión en la órbita de los senos paranasales puede producir proptosis. La invasión del piso maxilar puede producir erosiones palatinas. La erosión de la placa cribiforme puede causar dolor de cabeza crónico, convulsiones, disminución del estado mental o hallazgos neurológicos focales. La extensión a través del seno esfenoidal puede conducir al síndrome del ápice orbital o síndrome del seno cavernoso. La extensión a la fosa pterigopalatina puede provocar déficit de los



**Figura18.** Tomografía computarizada coronaria que muestra la invasión aspergilar, con marcada erosión ósea e invasión orbital. Fuente Stringer, 2000.

nervios craneales. Se han reportado complicaciones catastróficas, incluyendo aneurisma micótico, rotura de la arteria carótida interna y trombosis del seno cavernoso<sup>42</sup>.

Se suele hacer examen intranasal, donde puede observarse una congestión nasal severa y una mucosa polipoidea. Puede haber una masa de tejido blando que puede estar mucosamente cubierta o ulcerada con restos de recubrimiento o secreciones secas<sup>42</sup>.

### **7.3. Formas cutáneas**

#### **7.3.1. Aspergilosis cutánea primaria**

Esta manifestación clínica se presenta en ambos sexos y en todas las edades, pero se ha visto con más frecuencia en niños. En niños, la ACP se puede observar en 3 situaciones:

- La aparición más común de ellas es en niños inmunosuprimidos. La situación más habitual es la presencia de leucemia o linfoma, aunque puede haber otras formas subyacentes de inmunosupresión. Las lesiones suelen desarrollarse en el lugar del cateterismo o en los puntos de contacto con apósitos o gasa. Los especies más frecuentemente involucrados son AFL y AF<sup>9</sup>.
- El ACP también puede afectar a recién nacidos y prematuros, en quienes se cree que el sistema inmunitario inmaduro del recién nacido prematuro, junto

con la función defectuosa de la barrera cutánea, son factores predisponentes. El tipo más común es AF, seguido de *AFL*<sup>9</sup>.

- Finalmente, la ACP puede ocurrir en niños inmunocompetentes. Esta es una situación rara asociada con el trauma o la inserción del catéter. En los casos de ACP en individuos inmunocompetentes, el microorganismo más común es *AT* seguido de *AF*<sup>9</sup>.

Las formas clínicas de aspergilosis cutánea primaria se pueden agrupar según su presentación inicial en 6 tipos: (1) celulitis eritematosa indurada y progresiva, (2) forma eritematosa, macular o papular, (3) placas inducidas, eritematosas o violáceas, (4) nódulo eritematoso con un centro necrótico, (5) ampollas hemorrágicas y (6) ulceraciones necróticas (Ver figura 19)<sup>10</sup>. La topografía clínica preferente es en brazos, piernas y tronco, pero también suele presentarse en palmas y plantas (niños). Al principio el cuadro clínico es muy vago y por lo regular



**Figura 19.** Aspergilosis cutánea primaria. a) Nódulos eritematosos con un centro necrótico situado en la rodilla, (b) Placa eritematosa inducida en el dorso de la mano. Fuente Galimberti, 2012.

se confunde con problemas de dermatitis por contacto; se inicia con la formación de pápulas eritematosas que al progresar forman placas purpúricas y hemorrágicas con áreas necróticas<sup>1,10</sup>. La sintomatología es de prurito y dolor a la palpación. El pronóstico de esta enfermedad es malo, porque el hongo se puede diseminar por vía hemática a cualquier órgano de la economía<sup>1</sup>.

A nivel de paladar también se llegan a presentar úlceras necróticas de desarrollo tórvido; al igual que las cutáneas, se dan en pacientes con marcada neutropenia, se ven más en niños con leucemia y se han relacionado con hospitales en reconstrucción, tal vez por la facilidad con la que los conidios se transmiten a través del polvo. Es importante subrayar que son similares a las de mucormicosis y también tienen mal pronóstico. La etiología es casi siempre por AFL (80%), pero se han observado casos de ANG, AF y AV<sup>1</sup>.

### **7.3.2. Aspergilosis cutánea secundaria**

Las manifestaciones cutáneas ocurren en la infección diseminada, son variadas e infrecuentes (4% -5%) y se clasifican según 5 formas: (1) placa necrosada solitaria, (2) abscesos subcutáneos, (3) pápulas vegetativas con tendencia (4) una erupción eritematosa y (5) pápulas y nódulos coalescentes. Las lesiones se localizan más comúnmente en las extremidades debido a su alta afinidad para los vasos pequeños, con afectación poco frecuente del tronco o la cabeza<sup>10</sup>.

### 7.3.3. Saprofitacion en quemados

Algunas especies de *Aspergillus*, como AF y ANG saprofitan las lesiones por quemaduras (muy extensas), sobre todo en pacientes que no reciben adecuada asepsia, antisepsia y curación de quemaduras<sup>1,21</sup>. El crecimiento del hongo se observa sobre el tejido necrótico, con un aspecto “mohoso”. Es importante citar que estos enfermos requieren terapia antimicótica para que se lleve a cabo con más facilidad el proceso de cicatrización<sup>1</sup>.

### 7.4. Micetomas

Se han reportado algunos casos de micetomas por granos blancos, producidos por AND y AFL; su aspecto clínico es similar al de los micetomas eumicéticos, es decir,



**Figura 20.** Eumicetoma por *Aspergillus nidulans*. Fuente: Bonifaz, 2012.

se presentan sobre todo en miembros inferiores, con aumento de volumen, deformación de la región que afectan y múltiples trayectos fistulosos de donde drenan granos blancos o blanco-amarillentos, grandes (1-3 mm) (ver figura 20)<sup>1</sup>. Se ha reportado un caso de AND proveniente del norte del estado de Veracruz<sup>1</sup>.

## 7.5. Onicomycosis

Según diferentes informes, *Aspergillus* spp. es el tercer o cuarto organismo en frecuencia entre la onicomycosis causada por hongos micóticos no dermatófitos<sup>10</sup>. Las uñas se afectan de manera esporádica por algunas especies como ANG, AT y AFL. La infección se presenta con más frecuencia en las unas de los pies y se parasitan una o varias; el ataque se inicia por el borde libre, y da un cuadro clínico clásico de onicomycosis subungueal distal; cuando se hace crónica es distrófica total (ver figura 21)<sup>1</sup>. Los factores predisponentes son el tipo de calzado (61%), la hiperhidrosis (43%), el trauma local (26%), la psoriasis, la enfermedad vascular periférica, el estado inmunocomprometido, la diabetes y la hemodiálisis<sup>1,10</sup>.



**Figura 21.** Onicomycosis por *Aspergillus terreus*.  
Fuente: Bonifaz, 2012.

Desde el punto de vista clínico, las lesiones son similares a las producidas por dermatofitos; en un principio las unas se ven con estrías; luego se vuelven opacas, polvosas, pierden su consistencia (onicólisis, lateral o profunda proximal), presentan importante paquioniquia y cromoniquia marrón o hiperqueratosis subungueal distal<sup>1,13</sup>.

## **7.6. Infecciones por *Aspergillus* en oídos y ojos**

Las diversas especies de *Aspergillus* suelen saprofitar el conducto auditivo externo, es esloecial ANG y menos frecuentes otras especies<sup>2</sup>. Suele afectar a individuos que mantienen los oídos húmedos (nadadores, individuos con mala higiene, uso prolongado de audífonos y aumento local de la humedad por factores climaticos<sup>10</sup>); la participación de los hongos solo es saprofítica, porque no invaden el tejido, produciendo una otitis micotica externa<sup>1</sup>. Por lo general se presenta con prurito local, eritema, descamación, otorrea acuosa, tinnitus, eliminación de cerumen y pérdida de la audición; además se aprecia una inflamación moderada del conducto auditivo externo con detritus constituido por células descamadas, cerumen y una masa micelial<sup>1,2,10</sup>.

A nivel ocular, las especies de *Aspergillus* producen queratitis micotica, perforación corneal y endoftalmitis<sup>10</sup>; en este órgano si se presenta invasión tisular el cuadro clínico por lo regular se inicia después de traumatismos oculares o se manifiesta posterior a úlceras corneales y se intensifica con el uso de esteroides y de antibió-

ticos tópico<sup>1</sup>. Se carecterizan por enrojecimiento conjuntival, dolor ocular, quemosis y disminución de la agudeza visual<sup>10</sup>.

## **7.7. Aspergilosis diseminada**

Si existe *angioinvasión*, *Aspergillus* spp. se puede diseminar más allá del tracto respiratorio y afectar piel, SNC, ojos, hígado, riñones y otras estructuras<sup>46</sup>. Es una entidad clínica rara, de mal pronóstico; se presenta en pacientes severamente inmunosuprimidos, se origina a partir del foco pulmonar invasivo y se disemina por vía hemática hacia cualquier órgano de la economía (bazo, hígado, corazón, intestino y SNC), donde genera cuadros granulomatosos, tromboticos y necrosantes. La sintomatología dependerá del órgano afectado<sup>1</sup>.

El diagnóstico de infección diseminada es, en la mayoría de los casos, un desafío. El cuadro clínico suele ser no específico, y el aislamiento de *Aspergillus* es infrecuente y difícil. Debido a esto, se han desarrollado nuevas técnicas basadas en la detección de polisacáridos fúngos en diferentes tipos de fluidos orgánicos como son las pruebas de detección de galactomanano, detección de beta-glucano y PCR<sup>10</sup>.

### **7.7.1. Diseminación a endocardio**

La aspergilosis cardíaca es una entidad clínica cuyo principal factor de riesgo es el estado inmune del paciente (incluyendo a pacientes con TOS) y el segundo factor de riesgo en importancia es la cirugía cardíaca previa. La infección del endocardio es consecuencia de la inoculación directa del hongo durante la cirugía o la entrada

en el torrente sanguíneo a través de un acceso vascular a partir de un foco pulmonar, digestivo, o desconocido<sup>5,35</sup>.

Cuando se analizan las endocarditis por *Aspergillus* en receptores de un TOS, son frecuentes los antecedentes de infección previa por CMV, colonización/infección de la herida quirúrgica, insuficiencia renal grave que precisa hemofiltración y, en el caso del trasplante cardíaco, un mayor número de biopsias endomiocárdicas realizadas cuando la afectación era en la válvula tricúspide<sup>35</sup>.

La aspergilosis cardíaca ocurre más frecuentemente en pacientes con válvulas protésicas o catéteres venosos centrales<sup>2,5,10</sup> y han descrito casos asociados a la infección de un marcapasos<sup>35</sup>. La enfermedad suele presentar manifestaciones inespecíficas como con fiebre, malestar general, astenia; pero cuando no hay suficiente sospechase presentan lesiones embólicas<sup>5,10,35</sup> que pueden afectar a SNC, extremidades inferiores o pulmón y en especial (con una alta frecuencia) la endoftalmitis en trasplantes de órgano sólido o pacientes operados del corazón<sup>35,46</sup>. En trasplantados cardíacos la endocarditis afecta sobre todo a la válvula mitral y a la tricúspide. La endocarditis mural es más frecuente en receptores de trasplante y se asocia a menos episodios embólicos que la valvular<sup>35</sup>.

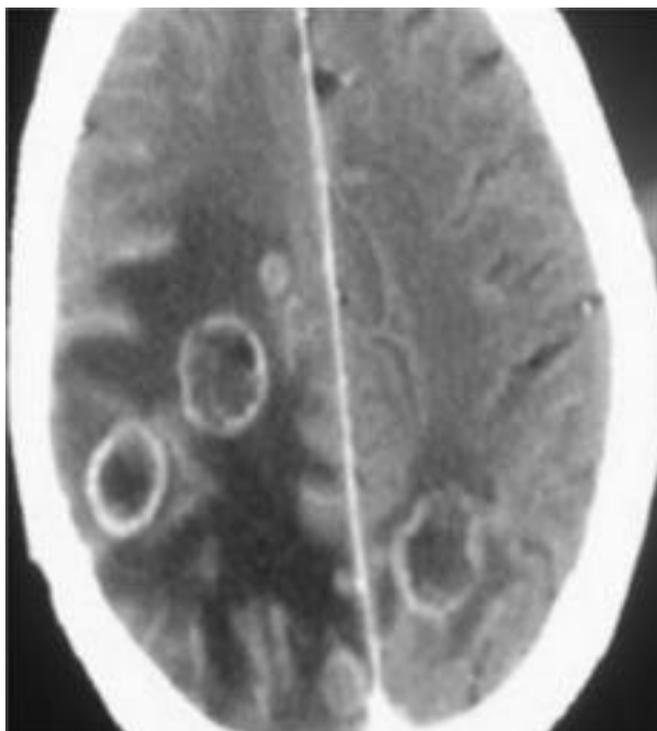
El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Es recomendable considerar la posibilidad de endocarditis en pacientes inmunodeprimidos u operados del corazón con cultivos negativos o fenómenos embólicos. El examen y cultivo del material embolizado puede establecer el diagnóstico, que desgraciadamente con frecuencia es post mórtem<sup>35</sup>. A pesar de tratarse de una infección endovascular, los

hemocultivos rara vez son positivos, como en todas las formas de aspergilosis. El pronóstico es sombrío, incluso en presencia de tratamientos combinado médico-quirúrgico<sup>46</sup>.

### **7.7.2. Diseminación a sistema nerviosos central (SNC)**

En los pacientes inmunodeprimidos con aspergilosis la forma cerebral representa un 10% y se caracteriza con una muy alta mortalidad. Cuando afecta el SNC la presentación es muy variable: menigitis, ventriculitis, aracnoiditis espinal incluso hemorragia subaracnoidea, granulomas, absceso epidural que de forma ocasional puede convertirse a largo plazo en hidrocefalia (situación muy infrecuente)<sup>47</sup> o en forma de abscesos únicos o múltiples<sup>32,47</sup> (ver figura 22)<sup>36</sup>. El diagnóstico por imagen mediante TC o RM (ver figura 23)<sup>33</sup> puede confirmar lesiones focales, erosión ósea, o engrosamientos de la mucosa sinusal<sup>2</sup>. Para el diagnóstico suele ser muy complicado pues los cultivos en LCR suelen ser negativos<sup>47</sup> y en estudios histológico es necesario la obtención de múltiples biopsias<sup>34</sup>. Se han reportado que las técnicas moleculares, detección de DNA en LCR, dan resultados prometedores<sup>47</sup>.

