

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina**



**SIGNIFICACIÓN CLÍNICA DEL AISLAMIENTO  
DE *Aspergillus* spp. EN SECRECIONES  
RESPIRATORIAS DEL PACIENTE CON  
ENFERMEDAD PULMONAR ESTRUCTURAL.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Paloma Lucena Calvet**

Bajo la dirección del doctor

José Barberán López

**Madrid, 2011**

**ISBN: 978-84-694-5114-4**

**© Paloma Lucena Calvet, 2011**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

**SIGNIFICACIÓN CLÍNICA DEL AISLAMIENTO**  
**DE *Aspergillus* spp. EN SECRECIONES**  
**RESPIRATORIAS DEL PACIENTE CON**  
**ENFERMEDAD PULMONAR ESTRUCTURAL**

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por:

PALOMA LUCENA CALVET

Madrid, 2010

## **TESIS DOCTORAL**

# **SIGNIFICACIÓN CLÍNICA DEL AISLAMIENTO DE *Aspergillus* spp. EN SECRECIONES RESPIRATORIAS DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR ESTRUCTURAL**

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por D<sup>a</sup>. Paloma Lucena Calvet, Licenciada en Medicina y Cirugía, y ha sido realizada bajo la dirección del Dr. D. José Barberán López, Profesor Asociado de la Universidad San Pablo CEU de Madrid.

*A Marcos, Alonso y Jaime.*

## **AGRADECIMIENTOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

El estudio que aquí se presenta es fruto de mucha dedicación, mucho tesón y sobre todo de mucha ilusión. Sin ella no hubiera salido adelante un trabajo que comenzó como una pequeña idea y se materializó en un gran proyecto.

En estas líneas quiero agradecer a todos los que me han ayudado a hacer realidad este proyecto y poder, al fin, defenderlo en una tesis doctoral.

A todos los adjuntos del servicio de Medicina Interna del Hospital Severo Ochoa, por haberme enseñado todo lo que se, especialmente a Guillermo, por haber iniciado conmigo este trabajo que ahora llega a su culmen. Gracias por preocuparte tanto por los residentes, por hacernos trabajar e investigar, por enseñarnos el camino y ser un referente de trabajo, constancia y tenacidad. A todos los demás Gonzalo, Paco, José Luís, Ángel, Rafa, Miguel, Juanjo, Pepe, Pilar, Carmen, Susana, Javier, gracias por haberme ayudado a dar mis primeros pasos como internista, y haberme enseñado las diferentes maneras de hacer las cosas, siempre con un fin común, la mejor atención médica y sobre todo humana al hombre enfermo y a su entorno.

A Jesús, estés dónde estés, por corregirme mi “primer proyecto”.

A mis residentes mayores, por servirme de ejemplo cada día y ayudarme a no desfallecer. A los residentes pequeños, que me hicieron hacerme mayor y crecer en este largo camino. Especialmente a Ana, por estar siempre a mi lado.

Al resto de compañeros de formación.

A mis amigos, los que no saben nada de la medicina, ni quieren saber, por aguantarme, escucharme y apoyarme en éste duro camino de la formación médica y humana.

A mi “nuevo servicio”, por el apoyo en el camino, por trabajar codo con codo, pese a las diferencias, por cuidarme como una hija. Por dejarme seguir aprendiendo de ellos.

A Pepe, por retomar este proyecto conmigo, darle la forma definitiva y por su fe en mí, sin él nunca hubiera visto la luz. Gracias.

A mi madre, si no fuera por ella no estaría donde estoy, a mi padre, por su empeño y tenacidad y su forma de ver las cosas. Por demostrar que la edad no es un impedimento para nada y su empeño en que “no solo fuera médico”. Por insistir en atender siempre el lado humano de la vida, el darse a los demás sin esperar nada a cambio y siempre saber estar.

A mi hermana, por estar siempre ahí.

A Carmela y José Luis, por ser como su hija.

A mis hijos, por su risa y su genio, por hacerme ver lo importante de la vida y la relatividad del tiempo, por ver cada día como un día nuevo lleno de sorpresas.

A Marcos, por aguantar todo esto y más.

# ÍNDICE

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>7</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 INFECCIÓN ASPERGILAR .....</b>	<b>16</b>
MICROBIOLOGÍA .....	17
EPIDEMIOLOGÍA .....	19
FISIOPATOLOGÍA.....	21
FORMAS CLÍNICAS .....	23
DIAGNÓSTICO .....	32
TRATAMIENTO.....	38
<b>1.2 ASPERGILOSIS PULMONAR INVASORA .....</b>	<b>43</b>
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.....	43
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>49</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>51</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>55</b>
<b>4.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....</b>	<b>55</b>
<b>4.3 RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>55</b>
<b>4.4 ACLARACIONES AL CUESTIONARIO .....</b>	<b>59</b>
<b>4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>64</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>65</b>
<b>5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....</b>	<b>67</b>
5.1.1 Características generales de los pacientes.....	67
5.1.2 Factores asociados .....	68
5.1.3 Características clínico-analíticas .....	70
5.1.4 Técnicas diagnósticas .....	71
5.1.5 Diagnóstico clínico .....	74
5.1.6 Tratamiento .....	76
5.1.7 Evolución .....	76
<b>5.2 ANÁLISIS COMPARATIVO.....</b>	<b>78</b>
5.2.1 Colonizados frente a enfermos .....	78
5.2.2 Colonizados frente a enfermos en pacientes sin EPE.....	87
5.2.3 Colonizados frente a las categorías de enfermedad.....	89
5.2.4 Colonizados frente a las categorías de enfermedad en pacientes con EPE .....	92
5.2.5 Colonizados frente a traqueobronquitis y aspergilosis invasoras confirmadas y probables.....	95
5.2.6 Traqueobronquitis frente a aspergilosis invasora.....	98
<b>5.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....</b>	<b>99</b>

<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>100</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>106</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>108</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>115</b>