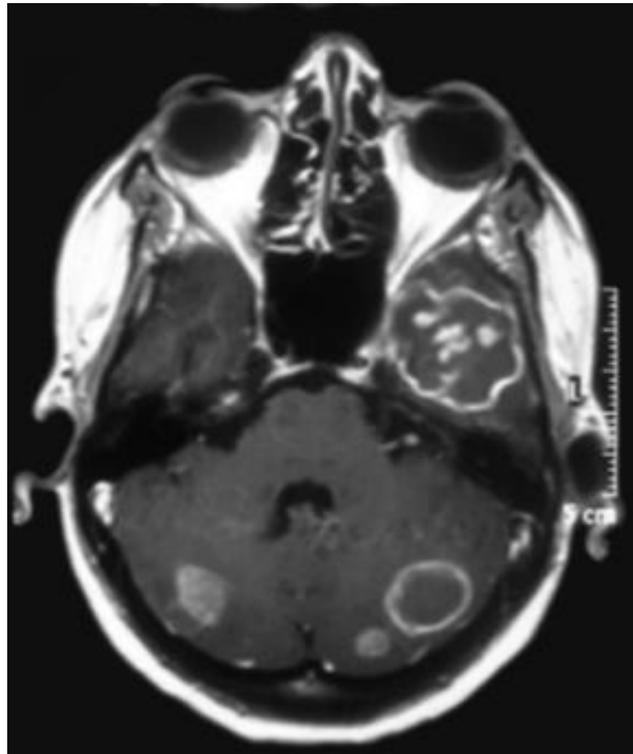
La aspergilosis cerebral raramente es la única forma de presentación de la aspergilosis invasora. La práctica totalidad de los pacientes que sufren este tipo de aspergilosis invasora fallecen. La sintomatología y evolución, al igual que en la enfermedad pulmonar, dependerá del grado de inmunosupresión. Los pacientes con una inmunosupresión leve acudirán con cefalea y un síndrome de lesión ocupante de espacio cerebral; mientras que aquellos profundamente



**Figura 22.** Tomografía computarizada que muestran múltiples lesiones de anillo con edema perifocal en ambos lóbulos. Fuente: Gasch, 2009.

inmunodeprimidos acuden con una disminución del estado de conciencia y convulsiones, siendo su evolución rápidamente fatal. La aparición de fiebre y meningismo es rara. La TC cerebral muestra una imagen de hipodensidad con gran edema a su alrededor y captación de contraste en anillo. En los pacientes neutropénicos y en aquéllos muy inmunodeprimidos puede faltar la imagen en anillo y el efecto masa por el edema cerebral. Para el diagnóstico de seguridad es necesaria una biopsia estereotáctica o punción-aspiración, pero este procedimiento es difícil de realizar por el estado clínico del paciente, la localización de la lesión o la coagulopatía subyacente. El cerebro como única localización de la infección

aspergilar es un hecho excepcional, nos hallaremos ante un paciente con absceso único o múltiple cerebral que habrá sido diagnosticado o se diagnosticará en este momento de aspergilosis invasora en otra localización, habitualmente pulmonar<sup>4</sup>.



**Figura 23.** Resonancia magnetica con contraste que muestra lesión en forma de anillo en paciente con VIH. Fuente: Reus, 2012.

### 7.7.3. Diseminación gastrointestinal

La aspergilosis gastrointestinal puede producir invasión local y expresarse como tiflitis, úlceras colónicas, dolor abdominal y/o sangrado intestinal<sup>5</sup>.

#### 7.7.4. Diseminación ósea y articulares

Las infecciones osteoarticulares por hongos son poco frecuentes. Se pueden diferenciar esquemáticamente las infecciones que resultan de una diseminación hematológica del hongo y menos frecuentemente las infecciones secundarias a una inoculación traumática. Los géneros que se han reportado en esta forma clínica son AF, AFL o AND<sup>48</sup>.

Las localizaciones óseas son raras, la mayoría de las veces se trata de una infección por contigüidad a partir de un foco vecino: costillas o esternón en la aspergilosis pulmonar, maxilar en la rinosinusitis, columna vertebral a partir de un absceso sobre prótesis aortofemoral; también se han descrito infecciones osteoarticulares después de una inoculación traumática: en la columna vertebral después de una infiltración local de corticoides, una laminectomía o una reparación de hernia discal, en los huesos del cráneo después de un traumatismo craneal. Las localizaciones múltiples (vertebrales, costales) por diseminación hematológica en el inmunodeprimido son menos frecuentes y la afectación articular aislada es excepcional<sup>48</sup>.

La sintomatología clínica es semejante a la de las infecciones osteoarticulares bacterianas subagudas, en particular por micobacterias. Los cuadros agudos septicémicos son raros<sup>48</sup>.

## 8. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de la aspergilosis se basa en métodos microbiológicos clásicos (hallazgos histológicos y características microbiológicas), en técnicas diagnósticas de imagen y en la presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de infección fúngica sistémica. El diagnóstico definitivo de la Aspergilosis se determina por aislamiento del hongo en cultivo a partir de material obtenido de un sitio estéril pero esto a veces no es posible por el mal estado de salud del paciente, por el hecho de que *Aspergillus* es un contaminante habitual en laboratorios y además forma parte de la microbiota saprofita del ser humano lo cual disminuye la especificidad del cultivo. Por ello en muchos casos se han desarrollado otros recursos para permitir la identificación etiológica<sup>10,20</sup>.

### 8.1. Toma de muestras

Se manejan diversos tipos de muestras, como son esputo, lavado bronquial, exudados, fragmentos de biopsia, etc. El material recolectado se divide en dos partes para su observación y cultivo<sup>49,50</sup>.

Es importante mencionar que en los casos alérgicos de aspergilosis los hongos por lo general no se observan invadiendo ni saprofitando tejidos; por tanto, los exámenes en fresco, cultivos y biopsias son de poca utilidad<sup>1</sup>.

- Toma de muestra en uñas: en el área subungual o afectada debe rasparse con una cuchilla desechable. El material obtenido debe recogerse en placas de petri o entre dos portaobjetos. El procedimiento requiere la suspensión de

todos los antifúngicos locales o sistémicos durante un mínimo de 10 días. Se procede a examen directo y si es necesario a estudios histopatológicos<sup>10</sup>.

- Toma de muestra en ojo: el método recomendado es frotar la córnea con una espátula Kimura con extensión inmediata de la muestra en un portaobjetos limpio<sup>10</sup>.
- Toma de muestra en lesiones de la piel: se deben obtener dos biopsias cutáneas: 1 para cultivo y 1 para estudio histológico. La primera muestra se debe tomar en condiciones estériles con un punzón de 6 mm o mediante biopsia quirúrgica profunda. El material se coloca en un recipiente estéril con solución salina y se debe transferir al laboratorio en una hora para su examen y cultivo directos. La segunda muestra debe tomarse de la misma manera y colocada en un recipiente con formalina para histología con hematoxilina y eosina, y p-amino salicílico (Tinción de PAS)<sup>10</sup>.

## **8.2. Examen directo**

La muestra se coloca entre portaobjetos y cubreobjetos con hidróxido de potasio (KOH) al 10% o solución salina y se pueden teñir con azul de algodón o de color blanco cálcico, así lo requieran y la observación bajo microscopio es con 400x<sup>1,10</sup>; dependiendo del tipo de aspergilosis, al microscopio se observa lo siguiente:

- a) En el caso de aspergilosis pulmonar (aspergilomas), como es una simple saprofitación, se ven hifas, conidios y las clásicas cabezas aspergiliares (como en los medios de cultivo); esta misma imagen se presenta también en la otomicosis y en las saprofitaciones de pacientes quemados<sup>1</sup>.

- b) Cuando hay invasión pulmonar, en raras ocasiones se observan cabezas aspergiliares (casos mixtos); en general se ven hifas gruesas, tabicadas y ramificadas en ángulos de 45°; esta imagen también es propia de la aspergilosis diseminada (diversos órganos)<sup>1</sup>.
- c) En las onicomycosis y úlceras necróticas se observan hifas delgadas, tabicadas y hialinas. En las uñas en ocasiones se aprecian cabezas aspergiliares. Es importante distinguirlas de otros hongos como dermatofitos, *Scopulariopsis* y *Fusarium*<sup>1</sup>.
- d) Son esporádicos los casos de micetoma por AND; en estos se ven granos eumicéticos blancos o blanco-amarillentos, que miden entre 1-3 mm, conformados por hifas macrosifonadas, septadas; son redondos y casi indistinguibles de los de *Fusarium* spp. o *Pseudallescheria boydii*<sup>1</sup>.
- e) En la rinosinusitis, a partir de lavados nasales es posible ver hifas tabicadas y ramificadas en 40% de los casos<sup>1</sup>.

### 8.3. Cultivos

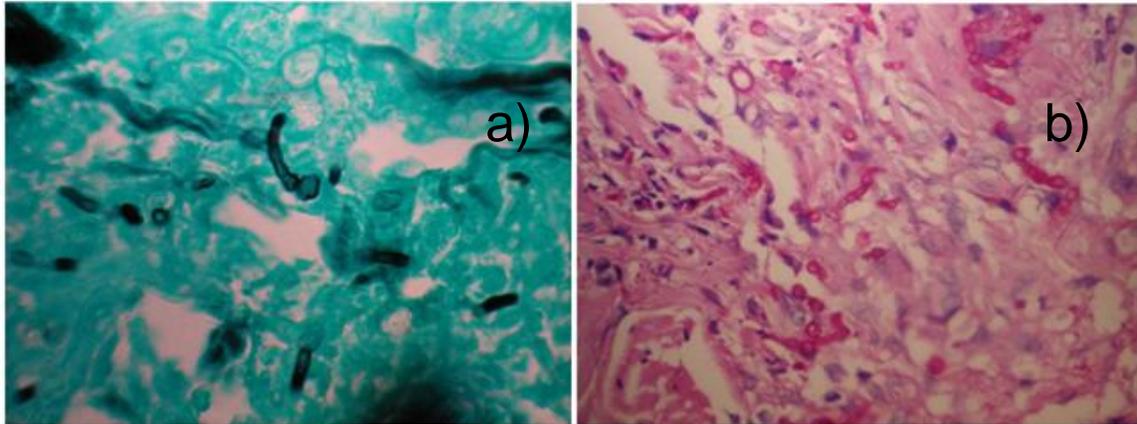
*Aspergillus* spp. son hongos poco exigentes que crecen bien en medios de cultivo que no contienen cicloheximida, ya que son sensibles a ella. Se deben realizar en los medios ordinarios como SDA, PDA y CYA, así como en CY20S y agar de extracto de malta MEA. El periodo de incubación es de 5 días a 25-28°C, sin embargo, a veces pueden tomar más tiempo (hasta 4 semanas) para hacerse evidente. Después de 1 semana de incubación, se pueden observar las características morfológicas de las colonias de hongos y los aspectos

microscópicos del germen que permite el reconocimiento de las diferentes especies<sup>1,10</sup>. Los resultados se interpretan de acuerdo con el tipo de muestra procesada para determinar si es colonización o una invasión. Para ello, deben evaluarse medidas tales como cultivo de sitio estéril, desarrollo de colonias múltiples o aislamiento en muestras seriadas<sup>10</sup>.

El crecimiento de este hongo se alcanza comúnmente en el material obtenido de sitios estériles, piel enferma o secreciones respiratorias. El aislamiento de *Aspergillus* en sangre indica enfermedad diseminada y es excepcional, excepto cuando hay afectación cardíaca por el hongo<sup>13</sup>. Los hemocultivos positivos son excepcionales<sup>32</sup>.

#### **8.4. Biopsias**

Las biopsias son indispensables para las úlceras cutáneas y micetomas. Son útiles para los casos de aspergilomas en los que los exámenes directos no sean positivos; en los cortes se presenta una masa de hifas tabicadas. La biopsia de piel debe obtenerse de áreas superficiales y profundas de la lesión para diferenciar entre colonización e infección. En las preparaciones patológicas teñidas con hematoxilina-eosina, Tinción de PAS o plata metenamina (tinción de Grocott) (ver figura 24)<sup>10</sup>, las especies de *Aspergillus* se consideran hifas septas, de 2 a 4  $\mu\text{m}$  de ancho, más o menos ramificadas, con frecuencia en un ángulo de 45 °. Las manchas de plata son útiles para la detección de hifas en tejido necrótico. En ambos casos se observa infiltrado granulomatoso inespecífico; en el primero se ven además zonas de necrosis y el agente etiológico aparece en forma de hifas



**Figura 24.** Preparaciones patológicas. a) Hifas de *Aspergillus* spp con la tinción de Grocott (magnificación original  $\times 40$ ). b) Hifas de *Aspergillus* spp en la dermis (tinción PAS, magnificación original  $\times 40$ ). Fuente: Galimberti, 2012.

tabicadas; en cambio, en el segundo se presentan granos eumicéticos. En la rinosinusitis, se observan las bolas fúngicas, que son conglomerados de hifas tabicadas que conforman estructuras redondas y limitadas. La aparición de estos hongos con tinción convencional es similar a otras *Hyalohyphomycoses*; por lo tanto, el diagnóstico etiológico requiere el cultivo y el aislamiento del hongo para lograr la identificación<sup>1,13</sup>.

## 8.5. Pruebas inmunológicas

### 8.5.1. Serología

Estas técnicas son útiles para los casos de aspergilosis pulmonar invasiva, diseminada y aspergilomas. Las pruebas por si solas no indican valor alguno; es necesario correlacionarlas con datos clínicos y micológicos; las más empleadas y efectivas son la inmunodifusión en gel, fijación de complemento y, recientemente, RIA y ELISA. La valoración de precipitinas en los pacientes alérgicos solo es

positiva en 8-10%. El antígeno utilizado para este tipo de prueba es extraído de AF y ANG, y cruza inmunológicamente con las otras especies de *Aspergillus*<sup>1</sup>.

La serología permite además evaluar la respuesta terapéutica y establecer un pronóstico de la enfermedad<sup>32</sup>.

#### **8.5.1.1. 1-3-β-D-Glucano**

Es un componente esencial de la pared celular de especies de *Aspergillus*, *Candida*, *Pneumocystis*, *Fusarium*, *Cryptococcus* y *Trichosporon*; este compuesto se libera al momento de la infección (exoantígeno), por tanto, su valoración sérica determina una probable infección fúngica como aspergilosis, candidosis y neumocistosis, pero no es útil en casos de criptococosis ya que lo posee en una pequeña cantidad y mucormicosis que no posee el 1-3-β-D-glucano en su pared celular<sup>44,59</sup>. Existen varias técnicas comercializadas para la cuantificación sérica de este compuesto, aunque la más utilizada es la llamada Fungitell® (Cape Cod Incorporated), que también es una técnica de ELISA. Tiene un valor predictivo bajo y poca especificidad<sup>44</sup>. Otro método de detección del glucano es por métodos colorimétricos que se consideran positivos cuando el nivel de suero detectado es igual o mayor que 7 pg/mL. Cuando se realiza con Fungitec-G test-MK (Seikagaku Kogyo Co., Tokio, Japón), la prueba se considera positiva cuando el resultado es superior a 20 pg/mL. Cuando se realiza con Fungitell (Asociados de Cape Cod, Inc., East Falmouth, Massachusetts), el resultado se considera negativo cuando los valores de sangre detectados son inferiores a 60 pg/mL, indeterminados entre 61 y 79 pg/mL y positivos cuando es mayor que 80 pg/ml<sup>10</sup>.

En la mayoría de los casos, se observó que las pruebas positivas preceden a las manifestaciones clínicas de la infección en aproximadamente 10 días. Aunque esta prueba no es específica porque es positiva en las infecciones causadas por todos los hongos mencionados anteriormente, debe observarse que tiene un valor predictivo negativo alto (100%), que es muy útil cuando es negativo para excluir el diagnóstico de enfermedad sistémica infección micótica. Es importante destacar que esta prueba puede ser positiva en ausencia de una infección fúngica cuando el paciente ha sido tratado con amoxicilina o cuando el paciente tiene una sepsis causada por *Pseudomonas* spp y los falsos positivos se observan en pacientes sujetos a hemodiálisis con membranas de celulosa; tratamientos con albumina, sulfamidas, antineoplásicos, inmunoglobulinas y en infecciones por *Streptococcus pneumoniae*<sup>49,50</sup>.

#### **8.5.1.2. Galactomananos**

Son polisacáridos galactomananos termoestables (exoantígenos) están presentes en la pared celular de hongos y se liberan durante el crecimiento de la mayoría de las especies de *Aspergillus*<sup>32,49</sup>, que al generar infección tisular son liberados a nivel sanguíneo; se pueden detectar en diversos fluidos como suero, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pericárdico y lavado bronquial. Su detección se considera la prueba más útil para el diagnóstico precoz de aspergilosis pulmonar invasiva y diseminada; asimismo, con base en estudios recientes, se considera que la antigenemia suele preceder a los hallazgos clínicos y radiológicos (un promedio de 8 días) y que existe una relación directa entre los niveles séricos de

galactomananos y la evolución de la enfermedad, demostrando su utilidad para el seguimiento de los pacientes<sup>1,10,50</sup>.

Existen dos técnicas para valorar el galactomanano; la primera, por aglutinación directa con partículas de látex, recubiertas por anticuerpos monoclonales (Pastorex-*Aspergillus*®)<sup>1,10</sup>, es una prueba poco sensible y casi en desuso, y la segunda es mediante técnica de ELISA de doble *sándwich* en placa, usando el mismo anticuerpo monoclonal (Platelia-*Aspergillus*®); es más sensible y altamente reproducible; su límite de detección es de 0.5-1 ng/mL; el punto de corte (valor mínimo de una prueba apta) recomendado es de 0.5 ng/ml; por tanto, concentraciones por arriba de esta, determinan que hay angioinvasión tisular. Esta prueba tiene un rango de sensibilidad de 89-94% y especificidad de 97-99%, con eficacia global entre 83-96%<sup>20,32</sup>.

Los falsos positivos pueden fluctuar entre 8-14% y son debidos a varias causas, como: exposición reciente a antibióticos beta-lactámicos (piperacilina-tazobactam)<sup>10,32</sup>; EICH con afectación intestinal (debido a la translocación de galactomananos intestinales en los alimentos); administración parenteral de PlasmaLyte (Baxter, Deerfield, IL)<sup>10</sup>; colonización masiva del tracto digestivo por *Aspergillus* spp., así como infecciones por *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* o *Geotrichum capitatum* y otros hongos filamentosos (*Paecilomyces* y *Penicillium* spp)<sup>1,13</sup>; bacteriemia por grampositivos y gramnegativos, por reacción cruzada<sup>10,32</sup> uso de drogas citotóxicas; ingesta de cereales y leche materna comercial, con estos últimos porque generan una antigenemia transitoria<sup>1</sup>. Es

importante recordar que la sensibilidad de esta prueba disminuye si el paciente está recibiendo antifúngicos en el momento en que se obtiene la muestra<sup>10</sup>.

En general, la determinación de galactomananos en suero, acompañada de tomografías computarizadas con demostración del signo del halo, son las pruebas precoces más sensibles y efectivas. La prueba serológica se recomienda realizar de manera rutinaria en ciertos grupos de pacientes hospitalizados, en especial con neutropenia, leucemia y por diversos tipos de trasplantes<sup>1</sup>.

### **8.5.2. Pruebas moleculares**

No se puede negar que los recientes desarrollos en sofisticación, disponibilidad y costo de las técnicas de biología molecular han tenido un profundo efecto sobre la micología. La pronta disponibilidad de datos de secuencias de DNA ha conducido a importantes avances en el estudio de la sistemática, la bioquímica y la ecología de los hongos. La introducción de técnicas moleculares ha permitido que se hagan pasos significativos en genómica y en muchas áreas de micología aplicada se han convertido en rutinas para la caracterización de cepas, detección e identificación de patógenos. Los métodos moleculares ahora están comenzando a dar grandes percepciones de cómo funcionan los hongos en el medio ambiente, donde están presentes, y cómo interactúan con los organismos asociados<sup>51</sup>.

Para comprender los desafíos asociados con cualquier ensayo de diagnóstico molecular, es necesario comprender la incidencia y la patología de las micosis y el impacto en la selección de la muestra para el procedimiento (sangre, suero, plasma, fluidos corporales o material de biopsia frescas o embebidas en parafina),

y para evaluar cuidadosamente los pasos básicos del ensayo molecular: primero, extracción de ácido nucleico, segundo la selección del (de los) objetivo (s) fúngico (s) y tercer método de amplificación. Si bien es importante evaluar el rendimiento combinado de estos procesos también es importante determinar el rendimiento de los procesos individuales<sup>52</sup>.

Entre las metodologías moleculares actuales, los laboratorios de diagnóstico y los investigadores tienen un amplio espectro de técnicas desde las que elegir, a partir de métodos de identificación mediante amplificación pero sin secuenciación, como PCR, PCR ELISA, PCR anidada, PCR en tiempo real, transferencia de energía de fluorescencia (FRET), microarreglos y PCR de elementos repetitivos; a métodos de identificación basados en secuenciación tales como secuenciación de Sanger, pirosecuencia o secuenciación de próxima generación , y códigos de barras de DNA. A medida que crece la necesidad de secuenciación, se están desarrollando nuevas técnicas de secuenciación de alto rendimiento a un ritmo rápido. Más recientemente, se han desarrollado también plataformas comerciales: PNA FISH® (hibridación *in situ* de ácidos nucleicos de péptidos-fluorescencia), LUMINEX xMAP® (una plataforma que utiliza amplificación por PCR de la muestra, seguida de hibridación de sonda en una serie de perlas) y MALDI -TOF (ionización por desorción por laser asistida por matriz), que es único en que no depende del análisis de información genética para la identificación de un aislado, sino que se basa en análisis del espectro de biomoléculas orgánicas presentes en el aislado<sup>53</sup>.

### 8.5.2.1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La PCR es una técnica que permite identificar el hongo y su especie detectando su secuencia de ácido nucleico<sup>10,32</sup> por medio de la amplificación de una región de DNA (que genera muchas copias de una región de DNA a partir de pequeñas concentraciones, desde nanogramos o menos)<sup>51</sup>. Tiene cuatro aplicaciones diagnósticas: a) aplicaciones taxonómicas para la identificación de las especies fúngicas; b) diagnóstico clínico precoz de las infecciones fúngicas; c) detección de los mecanismos de resistencia a los antifúngicos, y d) tipificación subespecífica de cepas clínicas<sup>20,49,53</sup>.

El proceso de PCR funciona haciendo que el DNA diana sea de cadena sencilla, y luego se adhieren pequeños oligonucleótidos sintéticos (cebadores) a cada extremo de la región de interés. La región de DNA entre los cebadores se construye entonces a partir del DNA diana con nucleótidos fosforilados individuales mediante una enzima específica (DNA polimerasa). La condición primaria para el proceso de reacción es la temperatura, ya que se necesita una alta temperatura (>90°C) para separar la molécula de DNA de doble hebra en hebras simples, y se requiere una temperatura más baja (35-55°C) para permitir la unión con los cebadores. Se requiere un paso adicional para la síntesis del DNA, y esto tiene lugar a la temperatura óptima para la DNA polimerasa. Cada paso en el proceso toma típicamente entre 30 y 120 segundos, y el ciclo completo resulta en una duplicación de la secuencia de DNA original. Las muestras duplicadas adicionales aumentan rápidamente la cantidad de la región de DNA de interés (típicamente 25-45 ciclos). Por lo tanto, la enzima DNA polimerasa utilizada debe ser resistente al

calor para soportar ciclos repetidos de calentamiento a más de 90 °C y fue el descubrimiento de enzimas resistentes al calor en bacterias termófilas tales como *Thermus aquaticus* que permitieron que el proceso se convirtiera en una solución viable y un método práctico<sup>50,51</sup>.

Es una de las pruebas más utilizadas para la determinación de las especies de *Aspergillus* porque en la actualidad se cuenta con la mayoría de sondas o *primers* de las especies más frecuentes<sup>1,10</sup>. La variedad de diferentes ensayos de sangre para la detección de especies de *Aspergillus* spp. basados en PCR de DNA han mostrado una amplia gama de sensibilidades, que oscilan entre el 36% y el 100%. La especificidad aumenta cuando se tratan dos muestras en serie y esto ayuda a definir la positividad, pero cuando se mide una muestra simple se reduce la especificidad<sup>1,13,41</sup> llegando a ser negativa cuando se resuelve la infección por hongos<sup>1,10</sup>.

Se han realizado estudios de metanálisis independientes donde muestran que el rendimiento de los ensayos de PCR puede ser comparable al de otros biomarcadores, por ejemplo galactomanano y 1-3-β-D-glucano que utilizan un enfoque comercial estándar, lo que sugiere y alienta a que la estandarización de un protocolo de PCR óptima podría conducir a un rendimiento superior al diagnóstico. Algunos otros estudios independientes ya han sugerido que los ensayos basados en PCR parecen ser más sensibles y más específicos para el diagnóstico de API que otros ensayos y que cuando se combinan pueden mejorar la sensibilidad y el valor predictivo negativo<sup>52</sup>.

Además de la sangre, la PCR también se puede utilizar para detectar *Aspergillus* en BAL, biopsia del tracto respiratorio e incluso esputo. Se informó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 86% en muestras de biopsia pulmonar guiadas por TC, en comparación con el 88% y 94% para los ensayos de galactomanano. Sin embargo, la obtención de muestras y biopsias de BAL puede no ser posible por una variedad de razones como trombocitopenia en pacientes críticamente enfermos<sup>52</sup> por lo que se puede aplicar en suero y LCF pero la especificidad disminuye<sup>10</sup>.

## 8.6. Radiografías y tomografías

Indispensables para las formas pulmonares:

- Para los casos de ABPA Desde el punto de vista radiológico, se caracteriza por infiltrado pulmonar transitorio, parahiliar y apical; en ocasiones la obstrucción de un bronquio por el moco y alguna estructura fúngica da lugar a atelectasias segmentarias, y rara vez de todo un lóbulo o un pulmón completo<sup>1,40</sup>. La anomalía radiográfica más común en ABPA es bronquios dilatados en una localización central, también conocida como bronquiectasia central. Si bien la RXT puede mostrar cambios radiográficos de ABPA, la TC es más sensible y puede ayudar a definir el patrón y la extensión de ABPA (ver tabla 4)<sup>6</sup>. En RXT la bronquiectasia se sugiere por marcas lineales o circulares, así como la opacidad de ramificación homogénea, o "tram" de seguimiento. Otras características de RXT incluyen infiltrados segmentarios o lobares fugaces, a menudo bilaterales con predominio del

lóbulo superior. La impactación mucoidea en los bronquios centrales aparece como una densidad en forma de V o Y y se denomina signo de dedo en guante<sup>10</sup> (ver figuras 25 y 26)<sup>39</sup>. Otros hallazgos predominantemente observados en los lóbulos superiores son atelectasia, colapso lobar, neumonitis postobstructiva, cicatrización parenquimatosa y cavitación. Rara vez se puede observar un micetoma (bola de hongo-aspergiloma) en una cavidad. En la TC, la bronquiectasia central se define como un diámetro de los bronquios mayor que el diámetro de la arteria bronquial adyacente en las dos terceras partes internas del TC. Los hallazgos radiográficos pueden resolverse espontáneamente o con tratamiento ya menudo tienden a reaparecer. Aunque las vías aéreas más grandes son las más comúnmente afectadas, puede producirse una obstrucción de las vías respiratorias más pequeñas con inflamación y secreciones, presentando una aparición de "árbol en brote" en la TC. Las vías aéreas más pequeñas en la localización central a menudo se ven afectadas, pero también pueden observarse cambios similares en las vías

**Tabla4. Comparación de los hallazgos de los RX y TC de torax en ABPA**

Rayos X	Tomografía computarizada
-Nódulos	-Apariencia del anillo
-Marcas lineales	-Bronquiectasias (espesamiento de las vías respiratorias, aumento del diámetro de las vías respiratorias)
-Sombras de timbre	-Nódulos
-Fibrosis / cicatrices	-Moco espontáneo (dedo en el guante)
	-Hipo o hiperatenuación del moco

Fuente: Lazarus, 2008.

respiratorias más pequeñas en la periferia, presentando áreas transitorias y migratorias de consolidación que aparecen como opacidades de vidrio molido en la TC<sup>3,39</sup>.

- En los aspergilomas la imagen radiológica casi siempre se observa localizada en el lóbulo superior, en un inicio como una opacidad con un halo radiolúcido alrededor en forma de media luna o *croissant* (signo de Monod), que es un espacio de aire; cuando el aspergiloma está bien formado, se ve una radiopacidad redonda bien limitada, que puede localizarse bilateralmente, pero casi siempre está en el lóbulo superior derecho (“bola o

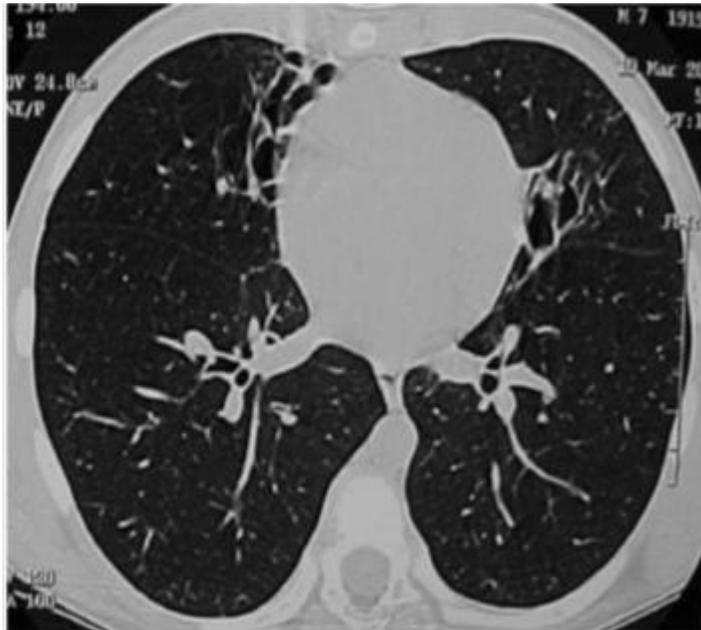


**Figura 25.** RXT que muestra hiperinsuflación pulmonar, bronquiectasias difusas, fibrosis pulmonar, condensación del lóbulo inferior izquierdo y de la língula, infiltrados intersticiales bilaterales difusos (paciente con fibrosis quística).

Fuente Maggiolo, 2009.

pelota fúngica”) <sup>1,2,10</sup>; a veces se puede observar un anillo o círculo completo de aire que rodea toda la masa fúngica <sup>1,2</sup>.