## **TABLAS**

**TABLA 1.1 Clasificación de la Aspergilosis Pulmonar Invasora**

**TABLA 4.1 Índice de Comorbilidad de Charlson**

**TABLA 4.2 Criterios de Gavaldá de Tratamiento**

**TABLA 5.1 Características generales de los pacientes. Descriptivo**

**TABLA 5.2 Características clínico-analíticas. Descriptivo**

**TABLA 5.3 Técnicas de Imagen. Descriptivo**

**TABLA 5.4 Evolución. Descriptivo**

**TABLA 5.5 Características generales de las poblaciones. Colonización vs. Enfermedad**

**TABLA 5.6 Enfermedad de base. Colonización vs. Enfermedad**

**TABLA 5.7 Factores asociados. Colonización vs. Enfermedad**

**TABLA 5.8 Características clínicas y analíticas al diagnóstico. Colonización vs. Enfermedad**

**TABLA 5.9 Radiografía simple de tórax. Colonización vs. Enfermedad**

**TABLA 5.10 TC de tórax. Colonización vs. Enfermedad**

**TABLA 5.11 Datos microbiológicos. Colonización vs. Enfermedad**

**TABLA 5.12 Tratamiento de *Aspergillus*. Colonización vs. Enfermedad**

**TABLA 5.13 Evolución. Colonización vs. Enfermedad**

**TABLA 5.14 TC de tórax. Colonizados vs. Enfermos sin EPE**

**TABLA 5.15 Microbiología. Colonizados vs. Enfermos sin EPE**

**TABLA 5.16 Tratamiento de *Aspergillus*. Colonizados vs. Enfermos sin EPE**

**TABLA 5.17 Características generales de las poblaciones. Colonización vs. categorías de enfermedad**

**TABLA 5.18 Características clínicas y analíticas al diagnóstico. Colonización vs. categorías de enfermedad**

**TABLA 5.19 Evolución. Colonización vs. categorías de enfermedad**

**TABLA 5.20 Características generales de las poblaciones. Colonizados vs. categorías de enfermedad en los pacientes con EPE**

**TABLA 5.21 Tratamiento de *Aspergillus*. Colonizados vs. categorías de enfermedad en los pacientes con EPE**

**TABLA 5.22 Evolución. Colonizados vs. categorías de enfermedad en los pacientes con EPE**

**TABLA 5.23 Tratamientos recibidos previos al diagnóstico. Colonizados vs. traqueobronquitis y aspergilosis invasoras confirmadas y probables**

**TABLA 5.24 Características clínicas y analíticas al diagnóstico. Colonizados vs. traqueobronquitis y aspergilosis invasoras confirmadas y probables**

**TABLA 5.25 Tratamiento de *Aspergillus*. Colonizados vs. traqueobronquitis y aspergilosis invasoras confirmadas y probables**

**TABLA 5.26 Evolución. Colonizados vs. traqueobronquitis y aspergilosis invasoras confirmadas y probables**

**TABLA 5.27 Evolución. Traqueobronquitis vs. Aspergilosis Invasora**

## **FIGURAS**

**Figura 1. *Aspergillus* spp.**

**Figura 2. Cultivo *A. fumigatus***

**Figura 3. Cultivo *A. niger***

**Figura 4. Diagrama clínico-patogénico de la aspergilosis crónica**

**Figura 5. Especies de *Aspergillus* aislados según la categoría Diagnóstica**

**Figura 6. Categorías Diagnósticas según los Criterios de Ascioflú**

**Figura 7. Enfermedades Invasoras**

## **ABREVIATURAS**

## **ABREVIATURAS**

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

APCC: Aspergilosis Pulmonar Crónica Cavitaria.

API: Aspergilosis Pulmonar Invasora.

APISA: Aspergilosis Pulmonar Invasora SubAguda.

APNC: Aspergilosis Pulmonar Necrosante Crónica.

Dt: Desviación típica.

EIA: Enzimoimmunoanálisis.

EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group.

EPE: Enfermedad Pulmonar Estructural

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

M: Media.

Me: Mediana.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

PMN: Polimorfonucleares.

RIQ: Rango intercuartílico.

SAFS: Severe Asthma with Fungal Sensitizations (Asma grave con sensibilización fúngica).

TC: Tomografía Computerizada.

TCAR: Tomografía Computerizada de Alta Resolución.

# INTRODUCCIÓN

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. INFECCIÓN ASPERGILAR**

### **1.1.1. Microbiología**

### **1.1.2. Epidemiología**

### **1.1.3. Fisiopatología**

### **1.1.4. Formas clínicas**

#### **1.1.4.1. Colonización**

#### **1.1.4.2. Aspergilosis pulmonar en sus diferentes formas**

#### **1.1.4.3. Aspergilosis pulmonar invasora**

#### **1.1.4.4. Aspergilosis traqueobronquial**

#### **1.1.4.5. Formas alérgicas de aspergilosis**

### **1.1.5. Diagnóstico**

#### **1.1.5.1. Métodos microbiológicos**

#### **1.1.5.2. Técnicas de imagen**

#### **1.1.5.3. Fibrobroncoscopia**

#### **1.1.5.4. Biopsia**

### **1.1.6. Tratamiento**

#### **1.1.6.1. Aspergilosis pulmonar invasora**

#### **1.1.6.2. Traqueobronquitis aspergilar**

#### **1.1.6.3. Aspergiloma**

#### **1.1.6.4. Aspergilosis pulmonar crónica**

#### **1.1.6.5. Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. INFECCIÓN ASPERGILAR

### 1.1.1. Microbiología

El género *Aspergillus* se incluye entre los Deuteromycetes, clase Hyphomycetes<sup>1</sup>. Aunque comprende cerca de 150 especies, sólo algunas de ellas se han descrito como patógenos: *Aspergillus fumigatus*, quién produce aproximadamente el 90% de las infecciones, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus* y algunas otras<sup>2</sup>.



**Figura 1. *Aspergillus* spp.**

*Aspergillus* spp. (Figura 1) es un hongo filamentoso, saprófito, ampliamente distribuido en el medio ambiente con especial tropismo por el medio húmedo<sup>3</sup> y el abono. La inhalación de esporas de *Aspergillus* es sumamente frecuente pero casi nunca produce enfermedad. No hay diferencias estacionales en la concentración del aire, aunque algunos estudios describen cierto aumento en el invierno en climas cálidos del hemisferio norte. La concentración habitual de la conidia en el ambiente es de 2-30 conidias/m<sup>3</sup> de aire, pero puede aumentar hasta 68x10<sup>6</sup>/m<sup>3</sup> dentro de un granero tras remover heno o paja. También es alta

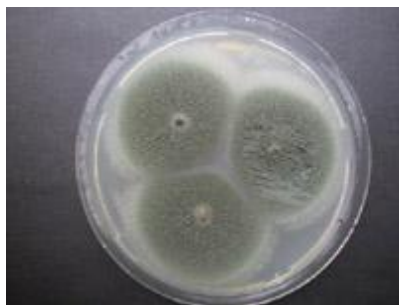
en los tiestos de las plantas (50 conidias/g de tierra), en bodegas húmedas, en espacios polvorientos y en condimentos, especialmente en la pimienta ( $10^6$  conidias/g) y especias molidas<sup>4</sup>. En los hospitales la concentración es de 1 – 2000 conidias/m<sup>3</sup> de aire, con muchas variaciones en el mismo sitio. Así mismo, *Aspergillus* supone entre el 0,1% y el 22% de la flora del aire ambiente, y *A. fumigatus* del 4% al 41% del total del género. El hongo también puede aislarse del agua potable, aunque no se conoce la importancia clínica de esta observación.