- En API la RXT muestra una imagen de bronconeumonía con infiltrados y múltiples zonas de consolidación, que suele confundirse con carcinomas pulmonares es una lesión bien delimitada, cavitada y con base pleural aunque también pueden aparecer nódulos no cavitados, consolidación alveolar o cavidades con paredes de distinto grosor <sup>2</sup>. El mejor método TC, que es más sensible (87%) que las radiografías de tórax para detectar la enfermedad temprana y el signo halo (espacio de aire de aproximadamente 2-3 mm). Esta es una manifestación temprana de la enfermedad diseminada

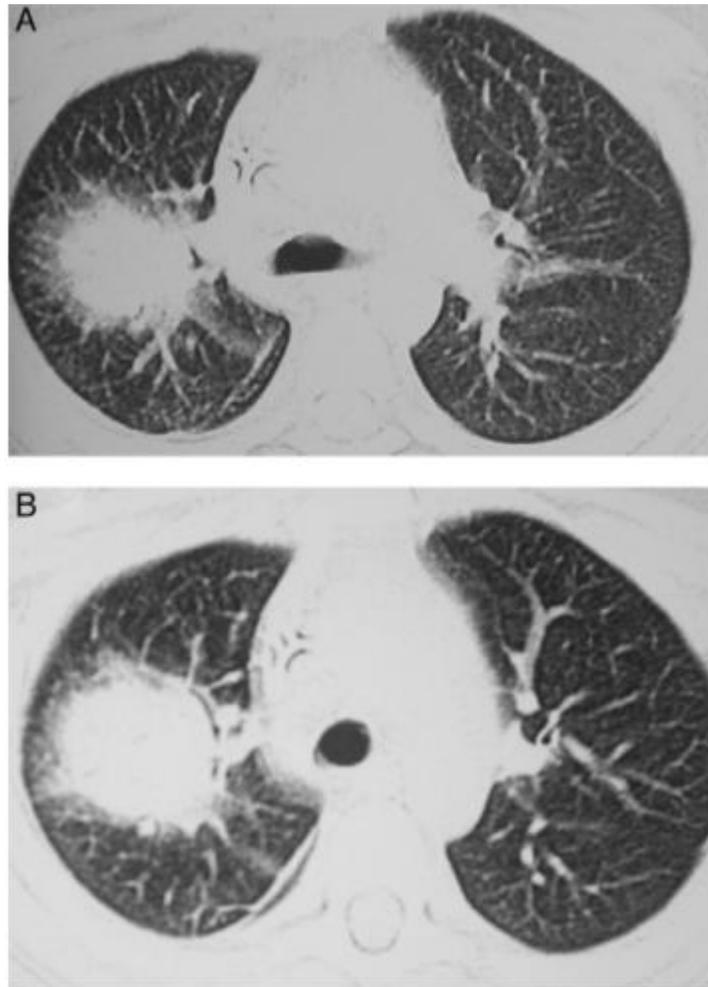


**Figura 26.** TAC tórax de alta resolución: Bronquiectasias quísticas centrales en el lóbulo medio y língula. Engrosamiento peribronquial bilateral (enfermedad pulmonar crónica). Fuente Maggiolo, 2009.

y es un área radiopaca rodeada por un filtrado alveolar nodular con un aspecto de cristal de tierra que corresponde a una hemorragia alveolar. Se considera altamente sugestivo de la infección por *Aspergillus*, se encuentra en el 60-96% de los casos y tiende a desaparecer durante la enfermedad. Otros hallazgos comunes de RXT incluyen el aumento de los infiltrados pulmonares en la primera semana de infección con una resolución tardía 80 días, a pesar del tratamiento adecuado. Esto explica por qué se sugiere la TC seriada en los días 3, 7 y 14, aunque debe evaluarse en cada caso<sup>10</sup>.

En pacientes neutropénicos los hallazgos iniciales suelen incluir nódulos con un contorno atenuado a su alrededor (signo del halo) (ver figura 27A)<sup>7</sup> que, como se mencionó, refleja hemorragia y edema circundante a la lesión. Con el tratamiento y la evolución favorable estos nódulos aumentan, pueden necrosarse en su parte central lo cual hace disminuir su densidad y favorecer el atrapamiento aéreo (signos del menisco aéreo o media luna)<sup>5</sup> (ver figura 27,B)<sup>7</sup>.

En la aspergilosis pulmonar crónica necrotizante los RXT muestran infiltrados, principalmente en los lóbulos superiores, ya medida que la enfermedad progresa, se puede producir espesamiento pleural adyacente y cavidades que contienen una bola de hongo, toda una consecuencia de la necrosis del tejido pulmonar que acompaña al proceso invasivo. Esto distingue la aspergilosis pulmonar crónica necrotizante del aspergiloma, en la que el hongo crece dentro de una cavidad preexistente<sup>18</sup>.



**Figura 27.** (A) Signo del halo y (B) signo de menisco aéreo o media luna. Fuente Maggiolo, 2009.

También se suelen hacer para:

- En rinosinusitis invasora la RX y La TC muestra un aumento de densidad de los tejidos blandos sinusales asociado a áreas de erosión ósea.

En tanto, en la rinosinusitis no invasora la tomografía muestra una imagen similar a un cuerpo extraño calcificado: muestra una opacidad total y

heterogénea con áreas de mayor densidad y erosión ósea variable debido a la presión ejercida sobre la pared sinusal<sup>37,45</sup>

- En diseminación a articulaciones y hueso las lesiones son con frecuencia osteolíticas (ver figura 28)<sup>48</sup>, pero poco específicas. Como el diagnóstico suele ser tardío, se observan lesiones avanzadas, muy destructivas, con abscesos de las partes blandas y una extensa periostosis. La TC permite definir bien las modificaciones óseas. Los estudios de RM dan una mejor evaluación de los abscesos, su extensión y su localización. Estos exámenes son muy útiles antes de una intervención quirúrgica<sup>48</sup>.



**Figura 28.** Espondilodiscitis por AF de las vértebras C5 a T2 complicada con epiduritis en un paciente inmunocompetente de 76 años. Fuente Zeller, 2003.

## 9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- La ABPA es una presentación clínica con sintomatología general entre las alergias por lo cual puede confundirse con alergia a otros hongos filamentosos y polenes<sup>1</sup> así como a neumonía eosinofílica crónica por lo que se deben seguir unos criterios básicos para llegar a un diagnóstico oportuno<sup>54</sup>. Los criterios de diagnóstico generales para se resumen en la tabla 5<sup>40</sup>.

**Tabla 5. Criterios de diagnóstico para ABPA**

- 
- Asma
  - Eosinofilia periférica <sup>a</sup>
  - Positividad de las reacciones cutáneas inmediatas con respecto a los antígenos de *Aspergillus*
  - Anticuerpos precipitantes séricos contra los antígenos de *Aspergillus*
  - Alto nivel de IgE total en suero
  - Infiltrados radiológicos pulmonares
- 

<sup>a</sup> La eosinofilia periférica es más manifiesta durante la fase aguda. Fuente modificada: Cottin, 2003.

Se debe considerar el diagnóstico de ABPA cuando se tratan asmáticos con anomalías radiográficas de tórax. ABPA representa hasta un 10% de los casos de bronquiectasia, y se recomienda la prueba de ABPA en aquellos que presentan bronquiectasia. Es importante determinar la hipersensibilidad específica en estos pacientes, lo cual se hace por medio de la IDR o cutirreacción, con extracto de antígeno de *Aspergillus* spp., que en general determina la hipersensibilidad inmediata (tipo I). Las especies que con más frecuencia producen aspergilosis alérgicas son: AF, AFL, AT y AND<sup>1</sup>.

Es necesario realizar estudios de gabinete como de laboratorio, pudiendo incluir el cultivo de esputo para *Aspergillus*<sup>6</sup>.

Se requiere un mínimo de cinco criterios para establecer el diagnóstico de ABPA<sup>6</sup>.

- Criterios diagnósticos para ABPA en pacientes sin FQ<sup>6</sup>:
  1. Asma
  2. Reacción cutánea inmediata a AF o a especies de *Aspergillus*
  3. Concentración total de IgE sérica >417 U/mL
  4. Nivel elevado de IgE sérica específica para el AF
  5. Precipitación de anticuerpos contra la AF en el suero
  6. Infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax
  7. La bronquiectasia central en la tomografía computarizada (TC)

Si los pacientes cumplen los criterios clínicos y serológicos anteriores sin evidencia de bronquiectasia central en los estudios de imagen, se considera que tienen serología ABPA (ABPA-S)<sup>6</sup>.

- Criterios diagnósticos para ABPA en pacientes con FQ<sup>6</sup>:
  1. El deterioro clínico de la FQ, como el aumento de la tos, la producción de esputo, las sibilancias, la disminución de la función pulmonar y la tolerancia al ejercicio
  2. Reactividad cutánea inmediata a AF
  3. Concentración total de IgE sérica >417 U/mL
  4. Nivel elevado de IgE sérica específica para el AF

5. Precipitación de anticuerpos contra la AF en el suero
6. Infiltrados pulmonares nuevos o que empeoran y/o taponamiento mucoso en RXT.

El diagnóstico de ABPA en la FQ es difícil ya que los síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva y los cambios radiográficos de bronquiectasias e infiltrados son comunes tanto a la FQ como a la ABPA. Un aumento de la IgE en el suero de cuatro veces o hasta un nivel superior a 500 UI/mL sugiere fuertemente el diagnóstico de ABPA en los pacientes con FQ. Las recomendaciones de la conferencia de consenso de ABPA en FQ son las siguientes<sup>6</sup>:

1. Considerar ABPA en la FQ en pacientes mayores de 6 años de edad<sup>6</sup>.
2. Los niveles anuales de IgE sérica y, si la IgE es de >500 UI/mL, realizan estudios adicionales para incluir la reactividad cutánea inmediata a la AF, anticuerpos IgE a la AF. Si ambos son positivos, considere el diagnóstico ya que cumple los criterios mínimos para el diagnóstico de ABPA<sup>6</sup>.
3. Si la IgE se encuentra entre 200 y 500 UI/mL, repetir la prueba, especialmente durante una exacerbación, pruebas cutáneas para la reactividad inmediata de *Aspergillus*, anticuerpos IgE contra la AF; Precipitando anticuerpos contra AF o anticuerpos IgG séricos contra AF<sup>6</sup>.

En el Registro Epidemiológico Europeo de Fibrosis Quística se observó ABPA en pacientes colonizados con *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Se observó un aumento de la incidencia de hemoptisis masiva y neumotórax en pacientes con FQ y con

ABPA. Radiográficamente, se pueden observar patrones de bronquiectasias cilíndricas, quísticas y varicosas. Además, también se observan infiltrados pulmonares en ABPA. El taponamiento mucoso es común en FQ y ABPA; sin embargo, se observan tapones mucosos de alta atenuación en ABPA y no en FQ. Estudios han demostrado que hay una progresión del deterioro en los estudios de función pulmonar en aquellos pacientes con FQ y ABPA en comparación con los pacientes sólo con FQ. Esto hace hincapié en la necesidad de diagnóstico precoz y tratamiento en pacientes con FQ donde los hallazgos clínicos y radiográficos se superponen con ABPA. El tratamiento de ABPA es similar a ABPA en pacientes que no son de FQ. Sin embargo, es prudente establecer el diagnóstico de ABPA cumpliendo los criterios diagnósticos antes de tratar ABPA en pacientes con FQ, ya que los síntomas de las exacerbaciones de ambos parecen similares y pueden tener nuevos cambios radiográficos<sup>6</sup>.

- Diferentes hongos filamentosos pueden producir infecciones similares, como son *Mucor*, *Fusarium* spp. o *Scedosponum apiospernum aspergillosis* por lo que la aspergilosis pulmonar invasiva necesita para su diagnóstico de seguridad es la demostración de hifas en tejido junto con un cultivo de secreción respiratoria positivo a *Aspergillus* spp. En ocasiones sólo es posible observar granulomas ya que las hifas son escasas, pero en cultivo crecerá el hongo<sup>2,18</sup>.

Las dificultades de diagnóstico etiológico de las API se deben a que, por tratarse de individuos inmunodeprimidos, las técnicas serológicas basadas

en la detección de anticuerpos precipitantes suelen ser negativas y la biopsia pulmonar está contraindicada en la mayor parte de los casos<sup>2</sup>. Además el diagnóstico de AI es dificultoso debido al riesgo de colonización y contaminación y al bajo valor predictivo de los cultivos de muestras respiratorias, fundamentalmente esputo<sup>2</sup>. Por estas razones, y dada la gravedad del cuadro clínico, en la actualidad en individuos inmunodeprimidos de alto riesgo el hallazgo de hifas tabicadas en el examen directo de un esputo, broncoaspirado o lavado broncoalveolar, o el aislamiento de *Aspergillus* spp. a partir de estas muestras, autoriza a considerar la administración de anfotericina B. El aislamiento repetido de la misma especie a partir de estas muestras, con exámenes microscópicos positivos y gran número de colonias en los cultivos, tiene mayor valor diagnóstico. No obstante, en sentido estricto, nunca puede excluirse que pueda tratarse de una contaminación ambiental o de un estado de saprofitismo del hongo en el árbol bronquial o incluso en la cavidad orofaríngea<sup>2</sup>.

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y MSG elaboraron unas recomendaciones diagnósticas para infección fúngica invasiva, que han sido recientemente revisadas<sup>5</sup>. Estas recomendaciones establecen tres criterios de diagnóstico: infección probada, infección probable o infección posible, establecidas tras analizar tres características en los pacientes: a) la afección de base, b) la presentación

clínica, incluyendo la imagen radiológica, y c) la documentación microbiológica o histológica (ver tabla 6)<sup>5</sup>.

La detección de GM es, junto con la TC las pruebas no basadas en cultivo que más contribuyen al diagnóstico de API. Su aplicación ha mostrado su máxima utilidad en la monitorización de pacientes oncohematológicos. La especificidad de GM se ve reducida por la posibilidad de falsos positivos habitualmente asociados al uso de  $\beta$ -lactámicos<sup>2</sup>.

En los últimos años se han evaluado técnicas inmunológicas (aglutinación de látex y ELISA de doble sándwich) para detección de GM en suero y orina para el diagnóstico de aspergilosis invasoras. Aunque los resultados de algunos estudios recientes son algo contradictorios respecto al valor de estas técnicas, se acepta en la actualidad que la detección de galactomanano en suero puede ser positiva antes de que aparezcan lesiones en la radiografía de tórax y que son técnicas (especialmente la de ELISA de doble sándwich) de gran utilidad para el diagnóstico rápido de las aspergilosis invasoras. Aunque mediante estas técnicas hay un número no despreciable de resultados falsos positivos, en la actualidad se consideran técnicas de probada utilidad en el manejo de los enfermos con riesgo elevado de aspergilosis invasora, en especial neutropénicos<sup>2</sup>.