La forma de acceso habitual al organismo humano es por vía inhalatoria, a través de la cuál las esporas se depositan en las fosas nasales, senos paranasales y alvéolos pulmonares. La conidia del aire tras la esporulación es lo suficientemente pequeña (2-3  $\mu\text{m}$  de diámetro) como para alcanzar el alvéolo, es por esto por lo que el pulmón es el órgano principalmente afectado por *Aspergillus*<sup>3</sup>. Este hongo también pueden contaminar directamente los tejidos profundos por interrupción de la barrera cutáneo–mucosa en situaciones especiales: quemaduras, traumatismos penetrantes, intervenciones quirúrgicas y accesos venosos centrales.

La invasión del tejido pulmonar ocurre casi exclusivamente en los pacientes inmunodeprimidos, en el 90% de los cuáles se dan dos de estas tres condiciones: una cifra de granulocitos en sangre periférica  $< 500/\text{mm}^3$ , administración de corticoides a grandes dosis y antecedentes de haber recibido fármacos citotóxicos.

*Aspergillus* spp. se puede identificar en los cultivos por su aspecto macroscópico y microscópico<sup>2</sup>. En el examen micológico directo de la muestra se observan hifas de 5 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro que se ramifican de forma regular y por dicotomía en ángulos de  $45^\circ$  y con paredes opuestas paralelas. En las cavidades

con bolas fúngicas se deben buscar las cabezas vesiculares portadoras de conidias, de gran valor diagnóstico<sup>2</sup>.



**Figura 2. Cultivo *A. fumigatus***



**Figura 3. Cultivo *A. Níger***

El cultivo se puede realizar en varios medios: agar-dextrosa de Sabouraud, agar-infusión de cerebro-corazón, agar-moho inhibidor, agar-Sabhi y el agar-infusión de cerebro-corazón con antibióticos. Tras la incubación durante 1-6 días a una temperatura entre 25° C y 37° C, *A. fumigatus* (Figura 2) presenta formas granulares con un sombreado verdoso o verde grisáceo; y *A. niger* (Figura 3) tiene al principio un fondo amarillento, para posteriormente cambiar a un color oscuro<sup>2</sup>.

### **1.1.2. Epidemiología**

*Aspergillus* se comporta como patógeno oportunista. Su capacidad para colonizar, infectar e invadir, depende de situaciones predisponentes por parte del huésped, como la interrupción de la barrera defensiva (maniobras diagnósticas y terapéuticas invasoras, y nutrición parenteral) y el grado de inmunodeficiencia (fármacos inmunosupresores, quimioterapia antitumoral, enfermedades con inmunodepresión asociada, etc.). Con la mayor utilización clínica de antimicrobianos de amplio espectro también se ha observado un aumento de la incidencia de este tipo de micosis.

La aspergilosis pulmonar invasora (API) se describe clásicamente como una de las complicaciones infecciosas más graves de los pacientes con neutropenia prolongada y en los trasplantados, sobre todo los receptores de un trasplante alogénico de médula ósea. Su incidencia oscila entre el 5% y el 20% en los pacientes de más alto riesgo<sup>5-7</sup>.

Las infecciones fúngicas por *Aspergillus* spp., han aumentado de forma sustancial en los pacientes con inmunodepresión leve-moderada de las áreas médicas convencionales, dejando de ser algo anecdótico<sup>8</sup>. Se observan en forma de infecciones pulmonares en pacientes con alteraciones estructurales del aparato respiratorio, sobre todo en pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) evolucionada y en tratamiento con corticoides, seguido de los que padecen enfermedades sistémicas y cirrosis hepática<sup>8</sup>.

En los pacientes con EPOC cada vez hay más evidencia de que tienen alto riesgo de padecer API. En algún trabajo, tanto la EPOC como el tratamiento sistémico con esteroides se han asociado significativamente en el análisis multivariante con el aislamiento de *Aspergillus* en las secreciones pulmonares<sup>9-13</sup>. La incidencia actual no se conoce exactamente debido a la falta de una definición consistente de los casos y de estudios de vigilancia y postmortem<sup>3,14</sup>. De forma general, la frecuencia de la EPOC como enfermedad de base en la API varía en los diferentes estudios entre el 1% y 10%. Pero cuando se analiza esta misma variable en pacientes críticos con o sin procesos hematológicos malignos, la enfermedad pulmonar ocupa los primeros lugares. Por tanto, en la actualidad se puede afirmar que la EPOC constituye un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de API no considerada por la EORTC/MSG (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group*)<sup>14</sup>.

### 1.1.3. Fisiopatología

*Aspergillus* spp. es un patógeno que se encuentra en el aire y cuyas esporas son lo suficientemente pequeñas (2-3  $\mu\text{m}$ ) como para alcanzar el parénquima pulmonar desde la vía aérea<sup>3</sup>. En las personas sanas la mayoría de las conidias de *Aspergillus* son expulsadas de la tráquea y bronquios por la acción de los cilios del epitelio bronquial. Cuando la inhalación es masiva se puede producir una neumonitis aguda difusa que cura espontáneamente. En estos casos se detectan granulomas epiteloideas con células gigantes y zonas piógenas en el centro que contienen hifas. La evolución ordinaria es la recuperación espontánea al cabo de unas semanas<sup>3</sup>.

El daño que *Aspergillus* produce en el pulmón y secundariamente en otros tejidos y órganos, va a depender de la situación basal del tracto respiratorio inferior (EPOC, otras enfermedades estructurales) y del deterioro inmunológico (macrófagos, neutrófilos y ciertos linfocitos T)<sup>15</sup>.

En los enfermos profundamente inmunodeprimidos con neutropenia prolongada y trasplante alogénico de médula ósea, *Aspergillus* se caracteriza por una invasión pulmonar tisular y vascular, seguida de trombosis, infartos hemorrágicos y necrosis, es decir una API de gran mortalidad<sup>5-7,15</sup>.

En los pacientes con EPOC la actividad ciliar está alterada y el epitelio dañado (debido al humo del tabaco y a episodios repetidos de infección), lo que facilita que la conidia alcance el pulmón y penetre en el bronquio. Además, los corticoides que estos pacientes reciben parecen jugar un papel importante en el desarrollo de la aspergilosis pulmonar<sup>3,16</sup>. Estos fármacos favorecen el crecimiento de *Aspergillus*, fundamentalmente de *A. fumigatus*. También disminuyen la actividad de los macrófagos alveolares, encargados de destruir las

conidias, y de los neutrófilos, que hacen lo propio con las hifas y bloquean la germinación de las esporas. Por otro lado, los corticoides suprimen a las células T-helper tipo 1 y la producción de sus citoquinas, a la vez que aumentan las de las células T-helper tipo 2, lo que disminuye la respuesta del huésped contra *Aspergillus*<sup>3,4,17-24</sup>. En un modelo experimental en animales, los casos tratados con corticoides morían más por la respuesta inflamatoria excesiva que se produce que por la invasión del hongo que acontece en los neutropénicos<sup>3, 23</sup>.

Algunos autores han investigado la asociación entre las dosis de esteroides y la probabilidad de desarrollo de API. Así, una dosis diaria de más de 20 mg de prednisona o una dosis acumulada superior a 700 mg se relacionan con un aumento de este proceso infeccioso<sup>3,25</sup>. Además, recientemente se ha sugerido que también los corticoides inhalados pueden ser un factor de riesgo<sup>26,27</sup>.

Como en los pacientes con EPOC el daño de los mecanismos defensivos se limita al pulmón, las lesiones que *Aspergillus* produce quedan normalmente confinadas a este órgano, produciendo formas crónicas sin invasión vascular<sup>14,23</sup>. Sin embargo, como se ha comentado antes, en la actualidad son cada vez más frecuentes las descripciones de API en pacientes con EPOC, sobre todo la EPOC en tratamiento con esteroides sistémicos<sup>3,14</sup>.

*Aspergillus* también coloniza con frecuencia quistes o cavidades previamente formados en el parénquima pulmonar, localizados sobre todo en los lóbulos superiores. Las esferas de hifas pueden proliferar sin invadir, alcanzar varios centímetros de diámetro, y ser visibles en la radiografía de tórax, configurando el denominado aspergiloma<sup>15,28,29</sup>.

Por último, sin necesidad de que haya ningún tipo previo de inmunodepresión, ciertos pacientes presentan hipersensibilidad al hongo, dando

lugar a la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Se suele presentar en enfermos con asma crónico de larga evolución o fibrosis quística<sup>30-32</sup>.

#### **1.1.4. Formas clínicas**

Los cuadros clínicos que *Aspergillus* spp. produce en el pulmón son los siguientes<sup>4,15</sup>:

1.1.4.1. Colonización.

1.1.4.2. Aspergilosis pulmonar crónica en sus diferentes formas:

- Aspergiloma.
- Aspergilosis pulmonar crónica cavitaria.
- Aspergilosis pulmonar con fibrosis crónica.
- Aspergilosis pulmonar crónica necrosante.
- Aspergilosis pulmonar invasora subaguda.

1.1.4.3. Aspergilosis pulmonar invasora.

1.1.4.4. Aspergilosis traqueobronquial.

1.1.4.5. Formas alérgicas de aspergilosis:

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).
- Asma grave con sensibilización a hongos no ABPA.

##### **1.1.4.1. Colonización**

La colonización se define por la presencia de un cultivo positivo para *Aspergillus* en una muestra obtenida de la vía aérea inferior, sin que existan manifestaciones clínicas ni radiológicas acompañantes<sup>33</sup>.

#### **1.1.4.2. Aspergilosis pulmonar crónica**

Aparece en pacientes de mediana edad, predominantemente hombres, con leve inmunosupresión o sin ella. Permanece sin dar síntomas durante muchos años y cuando lo hace se caracteriza por astenia, pérdida de peso, tos crónica productiva, disnea y hemoptisis leve. La fibrosis y el empiema son complicaciones poco habituales<sup>28</sup>.

#### **Aspergiloma**

El aspergiloma consiste en una bola compuesta por micelios, células inflamatorias, fibrina y moco, localizada en cavidades preformadas con inadecuado drenaje para eliminar la colonización por el hongo. Es la forma más frecuente de afección pulmonar por *Aspergillus*<sup>15,29</sup>. Se observa sobre todo en pacientes con cavidades  $\geq 2$  cm de diámetro y entre la 4ª y la 6ª década de la vida, en particular en varones. Aproximadamente el 10% de las lesiones cavitadas residuales pulmonares presentan evidencia radiológica de aspergiloma<sup>15,29</sup>.

El aspergiloma tiene, en general, una evolución favorable y permanece asintomático durante años. El diagnóstico es habitualmente clínico y radiológico sin precisar una biopsia pulmonar. Las manifestaciones clínicas del aspergiloma son variables y dependen de cada paciente. La forma de presentación más frecuente es la hemoptisis que suele ser progresiva y habitualmente severa (más de 150 ml al día), de tal manera que una considerable proporción de los pacientes fallecen como resultado de la hemorragia. En asociación con la hemoptisis, los pacientes presentan tos y aumento de las secreciones respiratorias. Cerca del 40% de los pacientes con aspergiloma están

sensibilizados a *Aspergillus* y presentan sibilancias, pérdida de peso y malestar general con o sin fiebre<sup>15,29</sup>.

En la radiología simple, típicamente, aparece una masa sólida redondeada, a veces móvil, de densidad agua dentro de una cavidad esférica u ovoidea y separada de la pared por un espacio aireado de diferente tamaño y forma, lo que es conocido como el signo del “anillo creciente”. El adelgazamiento pleural local es muy característico, varía desde milímetros a 2 centímetros, suele anteceder a la aparición del aspergiloma y es un indicio en pacientes con otras alteraciones pulmonares. La movilidad del aspergiloma dentro de la cavidad se demuestra en la TC (tomografía computerizada), tomando varios cortes cambiando de posición al paciente<sup>15,29</sup>.

Aparentes aspergilomas, cuya denominación más adecuada sería secuestro micótico pulmonar, se producen también en la recuperación de la neutropenia, pero en estos casos no hay cavidades pulmonares preexistentes.

Las decisiones terapéuticas en el aspergiloma van dirigidas a prevenir o tratar la hemoptisis<sup>15,29</sup>.

### **Otras aspergilosis crónicas**

Aquí se incluyen las siguientes formas: aspergilosis pulmonar crónica cavitaria, aspergilosis pulmonar con fibrosis crónica, aspergilosis pulmonar necrosante crónica y aspergilosis pulmonar invasora subaguda (APISA)<sup>28,34</sup>.