**Tabla 6. Criterios considerados en el diagnóstico de infección fúngica invasiva**

Criterios	Características
A) Patología de base	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Episodio reciente de neutropenia (&lt;500/mm<sup>3</sup>) durante más de 10 días</li> <li>— Trasplante alogénico de médula ósea</li> <li>— Uso prolongado de esteroides a dosis medias &gt; 0,3 mg/kg/día de equivalente de prednisona durante más de tres semanas (excepto aspergilosis broncopulmonar alérgica)</li> <li>— Tratamiento con inmunosupresores de células T, como ciclosporina, tacrólimus, bloqueantes de TNF-<math>\alpha</math>, anticuerpos monoclonales específicos (como alantuzumab) o análogos de nucleósidos, durante los últimos 90 días</li> <li>— Inmunodeficiencia severa innata (como enfermedad granulomatosa crónica o inmunodeficiencia severa combinada)</li> </ul>
B) Criterios clínicos y radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Infección del tracto respiratorio inferior con presencia de uno de los siguientes signos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones densas, bien delimitadas (con o sin signo del halo)</li> <li>• Signo de atrapamiento aéreo</li> <li>• Cavitación</li> </ul> </li> <li>— Traqueobronquitis (úlceras, nódulo, pseudomembrana, placa o erosión en estudio broncoscópico)</li> <li>— Infección senos paranasales, en asociación a uno de los siguientes signos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor agudo localizado</li> <li>• Úlcera nasal con escara negra</li> <li>• Rotura de barrera ósea, incluyendo órbita</li> </ul> </li> <li>— Infección del sistema nervioso central, con presencia de uno de los siguientes signos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión focal en las pruebas de imagen</li> <li>• Engrosamiento meníngeo (tomografía computarizada o resonancia magnética)</li> </ul> </li> </ul>
C) Criterios microbiológicos (micológicos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Análisis directos (citología, microscopía directa o cultivo)</li> <li>— Hongo filamentoso en esputo, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o aspirado de senos paranasales, indicado por:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de hifas</li> <li>• Cultivo de hongo filamentoso (p. ej. <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i> o <i>Scedosporium</i> species)</li> </ul> </li> <li>— Análisis indirectos (detección de antígenos)</li> <li>— Aspergilosis: galactomanano en suero, plasma, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo</li> <li>— Infección fúngica invasiva (no criptocócica o mucoral): <math>\beta</math>D-glucano en suero</li> </ul>

Infección probada: confirmación por histología o por cultivo de tejido estéril. Infección probable: A +8+ C (al menos un factor de cada grupo). Infección posible: A +8 (al menos un factor de cada grupo).

Fuente Fortún, 2011.

- Para la traqueobronquitis el diagnóstico se realiza mediante la visualización broncoscópica y la histología y cultivo del material necrótico traqueobronquial<sup>2,44</sup>.
- Los Aspergilomas pueden ser mal diagnosticados y ser confundidos por neoplasias, criptococomas y geotricomas, por ello El diagnóstico de sospecha generalmente se realiza por radiología y se confirma mediante pruebas serológicas, fundamentalmente de inmunoprecipitación (doble difusión, electroforesis, etc.). La observación de los arcos C y/o J que pueden ser caracterizados enzimáticamente y son específicos de AF ofrece mayor seguridad diagnóstica. En las técnicas de hemaglutinación pasiva, títulos superiores a 1/320 son sugestivos de esta forma clínica de aspergilosis. Debido a que estos hongos son contaminantes aéreos frecuentes de los cultivos en el laboratorio y sus esporas pueden colonizar la vía respiratoria alta en condiciones normales, los estudios micológicos, los exámenes microscópicos directos y los cultivos sólo tienen valor si son reiteradamente positivos. La negatividad de los estudios micológicos no descarta el diagnóstico<sup>2</sup>.
- Para las Formas cutáneas la micosis bacterianas crónicas (actinomicetosis, nocardiosis...)<sup>19</sup>, mucormicosis cutánea primaria, micobacteriosis atípica, fenómeno de Lucio, dermatosis facticia, loxoscelismo<sup>1</sup>, leishmaniosis, tuberculosis cutánea, treponematosi endémica, sífilis terciaria y lo más raro una lesión tumoral<sup>19</sup>. El diagnóstico es confirmado por histopatología, que muestra la presencia de hifas fúngicas septadas ramificándose en ángulos

agudos. Sin embargo, dado que las características de *Fusarium* y *Pseudoallescheria* son muy similares a las de *Aspergillus*, es necesario cultivar la lesión cutánea<sup>9</sup>. Se recomienda tomar RXT, punción lumbar, TC craneal, ecocardiografía, ecografía abdominal y examen del fondo de los ojos para no confundir la ACP de la ACS que se ha propagado desde un foco oculto; así como la tendencia angioinvasiva también puede conducir a una diseminación hematogénica sistémica originada en ACP<sup>9</sup>.

- Las onicomicosis suelen maldiagnosticarse con tiña de las unas e infecciones por *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* spp., *Scytalidium dimidiatum*, *Cladosporium* sp., y *Alternaria* spp por lo que se requiere cultivo para visualizar las hifas y cabezas conidiales para su diagnóstico<sup>1</sup>.
- Las aspergilosis ótica y oftálmicas se puede confundir con infecciones bacterianas por lo que el diagnóstico se efectúa por examen microscópico directo (en el que pueden observarse la presencia de hifas y muchas veces cabezas conidiales características de la especie causal) y cultivo<sup>2</sup>.
- La rinosinusitis aspergilar puede se confundida con neoplasias benignas o malignas, tumores pituitarios, sífilis, tuberculosis, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, linfoma, pseudotumor inflamatorio, miosterosis, mucopiocele, rinosinusitis alérgica, rhinoscleroma y rinosinusitis bacteriana<sup>1,45</sup>; con lo que su diagnóstico presuntivo se hace mediante tomografías computarizadas y se confirma mediante histopatología, donde se presentan las bolas o pelotas fúngicas, que son una masa de hifas bien

organizadas, rodeadas de una membrana mucosa. Los exámenes directos son positivos a partir de lavados nasales en la mitad de los casos en donde se observan hifas en el examen microscópico directo<sup>37</sup>, y los cultivos suelen ser negativos en aproximadamente 60% de los casos<sup>1</sup>.

## 10. TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Existen varias estrategias de prevención y tratamiento ante la aspergilosis desde las profilaxis primarias y secundarias, así como los tratamientos empíricos y tratamientos específicos o dirigidos<sup>28,49</sup>.

### 10.1. Profilaxis

Deben aclararse los dos tipos de profilaxis: la profilaxis primaria es aquella que se realiza a pacientes con riesgo de desarrollar aspergilosis dado el grado y el tiempo de inmunosupresión al que se ven enfrentados; y la profilaxis secundaria es aquella que se realiza a pacientes que ya presentaron aspergilosis invasiva y que van a realizarse un nuevo tratamiento inmunosupresor<sup>28,32</sup> en este casos se evita la reincidencia de la enfermedad con posaconazol, itraconazol, voriconazol o anfotericina liposomal<sup>32</sup>.

El primer paso para disminuir la incidencia de infección por *Aspergillus* spp. consistirá siempre en mantener un buen control ambiental que disminuya en lo posible la concentración de conidios<sup>7,26</sup>. Además, se deben evitar la exposición a posibles fuentes de *Aspergillus*, tales como plantas en maceta y algunos alimentos, como té, especias (pimienta) y sopas deshidratadas. Dado que se ha demostrado una mayor incidencia de aspergilosis en las instituciones en construcción, es aconsejable que los pacientes predispuestos estén lo suficientemente aislados, que las habitaciones estén equipadas con filtros (de preferencia filtros HEPA)<sup>2</sup> de aire de alta eficiencia, protección respiratoria (mascarilla N95) y que los pacientes

predispuestos se muevan alrededor del hospital. Se ha encontrado que el agua de algunos hospitales puede estar contaminada con *Aspergillus* spp y causar enfermedades por inhalación de esporas a partir del vapor de la ducha; por lo tanto, se recomienda el uso de baños de esponja estériles en lugar de duchas y beber agua estéril durante períodos de inmunosupresión severa<sup>26</sup>.

Debido a la severidad de la infección con *Aspergillus*, la prevención debe ser priorizada en los hospederos susceptibles<sup>10,28</sup>. La clave es mejorar el estado inmunitario del paciente mediante la reducción o suspensión de agentes inmunosupresores, utilizando factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonias de granulomonocitos (GM-CSF), manteniendo un control metabólico adecuado en personas con diabetes, y la prevención de la sobrecarga de hierro en pacientes politransfundidos<sup>10</sup>.

Aunque la utilidad de la profilaxis primaria sigue siendo controvertida, varios estudios han demostrado que la administración de posaconazol (200 mg cada 8 horas) reduce significativamente la incidencia de aspergilosis invasiva, siendo superior al fluconazol e itraconazol<sup>10,28</sup>. El uso de inhalación liposomal de anfotericina B también ha demostrado ser útil para reducir la incidencia de aspergilosis, tanto en pacientes inmunosuprimidos como en modelos experimentales. Los beneficios de su administración parenteral son discutibles<sup>10</sup>.

La vigilancia puede realizarse en pacientes susceptibles (que reciben quimioterapia, con neoplasia maligna hematológica crónica o trasplante) realizando dos veces por semana la determinación de galactomananos en suero, porque la

seroconversión precede al desarrollo de síntomas clínicos de infección por hongos<sup>10</sup>.

La duración de la profilaxis depende de los factores de riesgo asociados, por ejemplo: en pacientes neutropénicos se debe mantener hasta alcanzar una regeneración estable (>500 neutrófilos/ $\mu$ L) o hasta el inicio del tratamiento específico<sup>28</sup>.

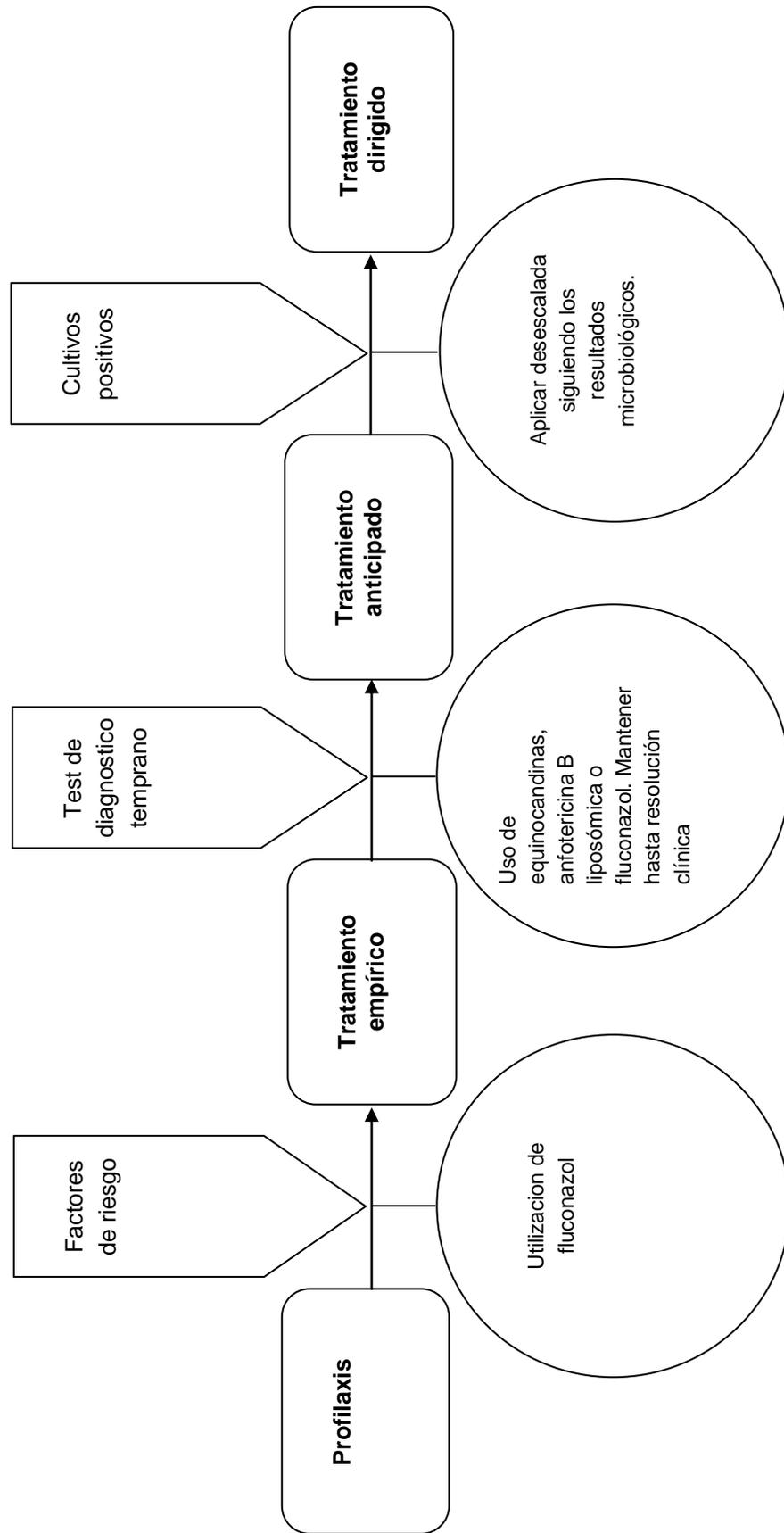
## **10.2. Tratamiento**

Como se sabe existen dos tipos de tratamientos: el empírico y el específico o dirigido. El tratamiento empírico es aquel tratamiento que se inicia aun sin tener establecido un diagnóstico pero con algunas pruebas que den indicio de éste; y el tratamiento dirigido que se refiere al tratamiento una vez establecido el diagnóstico de aspergilosis en sus distintos grados de certeza<sup>28,49</sup>. Dentro de éste último se ha acuñado el término *tratamiento anticipado* que se reserva para la infección establecida sin evidencias de enfermedad clínica<sup>28</sup> (ver figura 29)<sup>55</sup>.

### **10.2.1. Aspergilosis pulmonar**

Es importante mencionar que la terapia de la aspergilosis pulmonar debe ser prolongada y los mejores resultados se obtienen empleando varios tipos de terapia:

- Nistatina en aerosol (casos leves), se prepara en una concentración de 5.10 U, disueltas en solución salina con propilenglicol al 10%. Se administra tres veces al día por inhalación en tiendas de vaporización<sup>1</sup>.



**Figura 29.** Propuesta de tratamiento antifúngico de la infección fúngica invasiva en los diferentes escenarios clínicos.

Fuente modificada: Zaragoza, 2012.

- Polienos: 1) La primera formulación comercializada hace más de 40 años fue la anfotericina B desoxicolato el cual ejerce su acción antifúngica uniéndose al ergosterol en la membrana fúngica formando poros, lo que aumenta su permeabilidad. Se suele administrar anfotericina B desoxicolato a dosis de 0.25-0.75 mg/kg/día, y en algunos casos graves se puede dar hasta 1 mg/kg/día, con las indicaciones inherentes al fármaco por su elevada toxicidad<sup>1,55</sup>.

Una terapia alternativa para la aspergilosis es la administración de anfotericina B de formulación lipídica y liposomal las cuales tienen un perfil de seguridad similar y se asocian a mucha menor nefrotoxicidad que la formula convencional<sup>55,56</sup>.

2)La anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día), lo que muestra una respuesta favorable en el 50% de los casos<sup>10,56</sup>. Puede usarse en combinación con caspofungina y voriconazol. Con estos tratamientos, se ha notificado una respuesta favorable en el 54% de los pacientes tratados<sup>10</sup>.

3)Con la Anfotericina B lipídica se reportan mejores resultados y menos efectos colaterales; muchos autores lo consideran el tratamiento de elección en casos graves; la dosis recomendada es de 5 mg/kg/día, con un rango de 3-6 mg/kg/día; con la AmB liposomal la dosis estándar es de 3 mg/kg/ día, con un rango de 3-5 mg/kg/día, y para la anfotericina B de dispersión coloidal (complejo colesterol-sulfato) la dosis es de 3-4 mg/kg/día<sup>1</sup>. Esta presenta menos nefrotoxicidad que la formulación liposomal<sup>28</sup>.