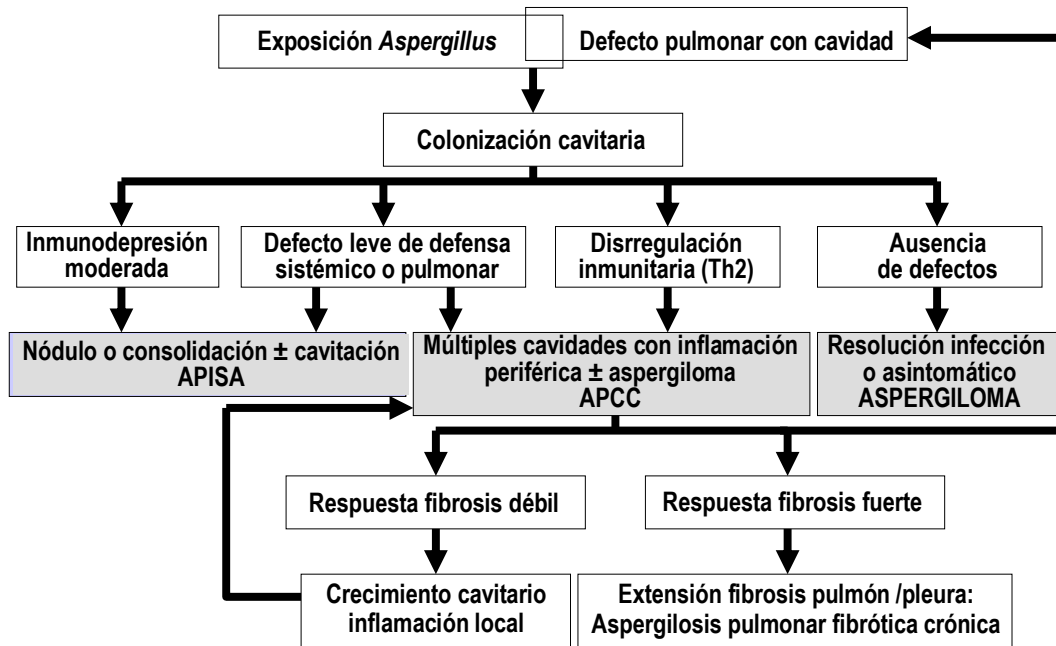
Son unos procesos pulmonares indolentes y destructivos, caracterizados por una invasión local del parénquima. Se suelen observar en pacientes con EPOC, tuberculosis inactiva, neumoconiosis, radioterapia, fibrosis quística, infartos pulmonares e incluso sarcoidosis. La progresión hacia cada una de estas formas crónicas podría tener que ver con la enfermedad de base del paciente y

con alteraciones en el surfactante. La distinción entre cada una de estas formas crónicas es difícil desde el punto de vista clínico y radiológico, y no está bien establecida. Algunos autores han descrito tres patrones radiológicos que pueden ayudar a distinguir estas formas crónicas<sup>28,34</sup>:

- 1 Formación y expansión de múltiples cavidades, algunas con bolas de hongos en su interior (**aspergilosis pulmonar crónica cavitaria**) (APCC).
- 2 Progresión a la fibrosis de la anterior forma (**aspergilosis pulmonar con fibrosis crónica**).
- 3 Progresivo agrandamiento de una cavidad de pared fina con lenta invasión pulmonar (**aspergilosis pulmonar crónica necrosante**).

En la figura 4 se representa un esquema clínico-patogénico de la aspergilosis crónica<sup>34</sup>.

Figura 4. Diagrama clínico-patogénico de la aspergilosis crónica



La aspergilosis pulmonar necrosante crónica (APNC), también considerada por algunos autores como aspergilosis pulmonar invasora subaguda, ha demostrado ser una entidad diferente, tanto clínica como radiológicamente, y es la forma crónica más frecuente, aunque su incidencia no se conoce con exactitud. Produce una destrucción lenta pero progresiva del parénquima pulmonar por invasión local del hongo, en pacientes con alteración pulmonar previa y con inmunosupresión de bajo grado, como es el uso prolongado de corticoides sistémicos. Secundariamente, da lugar a cavidades que pueden llegar a albergar en su seno un aspergiloma. A veces, diferenciar el aspergiloma de la APNC es difícil cuando asienta sobre lesiones tuberculosas previas, particularmente si no se dispone de radiografía de tórax anterior del paciente<sup>28,34</sup>.

La presentación clínica de la APNC suele ser con síntomas constitucionales (pérdida de peso, malestar general y astenia), tos productiva y hemoptisis que puede cursar de trivial a severa. La disnea, que es muy frecuente, es difícil diferenciarla de la situación basal del paciente por la enfermedad pulmonar de base. El hallazgo de bronquiectasias es común y pueden coexistir. Los dedos en palillo de tambor también aparecen como signo clínico<sup>28,34</sup>.

Todos los pacientes con aspergilosis pulmonar necrosante crónica tienen evidencia radiológica de lesión cavitada en el pulmón, habitualmente en uno o ambos lóbulos superiores. Inicialmente los infiltrados son áreas mal definidas de consolidación o pequeñas cavidades que progresan a cavidades bien definidas. Las cavidades pueden ser grandes o pequeñas y habitualmente contienen aspergiloma, detritus o líquido. Con el tiempo estas cavidades son múltiples y de paredes finas, en los casos en los que había cavidades preexistentes. La expansión de la cavidad y los infiltrados paracavitarios son característicos.

Algunos pacientes al presentar adelgazamiento de la pleura pueden desarrollar fístulas bronco-pleurales<sup>28,34</sup>.

El diagnóstico es difícil, suele retrasarse varios meses y requiere alta sospecha clínica. Para el diagnóstico de certeza hace falta la demostración histológica de invasión local, mientras que para el diagnóstico clínico basta con unas manifestaciones compatibles, cultivo positivo del hongo a partir de muestras estériles y exclusión de otros diagnósticos potenciales<sup>28,34</sup>.

El tratamiento de esta infección previene la destrucción progresiva del parénquima pulmonar. Su duración es prolongada, por lo que es preferible la administración oral a la parenteral. El seguimiento de la evolución de la enfermedad se basa en la disminución de los síntomas y en la estabilización o desaparición de los anticuerpos y de los hallazgos radiológicos<sup>28,34</sup>.

#### **1.1.4.3. Aspergilosis pulmonar invasora**

La API es una entidad bien conocida que afecta principalmente a pacientes hematológicos, sobre todo con neutropenia prolongada y con trasplante alogénico de médula ósea, y en menor medida de órgano sólido. En series de autopsias de los últimos 20 años se ha observado un aumento de su incidencia, que parece estar en relación con el aumento de fármacos inmunosupresores y de prescripción de esteroides<sup>4,7</sup>. Más recientemente se ha descrito la aparición de API en pacientes con EPOC, la mayoría de ellos, aunque no todos, en tratamiento crónico con esteroides<sup>3,16</sup>.

En los pacientes neutropénicos la API se manifiesta en forma de neumonía necrosante progresiva que, sin un tratamiento adecuado, puede diseminarse por vía hematológica a diversos lugares, entre ellos el sistema nervioso central, o por contigüidad a estructuras intratorácicas, incluidos los grandes vasos y el corazón.

Por esto, el diagnóstico y el inicio de un tratamiento agresivo precoces son fundamentales<sup>4,35</sup>.

En los pacientes con EPOC la API no tiene manifestaciones específicas. Son comunes múltiples episodios de broncoespasmo que ocurren tras la mejoría inicial de los síntomas respiratorios. La fiebre sólo está presente en el 38,5% de los pacientes, a diferencia de lo que sucede en los pacientes hematológicos que es el síntoma principal y más frecuente, 87% de los casos. Quizás esta menor tasa de fiebre esté en relación con el enmascaramiento que producen las altas dosis de esteroides que reciben los pacientes con EPOC. El dolor pleurítico y la hemoptisis tampoco son frecuentes, al contrario que en los pacientes hematológicos. Dentro de las pruebas de laboratorio destaca la leucocitosis. La trombopenia aparece en fases tardías de la enfermedad.

En pacientes con EPOC severo corticodependientes la exacerbación de la disnea y el deterioro de la clase funcional, pese al uso de antibióticos de amplio espectro y de corticoides a dosis altas, es altamente sugestivo de API, especialmente cuando aparece un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax y/o *Aspergillus* en el esputo.

En el caso de alta probabilidad de API, una prueba diagnóstica de certeza debe realizarse para confirmarla y considerar iniciar el tratamiento por su gran mortalidad, que supera a la de los pacientes hematológicos y se aproxima al 100%. Por esto, un diagnóstico precoz es esencial para mejorar el pronóstico. Sin embargo, los procedimientos diagnósticos invasores, a veces necesarios, no siempre es posible realizarlos en los pacientes con EPOC evolucionada por su mala condición funcional<sup>3</sup>.

#### **1.1.4.4. Traqueobronquitis aspergilar**

Los pacientes con trasplante de pulmón y de pulmón-corazón tienen alto riesgo para el desarrollo de aspergilosis invasora en el punto de anastomosis, entre la tráquea del donante y la del receptor, o en el punto de unión de los bronquios principales. Este cuadro clínico también se ha descrito en pacientes con trasplante alogénico de células hematopoyéticas, linfoma, leucemia o SIDA.

El espectro clínico de esta afectación abarca desde la colonización simple hasta la traqueobronquitis ulcerativa, que se manifiesta como placas, nódulos o áreas de ulceración y necrosis endobronquiales. Entre estas dos afecciones se encuentran otras formas, entre las que destacan la traqueobronquitis invasora y la traqueobronquitis pseudomembranosa con necrosis, descamación del epitelio y formación de una pseudomembrana resultante de fragmentos necróticos y de hifas.

Esta forma de aspergilosis broncopulmonar no se asocia con infiltrados pulmonares, por lo que para el diagnóstico precoz es necesario la visión endoscópica. La TC informa sobre la progresión en el árbol bronquial<sup>36-38</sup>.

#### **1.1.4.5. Formas alérgicas de aspergilosis**

##### **Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

La ABPA es una afección pulmonar caracterizada por una hipersensibilidad al hongo *Aspergillus* que se asocia con la destrucción inflamatoria de la vía aérea. Afecta a pacientes con asma crónica de larga evolución o con fibrosis quística. Se estima que el 7%-14% de los pacientes con asma crónica y el 6% de los pacientes con fibrosis quística cumplen criterios clínicos de ABPA<sup>30-32</sup>.

*A. fumigatus* actúa como alérgeno respiratorio y causa la inmensa mayoría de casos de ABPA (excepcionalmente puede estar causado por otros hongos como *Fusarium*). La ABPA puede considerarse uno de los extremos de las diversas manifestaciones de alergia a hongos que incluyen el asma típica con alergia a hongos, el asma grave con sensibilización fúngica (*Severe Asthma with Fungal Sensitizations*, [SAFS]) y la propia ABPA, según propuesta de Denning et al<sup>32</sup>.

Para la definición de ABPA existen siete criterios diagnósticos primarios:

- Obstrucción episódica bronquial (asma).
- Eosinofilia periférica.
- Respuesta inmediata al antígeno aspergilar.
- Anticuerpos, precipitinas, al antígeno aspergilar.
- Concentración elevada en suero de IgE.
- Historia de infiltrados pulmonares permanentes o transitorios.
- Bronquiectasias centrales.

Como criterios secundarios se incluyen: detección repetida de *Aspergillus* en cultivo de esputo, historia de expectoración de tapones mucosos marrones o “*flecks*”, elevación de la IgE específica para *Aspergillus* y reacción de Arthus (reacción cutánea tardía) al antígeno aspergilar<sup>32</sup>.

Dentro de la ABPA se reconocen varios estadios clínicos evolutivos:

- Asma agudo que responde a corticoides.
- Asma corticodependiente.
- Pulmón en panal.

El tratamiento de base de la ABPA son los corticoides, a los que deben asociarse antifúngicos<sup>30-32</sup>.

### **Asma grave con sensibilización a hongos no ABPA**

Son aquellos pacientes con asma grave persistente o intermitente grave con evidencia de hipersensibilidad fúngica (definida por las pruebas alérgicas positivas e IgE específica elevada) y que no cumplen los criterios anteriormente descritos para ABPA<sup>30-32</sup>.

El 30% - 70% de los pacientes con asma grave tienen hipersensibilidad a hongos. El empleo del tratamiento antifúngico en estos casos requiere estudios aleatorizados adecuadamente diseñados para conocer su potencial utilidad clínica<sup>30-32</sup>.

## **1.1.5. Diagnóstico**

### **1.1.5.1. Métodos microbiológicos**

#### **Cultivo**

*Aspergillus* spp. crece bien en medios de cultivo estándar y puede ser identificado en la mayoría de los laboratorios. Sin embargo, *Aspergillus* spp. crece mejor en medios específicos para hongos como agar-dextrosa de Sabouraud, agar-infusión de cerebro-corazón, agar-moho inhibidor, agar-Sabhi y agar-infusión de cerebro-corazón con antibióticos de 25°C a 37° C. *A. fumigatus* tarda en crecer entre 1 – 6 días y presenta formas granulares con un sombreado verdoso o verde grisáceo. *A. niger* tiene al principio un fondo amarillento, para posteriormente cambiar a un color oscuro<sup>39</sup>.

La confirmación por el cultivo es importante para diferenciar *Aspergillus* de otras especies de hongos filamentosos, como *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp<sup>39</sup>.

Los cultivos de sangre tienen una utilidad limitada, ya que los resultados son habitualmente negativos, incluso en la infección diseminada<sup>2</sup>.

El cultivo de muestras obtenidas mediante lavado broncoalveolar, punción aspiración con aguja fina transtorácica o biopsia mediante toracoscopia son procedimientos estándares para establecer el diagnóstico de API<sup>1</sup>. La sensibilidad del cultivo del líquido obtenido por lavado broncoalveolar para el diagnóstico de lesiones pulmonares focales es sólo del 50%<sup>2</sup>.

Los resultados del cultivo pueden ser falsamente negativos en pacientes que están recibiendo tratamiento antifúngico y en los casos en que la muestra no se obtenga de la zona afectada<sup>2</sup>. La negatividad del cultivo también puede estar en relación con la baja sensibilidad del método diagnóstico, la presencia sólo de unos pocos *Aspergillus* y sobre todo de las formas no germinadas del hongo, o por la tendencia del hongo a invadir vasos e inducir infartos pulmonares<sup>2</sup>. Por ello, la falta de un cultivo positivo no excluye el diagnóstico de API, de hecho, la obtención de muestras mediante procedimientos invasores es impracticable en aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica, hipoxia severa, plaquetopenia o alteraciones graves en la coagulación, circunstancias que se pueden dar en un gran número de pacientes, en los cuales se deben utilizar otros marcadores de infección<sup>2</sup>.