- Yoduro de potasio (KI): en niños a dosis de 1-3 g/día, y en adultos de 3 a 6 g/día en solución por vía oral<sup>1</sup>.
- Azólicos: los triazoles son unos inhibidores muy potentes de las isoenzimas del complejo CYP3A4 hepático<sup>5</sup>. Se han empleado los cinco (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol y posaconazol). El que presenta mejores resultados es el itraconazol, el cual en los casos graves debe manejarse a dosis de 200-400 mg/día por vía oral, en reducción (la especie más sensible es AF<sup>24</sup>). El voriconazol es un triazol sintético derivado del fluconazol y actúa inhibiendo la 14 desmetilasa alfa-esterol, dependiente del citocromo P450 3A4<sup>10,23</sup>, causando la disrupción de la membrana fúngica al interferir con su síntesis. Se ha convertido en el antifúngico de elección para la aspergilosis<sup>10,57</sup>. Debido a que el voriconazol tiene cinética de eliminación no lineal en adultos, se sugiere el monitoreo del tratamiento con determinaciones en serie del suero de voriconazol para detectar que los niveles de fármaco terapéutico se mantienen entre 1,0 y 5,5 mg/L<sup>10</sup>.

Voriconazol puede presentar limitaciones para su uso en presencia de efectos secundarios siendo el más común fotopsia<sup>23</sup> seguido de hepatotoxicidad<sup>23,37</sup> pacientes que reciben fármacos con riesgo de interacción<sup>37</sup> y alucinaciones visuales. Además se ha reportado hiponatremia como efecto secundario infrecuente (solo se ha reportado 5 casos publicados)<sup>23,55</sup>.

- Equinocandinas: Las equinocandinas pertenecen a una nueva clase de antifúngicos con un novedoso mecanismo de acción que consiste en interferir en la formación de la pared celular mediante la inhibición de la 1-3-β-glucano

sintetasa<sup>55</sup> y presenta escasa toxicidad por lo cual ofrecen la posibilidad de combinarlas con fármacos como los polienos y los azoles<sup>59</sup>. Hasta el momento, sólo la caspofungina, primer representante de la familia, se ha establecido por sí misma como un agente antifúngico de valor en múltiples frentes terapéuticos o, incluso, profilácticos frente a las infecciones fúngicas infecciosas y como profilaxis de éstas<sup>10,55,58</sup>. Tanto anidulafungina como micafungina su papel en la aspergilosis requiere de una evaluación en ensayos clínicos aún mucho mayor. No obstante, en un futuro inmediato, es deseable y se podrá asumir el posible uso de micafungina en varios de estos otros escenarios enumerados, siguiendo la estela por la que ya ha caminado caspofungina como representante aparecido cronológicamente en primer lugar<sup>58,60</sup>.

La micafungina ha demostrado tener una actividad fungistática en la aspergilosis pulmonar invasora o en la infección del sistema nervioso central, y ha dado lugar a prolongaciones significativas de la supervivencia, sin conseguir reducciones significativas de la concentración de hongo en los tejidos. Administrada a dosis única de 10 mg/kg, ha demostrado su eficacia en la profilaxis de la aspergilosis invasora en el ratón neutropénico. Al igual que sucede con la candidiasis, los mejores resultados en el tratamiento experimental de la aspergilosis se han obtenido con la administración combinada de micafungina y anfotericina B desoxicolato, o en formulaciones lipídicas<sup>58,60</sup> así como con polienos<sup>59</sup>.

### **10.2.1.1. Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

El manejo exitoso de la ABPA requiere un diagnóstico precoz y una pronta intervención. Existen tres consideraciones terapéuticas importantes: tratamiento de la ABPA, tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente de la FQ y control ambiental<sup>37</sup>. Los casos se tratan dependiendo de los datos clínicos y de los valores de IgG, IgE y eosinófilos; la terapia utilizada es a base de antihistamínicos, desensibilización inmunológica y corticoterapia<sup>1,2</sup> (prednisona, aunque hay directrices recientes que han sugerido prednisolona oral como el tratamiento de elección pero básicamente es el mismo resultado ya que la prednisona es un profarmaco y su metabolito activo es la prednisolona)<sup>37</sup>.

La administración de ABPA en asmáticos y fibrosis quística tiene tres componentes principales además de la terapia continua para el asma subyacente y /o fibrosis quística<sup>6</sup>:

#### *I: Diagnóstico Temprano*

ABPA puede estar presente en más del 10% de asmáticos dependientes de esteroides y FQ; el médico debe realizar análisis serológicos (IgE total, IgE específica de la AF, anticuerpos de AF, anticuerpos IgG para la AF), RX y TC y pruebas cutáneas a ABPA para el diagnóstico precoz. El diagnóstico y tratamiento tempranos pueden prevenir la destrucción de las vías aéreas y la fibrosis<sup>6</sup>.

#### *II. Institución de terapia para lograr la remisión*

El fundamento de la terapia incluye lo siguiente: corticosteroides antiinflamatorios orales, antifúngico-itraconazol, broncodilatadores e higiene bronquial. Los pilares de la terapia son los corticosteroides orales, ya que suprimen la reacción inmunológica y la respuesta inflamatoria, dando lugar a la eosinofilia periférica, niveles elevados de IgE, inflamación bronquial, hiperreactividad, producción de esputo, broncoespasmo, sibilancias y cambios radiográficos. En el tratamiento con corticosteroides orales, a menudo se observa mejoría de los síntomas con alivio del broncoespasmo y la tos. La eosinofilia periférica y los niveles elevados de IgE disminuyen con los esteroides orales y se produce mejoría radiográfica. Se recomienda el monitoreo del nivel de IgE sérica total inicialmente a las 6-8 semanas después de iniciar la prednisona oral seguido por los niveles de IgE en serie a las 8 semanas después de 12 meses para evaluar la actividad de la enfermedad del paciente. Aunque se utiliza una disminución en el nivel de IgE como medida de la respuesta al tratamiento, el nivel de IgE puede no volver a la normalidad por ello no es necesario continuar la prednisona oral hasta que se alcance el nivel de IgE normal, especialmente cuando hay mejoras clínicas y radiográficas. La gravedad del asma se ha relacionado con la gravedad de la atopia con alérgenos tales como los ácaros del polvo, *Aspergillus* y otros hongos. Se ha demostrado que los altos conteos de esporas en el medio ambiente se asocian con episodios de asma grave. Cuando ABPA complica el asma lleva a empeorar el curso clínico y disminución progresiva de la función pulmonar y daño de las vías respiratorias; por lo tanto, se ha estudiado la terapia dirigida a reducir la carga de *Aspergillus* en ABPA. Los agentes activos contra la AF incluyen anfotericina B y los

antifúngicos de la familia de los azoles, incluyendo cetoconazol, itraconazol y voriconazol. Los azoles se prefieren sobre la anfotericina B debido a su seguridad y facilidad de administración. De los azoles, se prefiere itraconazol sobre ketaconazol ya que tiene menos efectos secundarios. Existen estudios que apoyan una función de itraconazol en el tratamiento de ABPA, la cual parece reducir la inflamación y mejorar el resultado clínico por lo tanto reducir el potencial de daño de las vías respiratorias. La combinación de corticosteroides e itraconazol puede dar como resultado el síndrome de Cushing mientras se toman estos fármacos juntos, ya que itraconazol puede inhibir el metabolismo de los corticosteroides. Esta interacción de itraconazol en corticosteroides puede conducir a la supresión de la secreción endógena de cortisol. El itraconazol también tiene una inhibición directa de la esteroidogénesis. Estas propiedades del itraconazol pueden resultar en insuficiencia suprarrenal. La recomendación actual es considerar el uso de itraconazol en el tratamiento de ABPA. Además de los corticosteroides e itraconazol, se recomienda la higiene bronquial para mejorar la depuración de las vías respiratorias y broncodilatadores inhalados para reducir el broncoespasmo<sup>6</sup>.

### *III. Reconocimiento de Recaída y Tratamiento*

Los pacientes con ABPA pueden recaer después de alcanzar la resolución completa después del tratamiento de la fase aguda. El intervalo entre recaídas varía entre los individuos. El monitoreo regular de los síntomas, los niveles de IgE y los cambios radiográficos ayudarán al reconocimiento temprano de la recaída/exacerbación y la terapia institucional<sup>6</sup>.

- Aspergilomas: neoplasias (carcinomas), histoplasmosis, criptococosis y geotricosis.
- Invasiva: diferentes hongos filamentosos pueden producir infecciones similares, casi indistinguibles a las producidas por *Aspergillus* spp entre ellos agentes productores de mucormicosis, *Fusarium* spp., *Scedosporium apiosperrnum* (o *Pseudallescheria boydii*) y *Scedosporium prolificans*, coccidioidomicosis e histoplasmosis. El efecto de halo se puede observar en infecciones por otros hongos y en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Así también, hay que descartar otras patologías no micóticas como tuberculosis miliar<sup>2</sup> y neumonías de mala evolución<sup>8</sup>.

Se han propuesto diversos regímenes de dosificación. Uno de ellos maneja el episodio agudo (estadio I) o las exacerbaciones recurrentes (estadio III) son tratados con 0,5 a 1 mg/kg/día de prednisona durante 14 días, con reducción paulatina hasta la suspensión en 3-6 meses. El estadio II (remisión) y estadio V (fibrosis pulmonar) no requieren corticoides. En el estadio IV (asma dependiente de corticoides), en casos de altos requerimientos de corticoides o en casos de recidivas frecuentes es recomendable el tratamiento con itraconazol o voriconazol durante 16 semanas. Se ha demostrado que las dosificaciones diarias iniciales de 1-2 mg / kg de prednisolona durante 2 semanas son adecuadas seguido de disminución de dosis durante dos a tres meses, guiadas por la respuesta clínica, la espirometría, la radiología y los niveles de IgE total. En los niños, donde las implicaciones de crecimiento de los corticosteroides sistémicos son importantes y la

adherencia al tratamiento puede vacilar por una multitud de razones en las familias ocupadas se ha ideado un seguimiento fácil de seguir (tabla 7)<sup>37</sup>.

La terapia antifúngica se ha utilizado como un complemento en el tratamiento de ABPA para prevenir las exacerbaciones en pacientes con formas graves o que no responden a tratamiento con corticoesteroides<sup>2</sup>. Reduce la carga de organismos fúngicos y la estimulación antigénica. A menudo se inicia con esteroides y se continúa durante un mínimo de 6 semanas, y posiblemente durante la duración del curso de esteroides. No hay ensayos controlados aleatorios para evaluar el uso de terapias antifúngicas para el tratamiento de la ABPA en la FQ; sin embargo, se ha informado que la terapia complementaria con itraconazol es clínicamente beneficiosa en varios estudios no controlados de ABPA en pacientes con FQ. Se sugirió que podría mejorar el resultado clínico y puede ser utilizado como un agente

**Tabla 7. Dosis recomendadas a niños con dificultades para seguir un tratamiento adecuadamente**

Semana	Dosificación
Semanas 0-2	Prednisolona 1 mg / kg al día
Semanas 2-4	Prednisolona 0,5 mg / kg al día
Semanas 4-6	Prednisolona 0,5 mg / kg 3 veces por semana [Lunes, Miércoles, Viernes]
Semanas 6-8	Prednisolona 0,25 mg / kg 3 veces por semana [Lunes, Miércoles, Viernes]
Semanas 8-10	Prednisolona 0,1 mg / kg 3 veces por semana [Lunes, Miércoles, Viernes].

Esquema de dosificación en los niños, donde las implicaciones de crecimiento de los corticosteroides sistémicos son importantes y la adherencia al tratamiento puede vacilar por una multitud de razones en las familias ocupadas. Fuente modificada: Ohn,2016.

ahorrador de esteroides<sup>37</sup>.

La Conferencia de Consenso de la Fundación de Fibrosis Quística sobre la ABPA en pacientes con FQ recomendó que se agregue itraconazol a esteroides orales en pacientes con lenta o mala respuesta a esteroides orales, recaída de ABPA, toxicidad de esteroides o dependencia de esteroides. La dosis recomendada y la frecuencia variaron considerablemente en los informes publicados; sin embargo, en general, 200-400 mg de itraconazol pueden administrarse diariamente<sup>2,37</sup> en 1 o 2 dosis divididas durante 1-2 semanas y luego gradualmente disminuyendo durante varios meses. La duración de la terapia varía, pero puede ser del orden de 3-6 meses. La dosis inicial de itraconazol es de 5 mg / kg / día hasta un máximo de 400 mg / día. Por lo general se administra una vez al día si la dosis es <200 mg / día. Si la dosis una vez al día excede de 200 mg / día, debe seguirse un régimen de dos veces al día. Hay evidencia de que el itraconazol oral es pobremente absorbido por los niños con FQ. La suspensión parece ser más eficaz que las cápsulas y debe tomarse con el estómago vacío con una bebida ácida. El nivel sérico de itraconazol (pre-dosis) debe medirse entre 7 y 10 días desde el inicio de la terapia. El nivel mínimo está dirigido generalmente a 500 a 1000 µg/L. Sin embargo, la asociación entre los niveles séricos y el resultado clínico no está claramente definida<sup>37</sup>.

Las opciones de tratamiento están limitadas por el número relativamente pequeño de fármacos antifúngicos actualmente disponibles y por la falta de estudios prospectivos de intervención. Los triazoles antifúngicos más nuevos (voriconazol y posaconazol) y echinocandins (por ejemplo, caspofungina, micafungina y anidulafungina) son agentes anti-Aspergillus eficaces. Sin embargo, estos nuevos

agentes no han sido adecuadamente estudiados en pacientes con FQ con ABPA. Si se prefiere su uso, los efectos adversos deben ser cuidadosamente monitorizados: náuseas, vómitos, hipocaliemia y hepatotoxicidad con itraconazol y cambios visuales, fotosensibilidad y hepatotoxicidad con voriconazol<sup>37</sup>.

Voriconazol es uno de los nuevos agentes antifúngicos orales. Tiene una biodisponibilidad mejor que el itraconazol y no se ve afectada por el pH gástrico. Hay evidencia anecdótica de la eficacia del voriconazol como una estrategia alternativa de tratamiento para los pacientes con terapia con esteroides prohibitiva. Sin embargo, no hay pruebas de su superioridad para ABPA, y es más caro. No obstante, puede ser útil como un agente de segunda línea para pacientes que no hayan respondido o no pueden tolerar itraconazol<sup>37</sup>.

La anfotericina inhalada puede ser una terapia plausible en casos difíciles. En un caso de ABPA que complica el trasplante de pulmón para la FQ, se observó una respuesta clínica y fisiológica rápida cuando se introdujo anfotericina B nebulizada. Debe iniciarse bajo observación, ya que la tos y el broncoespasmo pueden ocurrir. La forma liposomal sería considerada sólo para aquellos en quienes la broncoconstricción es un problema grave<sup>37</sup>.

Para pacientes con FQ los corticosteroides sistémicos siguen siendo el pilar del tratamiento con agentes antifúngicos suplementarios. Sin embargo, los perfiles de toxicidad de los corticosteroides han llevado a la investigación de otras intervenciones terapéuticas. Como ABPA es el resultado de la reacción de hipersensibilidad inducida por aspergillus a anticuerpos IgE, la inmunomodulación

con terapia anti-IgE es un nuevo método para tratar la ABPA. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE con eficacia establecida en asma alérgica severa. Dado que la IgE total elevada es una anomalía importante de ABPA, el omalizumab se ha utilizado como un agente ahorrador de esteroides. Se utiliza en el tratamiento de ABPA sin una fuerte base de evidencia. Por lo tanto, la iniciación temprana de omalizumab puede ser una terapia alternativa en pacientes con FQ con efectos adversos severos de prednisolona o en aquellos que no responden a corticoides sistémicos aunque es imposible monitorear el nivel de IgE sérica libre una vez que se inicia el tratamiento con omalizumab debido a la formación de complejos de omalizumab/IgE; por lo tanto, en la actualidad, la decisión sobre si el omalizumab es efectivo se basará principalmente en el juicio de los médicos en un paciente individual. Es evidente que se necesita un ensayo controlado aleatorio bien diseñado para evaluar el papel de Omalizumab en el tratamiento de ABPA en pacientes con FQ<sup>37</sup>.