Cuando el cultivo es positivo hay que tener en cuenta que la colonización por *Aspergillus* es frecuente en algunos tipos de pacientes, como los que tienen una EPOC. Sin embargo, la presencia de *Aspergillus* en el esputo de estos pacientes no debe ser trivializada, especialmente en casos de neumonía

resistente a antibióticos<sup>3</sup>. Para obviar este inconveniente, sería deseable realizar estudios que evalúen la verdadera incidencia de la colonización por *Aspergillus* en la población general.

### **Examen directo**

En el examen micológico directo, las muestras de secreciones y tejidos obtenidas mediante lavado broncoalveolar, punción aspiración con aguja fina transtorácica o biopsia, revelarán la forma característica de hifas de 5 a 10 µm de diámetro que se ramifican de forma regular y por dicotomía en ángulos de 45° y con paredes opuestas paralelas<sup>2,39</sup>.

### **Procedimientos moleculares**

La determinación sérica del antígeno galactomanano de *Apergillus* spp. mediante enzimoimmunoanálisis (EIA), habitualmente dos a la semana, contribuye también al diagnóstico de pacientes con cultivo negativo. Esta determinación sólo está estandarizada en pacientes con leucemia y con trasplante de médula ósea y el punto de corte se ha fijado en 1 ng/mL. La sensibilidad y especificidad es variable pero en términos generales ronda el 71% y el 89%, respectivamente. La discordancia parece radicar en el número de tests realizados a la semana, la definición utilizada para la API y el punto de corte utilizado en la prueba<sup>40-42</sup>. Uno de los grandes valores del galactomanano es que precede a la fiebre, los cambios radiológicos, tanto de la radiografía convencional como de la TC, y a los primeros cultivos positivos, con una media de 3, 5, 8, 6 y 9 días respectivamente, lo cual permite anticipar el tratamiento<sup>40-42</sup>.

La valoración seriada de dicho antígeno facilita, además, la monitorización del tratamiento, pero sólo desde el punto de vista de la investigación, ya que la

duración del tratamiento no debe ser valorada sólo por la normalización de la antigenemia, sino por la resolución clínica y radiológica<sup>40-42</sup>.

Los principales inconvenientes del galactomanano son<sup>3</sup>:

- Disminución de la sensibilidad en pacientes tratados con antifúngicos activos frente a *Aspergillus*.
- Falsos positivos en pacientes que estaban recibiendo antibióticos como piperacilina-tazobactam o amoxicilina-clavulánico, o infusiones con gluconato.
- Reacciones cruzadas con otros hongos que también poseen este antígeno en su pared como *Histoplasma capsulatum*, algunas bacterias, alimentos, y ciclofosfamida.
- Falta de extrapolación a otras comorbilidades como la EPOC.

A pesar de estas limitaciones, la positividad del galactomanano en suero junto a imágenes radiológicas compatibles en un paciente de alto riesgo, permite diagnosticar con alta probabilidad una API sin necesidad de realizar procedimientos invasores.

La determinación del galactamanano en el lavado broncoalveolar parece tener una mayor sensibilidad<sup>43</sup>.

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de  $\beta$ -D-glucano está en fase de estudio, aunque parece prometedora. Entre sus ventajas destacan<sup>44</sup>:

- Rapidez
- Bajo coste
- Determinación de especie
- Detección de determinantes genéticos de resistencia

Sus inconvenientes son los siguientes:

- Dificultad para distinguir colonización de infección
- Riesgo de contaminación de ADN de hongos

## **Serología**

Finalmente, como la producción de anticuerpos está disminuida en los pacientes que toman esteroides de forma prolongada, la determinación de los mismos pierde sensibilidad bajo estas condiciones. Lo mismo sucede en la API por el curso tan rápido que tiene. En contraste, esta técnica es muy útil en pacientes con aspergilosis pulmonar crónica. En éstos, la presencia de anticuerpos contra *Aspergillus* y particularmente la seroconversión en un contexto clínico adecuado con o sin presencia de *Aspergillus* en el esputo, puede contribuir al diagnóstico<sup>3</sup>.

### **1.1.5.2. Técnicas de imagen**

La radiología simple del tórax puede ser normal en estadios tempranos de la API. Cuando es patológica, puede presentar varios patrones, siendo el más frecuente la existencia de infiltrados pulmonares parcheados bilaterales o las lesiones nodulares con o sin cavitación, uni o bilaterales<sup>3</sup>.

Estos hallazgos pueden objetivarse precozmente en la tomografía computerizada torácica de alta resolución (TCAR). El primer hallazgo de la TCAR suele ser un infiltrado parcheado bilateral, o uno o más nódulos pulmonares pequeños sin una localización característica, que corresponden a tejido pulmonar infectado e infartado. A medida que el nódulo aumenta de tamaño, el denso núcleo central de tejido infartado se rodea de edema o hemorragia formando un reborde brumoso debido a la menor atenuación, lo que se denomina “*signo del*

*halo*". Éste reborde desaparece en unos días a medida que aumenta de tamaño el núcleo denso. Cuando en el paciente hematológico recupera la función de la médula ósea, el núcleo central infartado se cavita formando un espacio aéreo, lo que da origen al "*signo de la media luna*". El hallazgo en la TCAR del signo del halo y del signo de la media luna ha facilitado el diagnóstico de API en los pacientes con neoplasias hematológicas. Sin embargo, estos signos tan característicos no son diagnósticos, ya que otros hongos filamentosos angioinvasores y algunas bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Nocardia* spp. pueden producirlos. Además, no se conocen datos sobre la aparición de estos hallazgos en otro tipo de pacientes inmunodeprimidos<sup>4,45</sup>.

Por otro lado, los signos del halo y de la media luna no suelen objetivarse en los pacientes con EPOC, en los que se han descrito varios signos radiológicos asociados a la API como infiltrados, nódulos y cavidades, todos ellos inespecíficos. La TCAR, a pesar de ser la técnica más sensible, no ha demostrado una mejora del pronóstico de los pacientes con API<sup>3</sup>.

Así mismo, la aparición de un neumotórax espontáneo en los pacientes neutropénicos es altamente sugerente de API o mucormicosis pulmonar.