También se ha considerado los antagonistas del leucotrieno D4 que tienen actividad anti-eosinofílica y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento con ABPA. Sin embargo, existen datos insuficientes sobre seguridad y eficacia. Los esteroides inhalados y el montelukast oral no son beneficiosos en ABPA<sup>37</sup>.

Se deben realizarse regularmente pruebas de función hepática (PFH), ya que se ha reportado una función hepática alterada. Aunque los triazoles no están absolutamente contraindicados en pacientes con FQ con enfermedad hepática, las PFH deben ser monitoreadas de cerca. La absorción se ve afectada negativamente por el uso concomitante de antiácidos, antagonistas H2 e inhibidores de la bomba

de protones, y estos deben ser detenidos si es posible. Es importante tener en cuenta que itraconazol tiene biodisponibilidad variable<sup>5,37</sup>.

Los corticosteroides no carecen de toxicidad sustancial. Esto es especialmente cierto para los pacientes con FQ que ya están predispuestos a la diabetes, la desmineralización ósea, el fracaso del crecimiento y el aumento del riesgo de infección micobacteriana no tuberculosa. Por lo tanto, es importante para controlar y tratar los efectos adversos: 1) Los niveles totales de IgE en suero en cada 3 a 6 meses durante 1 año. 2) La radiografía de tórax, incluso en un paciente asintomático, si se duplica el nivel de IgE. 3) La espirometría debería ser los mismos obtiene al menos 3 a 6 meses. Una disminución inesperada de 15% de la capacidad vital funcional podría ser una indicación de la ABPA exacerbación. 4) Los efectos secundarios de la terapia con corticosteroides prolongada incluyendo la supresión adrenal. Puede ser necesaria una prueba de Synacthen (La prueba de estimulación con ACTH, la hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina) para la sospecha de insuficiencia suprarrenal. 5) Estudiar la posibilidad de exposición al moho en el entorno del paciente, especialmente para los casos refractarios<sup>37</sup>.

#### **10.2.1.2. Aspergilosis invasiva pulmonar**

Existe un amplio consenso para considerar voriconazol tratamiento de elección de API<sup>2,28,37</sup>, en consecuencia a un estudio que mostro superioridad sobre anfotericina B convencional donde demostró una respuesta del 53% contra 32% y un aumento de supervivencia a las 12 semanas (71% contra 58%). El voriconazol se puede

administrar en dos formas: intravenosa y oral. Para la primera se recomienda iniciar con dos dosis de 6 mg/kg/día (cada 12 horas) y luego mantener a 4 mg/kg/día (cada 12 horas); para la administración oral se recomiendan 200 mg/día cada 12 h y después incrementar la dosis a 4 mg/kg/día<sup>1,57</sup>. En el caso particular de los niños, cuya tasa de eliminación de fármacos es mayor, el voriconazol se puede mantener a dosis de 7 mg/kg/día<sup>1</sup>. También se ha reportado una buena eficiencia de anfotericina B liposomal con resultados similares a voriconazol<sup>4,37</sup> pero se ha reportado una menor nefrotoxicidad<sup>2</sup>.

Como tratamiento de rescate en casos refractarios o intolerantes se pueden usar las formulaciones lipídicas de anfotericina B, caspofungina, posaconazol, micafungina, anidulafungina e itraconazol<sup>2,18,30</sup>; todos ellos poseen una frecuencia de respuesta en de 40–50%. Itraconazol, aunque presenta experiencias favorables su uso no es recomendado dado que el mecanismo de acción es similar a voriconazol pero posee peor biodisponibilidad. En general, en el tratamiento de rescate es recomendable cambiar de grupo terapéutico<sup>5</sup> o utilizar tratamientos de combinación<sup>5,57</sup>.

Hoy en día existen reportes del empleo de posaconazol (800 mg al día); triazol de amplio espectro que actúa de forma similar al voriconazol por eso se reserva para casos refractarios o intolerantes al voriconazol ya otros agentes de primera línea. Se ha utilizado para el tratamiento de la aspergilosis diseminada con resultados variables y mejoría en el 42% de los pacientes<sup>10</sup>.

La utilización de voriconazol (o posaconazol o itraconazol) en la API debe ser siempre monitorizada con determinación de niveles séricos, dada la variabilidad de absorción y metabolización de los mismos y las posibles interacciones con otros medicamentos<sup>5</sup>.

La caspofungina es un medicamento aceptado por la FDA; en API, así como en diseminaciones, se puede usar de manera única a dosis de inicio de 70 mg/día, y tiempo después a dosis de mantenimiento de 50 mg/día generalmente no presenta muchos efectos secundarios<sup>10</sup>.

Desde un punto de vista teórico, no contrastado en estudios controlados, el tratamiento de combinación puede estar indicado en el tratamiento de rescate y en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación de SNC<sup>5</sup>. Se han publicado más de 60 estudios in vitro que evalúan la actividad de los antifúngicos en combinación frente a diferentes especies de *Aspergillus*. La combinación de anfotericina B con itraconazol parece antagónica frente a AF mientras que el uso secuencial de un azol seguido de un polieno muestra la misma eficacia que el fármaco en monoterapia. Un estudio demostró que la combinación de posaconazol o voriconazol con anfotericina B era más activa frente a las hifas que frente a las conidias. Se objetivó sinergia en el 75% de los aislamientos expuestos a posaconazol asociado a anfotericina B y en un 37% de los expuestos a la combinación con voriconazol. La asociación de terbinafina con itraconazol o voriconazol muestra una potente actividad sinérgica y fungicida. Las combinaciones con equinocandinas han sido ampliamente estudiadas y la combinación de voriconazol con caspofungina demostró sinergia en un 88% de las cepas

estudiadas; por el contrario, en otro estudio se demostró efecto sinérgico entre caspofungina e itraconazol o posaconazol, pero no con caspofungina y voriconazol o ravuconazol<sup>59</sup>.

El tratamiento de la API en otro tipo de pacientes inmunodeprimidos, no hematológicos, puede tener algunas características diferenciales. Los triazoles incrementan de forma considerable las concentraciones séricas de los principales inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la enzima m-TOR; everolimus, sirolimus). El itraconazol incrementa la concentración sérica de tacrolimus entre un 40-83%. En el caso de administrar voriconazol se debe disminuir la dosis del inhibidor calcineurínico entre un 50-60%. La coadministración de voriconazol y sirolimus está formalmente contraindicada aunque algunos autores lo han utilizado reduciendo la dosis de sirolimus entre un 75 y un 90%. La utilización de posaconazol obliga a disminuir la dosis de tacrolimus entre un 60y un 75%. Las equinocandinas tienen pocas interacciones farmacológicas, siendo la caspofungina la más dependiente, mientras que anidulafungina es la que tiene menos interacciones. La administración de caspofungina reduce la concentración de tacrolimus en cerca del 20%. La micafungina puede incrementar las concentraciones de sirolimus un 20%. Los estudios farmacocinéticos de anidulafungina han demostrado que no necesita ajuste en su dosis cuando se administra con otros fármacos inmunosupresores<sup>5,18</sup>.

El número de estudios clínicos bien controlados en el tratamiento de infecciones por hongos filamentosos en pediatría es reducido. Los niños, especialmente los neonatos, toleran mejor que los adultos la anfotericina B deoxicolato. Las

formulaciones lipídicas de anfotericina B son preferidas en niños más mayores y cuando es previsible un período prolongado de tratamiento. La cinética del metabolismo de voriconazol es lineal en los niños, a diferencia del adulto, precisándose dosis más altas en niños para conseguir niveles terapéuticos, si bien los niveles plasmáticos son muy variables. Recientes evidencias sugieren que la biodisponibilidad del voriconazol administrado por vía oral se sitúa entre el 45-81% en pacientes menores a 12 años, lo cual se aleja mucho del 96% estimado en adultos. Los datos actuales sobre el uso de posaconazol y otros nuevos azoles en niños menores a 13 años de edad son limitados, pero parecen indicar que la farmacodinamia y el perfil de toxicidad son bastante similares a los observados en adultos. Aunque no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados comparando antifúngicos en pediatría para la API, los estudios abiertos prospectivos han mostrado tasas de respuesta con voriconazol en el tratamiento de casos pediátricos similares a las de los adultos tratados con voriconazol o anfotericina B liposomal<sup>5</sup>.

No se puede emitir recomendaciones generales sobre la duración del tratamiento en estas y se deberá individualizar en cada caso según sea la evolución clínica y radiológica. Se recomienda mantener el tratamiento hasta la desaparición de los signos radiológicos habitualmente con un mínimo de 6 a 12 semanas. Se ha recomendado prolongar el tratamiento con antifúngicos durante varias semanas para tratar la existencia de posibles microfocos residuales de aspergilosis<sup>5</sup>.

### 10.2.2. Aspergilosis diseminada

El tratamiento de la infección diseminada por *Aspergillus* se basa en la recuperación inmune del paciente, la terapia antifúngica sistémica y, si es posible, la extirpación quirúrgica del tejido afectado<sup>10</sup>.

La resolución de la neutropenia es crucial y puede lograrse modificando el tratamiento inmunosupresor que recibe el paciente. Factores como los estimulantes de las colonias de granulocitos o de granulocitos y macrófagos así como también se ha utilizado IFN- $\gamma$ <sup>5</sup>, que acortan los períodos de neutropenia y hospitalización, también han sido reportados, aunque no se ha demostrado claramente en muchos casos una reducción en la incidencia de infecciones fúngicas o su mortalidad<sup>5,10</sup>.

La terapia antifúngica se debe comenzar temprano. Los polienos, azoles y equinocandinas se han utilizado con éxito; sin embargo, es importante considerar la aparición reciente de cepas resistentes de AF a múltiples azoles (voriconazol, itraconazol y posaconazol)<sup>10,48</sup>.

Se debe emplear anfotericina B, KI o itraconazol y voriconazol a las dosis y recomendaciones antes señaladas. Cuando se usa voriconazol el clínico debe ser consciente de que pueden producirse interacciones medicamentosas potenciales con este fármaco, debido a la inhibición del sistema enzimático hepático CYP3A4; por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de astemizol, terfenadina, carbamazepina, barbitúricos, cisaprida, quinidina, rifampicina o sirolimus. La dosis terapéutica debe ser modificada cuando el paciente está en warfarina, ciclosporina, tacrolimus, rifabutina, inhibidores de hidroximetilglutaril CoA, benzodiazepinas,

alcaloides de la vinca, omeprazol, fenitoína y sulfonilureas. A últimas fechas también se ha utilizado con éxito el posaconazol; la dosis recomendada es de 800 mg/día (vía oral) y se presenta como una nueva alternativa de terapia<sup>10</sup>.

La caspofungina se usa como tratamiento en aspergilosis diseminada con dosificaciones ya mencionadas. En pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B, es recomendable administrar 35 mg/día. Otra equinocandina que se utiliza en el tratamiento de las mismas formas de aspergilosis es la micafungina; se administra por vía IV y la dosis recomendada fluctúa entre 100-150 mg/día; es un fármaco que se puede administrar en niños mayores a un año, siendo la dosis ponderal de 2-3 mg/kg/día. La mayoría de los autores sugiere el empleo de este con otros medicamentos, en particular con anfotericina B o con los derivados triazólicos, para incrementar los índices de curación<sup>1</sup>.

Las indicaciones quirúrgicas se van reduciendo a medida que mejora el pronóstico con el tratamiento médico. Si la situación hematológica lo permite (fundamentalmente reciente de plaquetas) se recomienda la resección quirúrgica en los casos de hemoptisis, cuando es invasión masiva o secundaria a una lesión que se localice cerca de los grandes vasos, en enfermedad sinusal, en infiltración de pericardio, grandes vasos, huesos, tejido subcutáneo o SNC durante tratamiento si las lesiones son aisladas<sup>5</sup>.

Se puede considerar la cirugía de lesiones residuales antes de someterse a nuevo episodio de riesgo como quimioterapia. También debe ser valorada la cirugía en lesiones pulmonares cavitadas residuales, presencia de hemoptisis recurrente o

amenazante o con episodios de sobreinfección bacteriana grave. En los casos de endocarditis, dado el mal pronóstico del tratamiento médico en solitario, se hace recomendable la cirugía y sustitución valvular de los tejidos afectados<sup>5,48</sup>. Las indicaciones y le tipo de cirugía se resume en la tabla 8<sup>43</sup>.

### **10.2.3. Formas cutáneas y parasitación en quemados**

El tratamiento incluye el desbridamiento de las lesiones cutáneas y el tratamiento sistémico con anfotericina B o anfotericina B liposomal, Itraconazol. El nuevo fármaco antifúngico voriconazol es muy activo contra diferentes cepas de *Aspergillus* spp., e incluso ha sido efectivo en casos de aspergilosis en los que la anfotericina B no había producido resultados. La combinación de voriconazol y caspofungina puede ser aún más efectiva que Anfotericina B. Cuando se utiliza voriconazol, debe tenerse en cuenta la posibilidad de fotosensibilización, especialmente durante los meses de intensa luz solar<sup>9</sup>.

### **10.2.4. Aspergilomas**

La actitud actual frente al aspergiloma pulmonar tiende a ser conservadora, incluso en los pacientes que presentan hemoptisis ligeras o moderadas. El riesgo de hemorragia grave en estos casos es del 10% y, aunque la mortalidad operatoria es inferior al 7%, la incidencia de complicaciones (fístula broncopulmonar, hemorragia, empiema) es elevada. Por ello, la resección quirúrgica se reserva exclusivamente para los enfermos que sufren hemoptisis grave (superiores a 500 ml/día)<sup>2</sup>.

**Tabla 8. Situaciones clínicas y procedimiento quirúrgico indicado en la aspergilosis**

Situación clínica	Procedimiento indicado
• Lesiones próximas a grandes vasos y/o pericardio	— Resección de la lesión
• Afectación del pericardio	— Pericardiectomía
• Invasión de pared torácica por lesión pulmona	— Resección lesión torácica pulmonar y de pared (posibilidad de reconstrucción posterior)
• Empiema	— Drenaje mediante tubo torácico, o incluso drenaje quirúrgico y toracotomía (si organizado o infiltrativo)
• Hemoptisis secundaria a lesión cavitada pulmonar única	— Resección de la cavidad versus embolización
• Piel y tejidos blando	— Desbridamiento y resección con márgenes amplios
• Catéteres vasculares infectados y prótesis	— Retirada de los dispositivos
• Endocarditis	— Resección y extirpación de la vegetación y de la válvula infectada
• Osteomielitis	— Desbridamiento y limpieza del tejido afecto, con posibilidad de reconstrucción posterior (injertos musculoesqueléticos, injertos óseos)
• Sinusitis	— Limpieza, curetaje y resección del tejido afecto
• Afectación del sistema nervioso central	— Resección y extirpación del tejido afecto y de las lesiones ocupantes de espacio
• Endoftalmitis/panoftalmitis	— Vitrectomía, evisceración o enucleación, según los casos
• Obstrucción de la vía biliar extrahepática o perihepática	— Resección, extirpación y desobstrucción, o bien colocación de drenajes o de stents intraluminales

Fuente: Fortún, 2012.

### **10.2.5. Onicomicosis**

Se sugiere itraconazol a dosis de 200 mg/día o en pulsos, por 3 a 4 meses, asociado a alguna terapia tópica como: bifonazol-urea, ciclopirox y amorolfina laca. Es importante mencionar que la griseofulvina y la terbinafina no tienen efecto contra *Aspergillus* spp<sup>1</sup>. Para complementar se debe realizar al menos 2 cepillaciones diarias con jabón y agua de las uñas afectadas, la abstención de cremas en polvo o cosméticas en la zona y el uso de zapatos cerrados y calcetines<sup>10</sup>.

### **10.2.6. Infecciones óticas, oftálmicas y micetomas**

Es importante resaltar que en las infecciones micótica oftálmicas y óticas no se cuenta con antimicóticos tópicos oftálmicos ni óticos; por tanto, se recomienda preparar diversas soluciones topicas; por ejemplo, para la mayoría de los hongos se puede utilizar una solución de anfotericina B pero suele ser irritante, clotrimazol, econazol o 10% de flucitosina y deben aplicarse durante 10 a 14 días; pero se debe llevar también una tratamiento oral<sup>1,6</sup>.

En el caso de la otomicosis se debe realizar primero una limpieza del conducto auditivo, extrayendo mecánicamente los restos de cerumen y debris celular; para esto se pueden utilizar algunas soluciones como: solución de Burrow (acetato de aluminio al 5%); ácido salicílico al 2% en base de alcohol al 75%; después se recomienda continuar con lavados de solución salina hipertónica<sup>1,10</sup>.

En todos los casos (micosis oftálmica, otomicosis y micetomas) los antimicóticos orales son el punto fuerte del tratamiento y son muy efectivos: nistatina, tolclato e itraconazol. En general el uso de antimicóticos orales sirve para disminuir el número de recidivas, en particular en pacientes con factores de predisposición importantes, como son procesos posquirúrgicos o inmunosuprimidos<sup>10</sup>.

Para los aspergilomas que no se destruyan con la quimioterapia es necesaria la cirugía más tratamientos sistémicos<sup>1,5</sup>.

#### **10.2.7. Rinosinusitis**

En el caso de SFA el tratamiento base es quirúrgico para restablecer el drenaje sinusal y como apoyo se administran corticoesteroides por vía oral a diario o de una forma alterna<sup>42,45</sup>.

En los casos de rinosinusitis invasiva y no invasiva el tratamiento de elección es la cirugía nasal endoscópica<sup>1,2,42</sup> y se sugiere agregar antimicóticos orales (itraconazol, voriconazol<sup>1</sup>, anfotericina B<sup>42</sup>), únicamente para evitar recidivas; estos por si solos no funcionan en esta entidad<sup>1,42</sup>.

## 11. REFERENCIAS

1. Bonifaz. J. A., (2012). "Micología médica básica". México: McGraw-Hill Interamericana Editores.
2. Gavanda, J., y Ausina, V. (2002). "Infección por *Aspergillus*". Med. 8(68), 3625-3630.
3. De los Santos, A., Caro, N., Japon y Rodriguez, M. (2010). "Infecciones por hongos". Med. 10(53), 3558-3568.
4. Permán, J. y Salavert, M. (2012). "Epidemiología general de la enfermedad fungica invasora". Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 31(5), 90-98.
5. Fortún, J., Meije. Y., Fresco, G. y Moreno. S. (2012). "Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento". Enferm Infecc Microbiol Clin., 30(4), 201-208.
6. Lazarus, A. A., Thilagar, B. y McKay, S. A. (2008). "Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis". Dis. Mon.,54, 547-564.
7. García, C. y Carratalà, J. (2012). "Patogenia de la infección fúngica invasora". Enferm. Infecc. Micrbiol. Clin. 30(3), 151-158.
8. Carpio, C., Santiago, A., Prado, C., Gómez, A., Fernández, I. y Álvarez-Sala, R. (2011). "Aspergilosis pulmonar invasiva debido a *Aspergillus terreus* en un paciente inmunocompetente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica". Rev.Patolog. Respir.14(1), 23-25.
9. Torrelo, A., Hernández, A., Scaglione, C., Madero, L., Colmenero, I. y Zambrano, A. (2007). "Primary Cutaneous Aspergillosis in a Leukemic Child". Act. Dermosifiliogr. 9, 276-278.
10. Galimberti. R., Torre, A., Baztan. M. y Rodriguez-Chiappetta, F. (2012). "Emerging systemic fungal infections". Clin. Derma. 30, 633-650.
11. Piontelli, E. (2008). "Aportes morfotaxonomicos en el género *Aspergillus* Link: claves para las especies ambientales y clinicas mas comunes". Bolet. Mocol. 23(49), 49-66.
12. Abarca, M. (2000). "Taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial". Rev. Iberoam. Micol. 17, 79-84.

13. Méndez, L. (2015). "Aspergilosis". Ciudad de México, México. Universidad Nacional Autónoma de México. Recuperado de:  
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/aspergilosis.html>
14. Ministerio de Salud del Perú. (2010). "Manual de procedimientos y técnicas de laboratorio para la identificación de los principales hongos oportunistas causantes de micosis humanas". Med. & Lab. 16 (9-10) ,469-488.
15. Wainwright, M. (2008). "Some highlights in the history of fungi in medicine – A personal journey". Fung. Biolo. Rev. 22(3), 97-102.
16. Ainsworth, G. (2002). "Introduction to the history of medical and veterinary mycology". Inglaterra: Cambridge University Press.
17. Cárdenas, M., Cortes, J. y Parra, C. (2008). "Presencia de *Aspergillus* spp. en áreas de riesgo en pacientes trasplantados en un hospital universitario" Rev. Iberoam. Micol. 25, 232-236.
18. Díaz, C. y López, A. (2004). "Pulmonary Aspergillosis". Arch. Bronconeumol. 40(3), 114-122.
19. Morand, J. (2012). "Manifestaciones cutaneomucosas de las micosis profundas y/o tropicales (excluidas las candidiasis)". EMC Derm. 46(4) 1-12.
20. Gurguá, M. y Cuenca, M. (2008). "Situación actual de las infecciones fúngicas invasivas. Las nuevas técnicas diagnósticas y los nuevos antifúngicos". Enferm Infecc Microbiol Clin. 26(14), 1-6.
21. Fernández, M., Cattana, M., Rojas, F., Sosa, M., Aguirre, C., Vergara, M. y Giusiano, G. (2013). "Especies de *Aspergillus* en ambientes hospitalarios con pacientes pediátricos en estado crítico". Rev. Iberoam. Micol. 31(3), 176-181.
22. Nedel, W., Kontoyiannis, D. y Pasqualotto, A. (2009). "Aspergillosis in patients treated with monoclonal antibodies". Rev. Iberoam. Micol. 26(3), 175-183.
23. Qanneta, R, Pi, J., Martín, N. y Moltó, E. (2013). "Hiponatremia grave durante el tratamiento de aspergilosis pulmonar invasiva con voriconazol en una paciente octogenaria con enfermedad pulmonar obstructiva crónica". Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. 48(5), 249-250.
24. Caston, J., Linares, M., Rivero, A. y Torre, J. (2006). "Infecciones fúngicas invasoras por hongos filamentosos". Med. 9(57), 3702-3707.

25. Pozo, J., Pontes, A., Robles, J., Bautista, M., Candau, A., Caro, M. y Linares, M. (2013). "Infección fúngica invasiva mixta por *Rhizomucor pusillus* y *Aspergillus niger* en un paciente inmunocompetente". *Rev. Iberoam. Micol.* 32(1), 46-50.
26. Permán, J. y Salavert, M. (2013). "Epidemiología y prevención de las infecciones nosocomiales causadas por especies de hongos filamentosos y levaduras". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 31(5), 328-341.
27. De los Santos, A., Romero, P., García, J., Caro, N. y Girón, J. (2010). "Micosis en pacientes neutropénicos e inmunosuprimidos". *Med.* 10(53), 3569-3574.
28. Fortún, J., Carratalá, J., Gavalda, J., Lizasoain, M., Salavert, M., De la Cámara, R., Borges, M., Cervera, C., Garnacho, J., Lassaleta, A., Lumbreras, C., Sanz, M., Ramos, J., Torre Cisneros, J., Aguado, J. y Cuenca Estrella, M. (2011). "Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 29(6), 435-454.
29. Soléa, A., Carratalá, J., Montejoc, M., Muñoz P., Quindóse, G., Palomar, M., Pemán, J., Pozo J. y Rodríguez, J. (2008). "Latest developments in fungal lung infection in solid organ transplantation (SOT)". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 26(3), 49-57.
30. Quindós, G. (2011). "Candidiasis, aspergilosis y otras micosis invasoras en receptores de trasplantes de órgano sólido". *Rev. Iberoam. Micol.* 28(3), 110-119.
31. Montejo, M. (2011). "Epidemiología de la infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido". *Rev. Iberoam. Micol.* 28(3), 120-123.
32. Burghi, G., Lemiale, V., Bagnulo, H., Bodega, E. y Azoulay, E. (2010). "Aspergilosis pulmonar invasiva en el paciente hematooncológico en las unidades de cuidados intensivos. Revisión de la literatura médica". *Med. Intensiva.* 34(7), 459-466.

33. Reus, S., Bustos, S., Caro, E. y Cama, J. (2012). "La aspergilosis cerebral en un paciente por el virus de la inmunodeficiencia humana". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 30(6), 348–355.
34. Álvarez, F., Fernández, M. y Aguado, J.. (2013). "Hierro e infección fúngica invasiva". *Rev. Iberoam. Micol.* 30(4), 217-225.
35. Eworo, A., Muñoz, P., Yáñez, J., Palomo, J., Guembe, P., Rodad, J., Valerio, M., Guinea, J. y Bouza E. (2011). "Aspergilosis cardíaca en una paciente trasplantada de corazón". *Rev. Iberoam. Micol.* 28(3), 134 – 138.
36. Gasch, O., Fernandez, N, Ayatj, J. y Santin, M. (2009). "Cerebral aspergillosis in an HIV-infected patient: Unsuccessful outcome despite combined antifungal therapy". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 27, 193–194.
37. Ohn, M., Robinson, P.; Selvadurai, H. y Fitzgerald, D. (2016). "Question 11: How should Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis [ABPA] be managed in Cystic Fibrosis?". *Paediatr Respir Rev.* 1-4.
38. Secretaría de Salud, (2017). "Dirección General de Información en Salud". Ciudad de México, México: gob.mx. Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-informacion-en-salud-dgis>.
39. Maggiolo, J., Rubilar, L., Kogan, R. y Girardi, G. (2009). "Aspergilosis broncopulmonar alérgica en pediatría". *Neumol.Pediatr.* 4(2), 43-50.
40. Cottin, V. (2003). "Neumopatías hipereosinofílicas". *Trat. de Med.* E-6-0788, 1-5.
41. Fernández, S., Suarez, M., Bollo, E. y Alonso, N. (2013) "Aspegiloma endobronquial". *Rev. Clin. Esp.* 213(7), e71-e72.
42. Stringer, S. y Ryan, M. (2000). "Chronic invasive fungal rhinosinusitis". *Otolaryngol. Clinic. Of North. Ameri.* 33(2), 375-387.
43. Máiz, L., Cuevas, M., Lamas, A., Sousa, A., Quirce, S. y Suárez, L. (2008). "*Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans* en la fibrosis quística: significado clínico e inmunorrespuestas séricas específica de inmunoglobulinas G, A y M". *Arch. Bronconeumol.* 44(3), 146-51.

44. López, C., García, C., Laporta, R. y Ussetti, P. (2011). "Traqueobronquitis aspergilar en paciente sometido a trasplante pulmonar". *Rev. Iberoam. Micol.* 28(3), 129-133.
45. Alobid, I., Bernal, M., Menéndez, L., Alós, L., Benítez, P., Cardesa, A. y Mullol, J. (2002). "Cirugía endoscópica nasosinusal en la sinusitis fúngica. Nuestra experiencia". *Act. Otorrinolaringol. Esp.* 53, 393-397.
46. López, L., García, C., Ayats, J., Gudiol, C., Bodro, M., Sánchez, I., Peña, C. y Carratala, J. (2012). "Aspergilosis invasora con afectación extrapulmonar: patogenia, características clínicas y pronóstico". *Rev. Iberoam. Micol.* 29(3), 139-143.
47. Said, I., Gómez, E., De Felipe, A y Pintado, V. (2012). "Hidrocefalia aguda como forma de presentación de aspergilosis diseminada". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 30(6), 348-350.
48. Zeller, V., Lortholary, O., Desplaces, N., Chazerain, P. y Ziza, J. (2003). "Micosis óseas y articulares". *Encicl. Med. Chir.* E-14-087, 1-10.
49. Cuenca, M. (2012). "diagnostico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 30(5), 257-264.
50. Quindós, G., Eraso, E., Lopez, Leyre. y Ezpeleta, G. (2012). "Enfermedad fúngica invasora: ¿Diagnóstico micológico convencional o molecular?". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 30(9), 560-571.
51. Bridge, P. (2002). "The history and application of molecular mycology". *Mycol.* 16(3), 90-99.
52. Gómez, B. (2014). "Molecular diagnosis of endemic and invasive mycoses: Advances and challenges". *Rev. Iberoam. Micol.* 31(1), 35-41.
53. Borrás, R., Cuenca, M., Dominguez, M. y Gadea, I. (2008). "El diagnóstico molecular en las infecciones parasitarias y fúngicas". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2(6)9, 50-7.
54. Martínez, T., Ramírez, V., Arroyo, A. y Villafañe, M. (2011). "Neumonía eosinófila crónica: a propósito de un caso". *Semergen.* 37(6), 321-323.
55. Zaragoza, R. y Pemán, J. (2012). "Opciones terapéuticas para el tratamiento antifúngico en el paciente crítico". *Rev. Iberoam. Micol.* 2012(2), 108-113.

56. Gonzalez, Marño, C., Baldominos, G. y Fernandez, M. (2013). "Análisis de la utilización de anfotericina B liposomal". *Rev. Iberoam. Micol.* 31(2), 109-13.
57. Álvarez, F. y Rey, A. (2012). "Aspergilosis pulmonar en un paciente crítico no inmunodeprimido". *Rev. Iberoam. Micol.* 29(2), 90-92.
58. Pastor, F. y Guarro, J. (2009). "Micafungina en el tratamiento de la infección fúngica en modelos animales". *Rev. Iberoam. Micol.* 26(1), 42-48.
59. Ruíz, I. (2011). Tratamiento combinado de la aspergilosis invasora. ¿Una oportunidad para micafungina?". *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 29(2), 38-42.
60. Salavert, M. y Zaragoza, R. (2009). "Papel futuro de la micafungina en el tratamiento de las micosis invasoras por hongos filamentosos". *Rev. Iberoam. Micol.* 26(1), 81-89.