### **1.1.5.3. Fibrobroncoscopia**

Cuando no es posible la obtención de un esputo, el material para cultivo puede extraerse mediante lavado broncoalveolar, lavado bronquial o aspirado a través de fibrobroncoscopia. La positividad de esta técnica oscila entre el 46% y el 77%, correspondiendo los resultados más bajos a aquellos pacientes que reciben tratamiento antifúngico. La broncoscopia permite, además, la visualización de la vía aérea y la toma de muestras directas en el caso de observar alguna lesión. El lavado broncoalveolar es más frecuentemente positivo

en casos de neumonía prolongada y lesiones pulmonares extensas, y en las formas de API con invasión de la vía aérea más que cuando invade los vasos sanguíneos<sup>3</sup>. El examen citológico se positiviza con más frecuencia que el cultivo. Cuando el lavado broncoalveolar es positivo es altamente sospechoso de enfermedad activa, pero es difícil diferenciar la colonización de la infección<sup>3</sup>.

### **1.1.5.3. Biopsia pulmonar**

La confirmación definitiva de la infección requiere la biopsia, bien a través de fibrobroncoscopia, punción percutánea o toracotomía. Pero al margen de su utilidad hay que tener en cuenta que es difícil realizarla en pacientes con EPOC debido a la mala clase funcional, y por tanto sólo se debe realizar cuando el paciente no responde a tratamiento antifúngico adecuado<sup>3</sup>.

## **1.1.6. Tratamiento**

### **1.1.6.1. Aspergilosis pulmonar invasora**

A partir del estudio de Herbrecht et al. que demostró una superioridad significativa en los resultados y en la supervivencia de voriconazol sobre anfotericina B en la aspergilosis invasora en pacientes inmunodeprimidos, este azol es considerado en la actualidad el tratamiento de elección de las infecciones por *Aspergillus* (A-I)<sup>3,46</sup>. Además, la posibilidad de administración intravenosa y oral permite hacer terapia secuencial, muy apropiada para tratamientos prolongados<sup>47</sup>. Las alternativas a voriconazol son anfotericina B deoxicolato o en forma liposomal, las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) y otros azoles como itraconazol y posaconazol (B-II)<sup>2</sup>.

La duración del tratamiento no está bien establecida y depende de la extensión de la lesión, la respuesta inicial al mismo y las enfermedades de base y situación inmunológica del paciente. Se recomienda un tratamiento entre 6 y 12 semanas, y en los pacientes inmunodeprimidos se debe continuar mientras dure la inmunosupresión (A-III) y hasta que se resuelvan las lesiones<sup>2</sup>.

La monitorización del tratamiento incluye la evaluación clínica de signos y síntomas, y pruebas de imagen seriadas, fundamentalmente la TC. La frecuencia de este procedimiento no puede ser definido y debe ser individualizado para cada paciente, en función de la evolución de los infiltrados. Los infiltrados pulmonares aumentan los primeros 7-10 días de inicio de tratamiento, sobre todo en los pacientes con recuperación inmunológica. El uso del galactomanano como monitorización del tratamiento está aún en fase de investigación, de hecho, la normalización del mismo no es criterio para suspender el tratamiento antifúngico (B-III)<sup>2</sup>.

Además, debe resolverse la inmunodepresión de los pacientes, disminuyendo la dosis de esteroides (A-III) o administrando un factor estimulador de colonias en los pacientes neutropénicos (B-III)<sup>2</sup>.

El tratamiento quirúrgico queda reservado a aquellos pacientes que presenten lesiones contiguas a grandes vasos o pericardio, que causen hemoptisis de un único foco y que afecten al espacio pleural o a las costillas (B-II)<sup>2</sup>. Otra indicación relativa es la lesión única previo a un tratamiento intensivo de quimioterapia o a un trasplante alogénico de médula ósea (B-II)<sup>2</sup>. La hemoptisis en el curso de la API puede ocurrir tanto durante la pancitopenia como en la recuperación de la misma y un tratamiento agresivo de la aspergilosis puede prevenir esta complicación<sup>48,49</sup>.

### **1.1.6.2. Traqueobronquitis aspergilar**

Disminuir la inmunosupresión, cuando es posible, es importante en el tratamiento de esta entidad. Voriconazol es también el tratamiento de elección en la aspergilosis traqueobronquial (B-II). Itraconazol y anfotericina B (sistémica e inhalada) también han demostrado su utilidad<sup>2</sup>.

La anfotericina B inhalada se ha utilizado en la profilaxis de la API en pacientes con trasplante de pulmón<sup>2</sup>.

### **1.1.6.3. Aspergiloma**

Las decisiones terapéuticas en el aspergiloma van dirigidas a prevenir o tratar la hemoptisis<sup>2</sup>.

La cirugía es el tratamiento definitivo para el aspergiloma, pero es un procedimiento que en pocas ocasiones puede llevarse a cabo porque la técnica es complicada debido a la alta vascularización, la adhesión a la pleura y la dificultad propia de la misma. Las complicaciones postoperatorias incluyen hemorragia, fístulas broncopleurales y la infección por *Aspergillus* del espacio pleural. Además, a la morbimortalidad de la cirugía, en sí misma, contribuye al hecho de que estos pacientes presentan una peor función pulmonar de base. Los mejores candidatos para la cirugía son aquellos con un único aspergiloma<sup>2</sup>.

En los pacientes con hemoptisis no subsidiarios de cirugía, la embolización de la arteria de sangrado mediante radiología intervencionista es la técnica de elección, aunque en la mayoría de los casos la circulación colateral existente aumenta el riesgo de recidiva de la hemoptisis<sup>2</sup>.

La instilación endobronquial o transtorácica de agentes antifúngicos, especialmente la anfotericina B, se ha utilizado con éxito, pero es difícil esta

técnica en pacientes con compromiso de la función pulmonar. Los efectos secundarios de este procedimiento son el neumotórax, la hemoptisis y la diseminación pleural<sup>2</sup>.

El tratamiento médico tiene una utilidad limitada en el aspergiloma, aunque debe emplearse en los casos en los que no se pueda realizar una técnica invasora y el paciente presente síntomas. En este caso son de elección itraconazol y voriconazol que producen beneficios clínicos y radiológicos limitados<sup>2,50-52</sup>.

#### **1.1.6.4. Aspergilosis pulmonar crónica**

El tratamiento de esta infección previene la destrucción progresiva del parénquima pulmonar y por ende el deterioro de su función. Es prolongado, por lo que es preferible la vía oral a la parenteral. El voriconazol es el antifúngico de elección debido a su eficacia y seguridad, la posibilidad de administración oral y la potencial gravedad de la enfermedad. Itraconazol también ha sido ampliamente utilizado, pero su errática biodisponibilidad oral, frecuente intolerancia digestiva, numerosas interacciones medicamentosas y efecto inotrópico negativo limitan su uso<sup>2,53,54</sup>.

Para el seguimiento de la evolución de la enfermedad, una vez instaurado el tratamiento, se debe valorar la disminución de los síntomas y estabilización o desaparición de los anticuerpos y de los hallazgos radiológicos<sup>2</sup>.

La cirugía se reserva para casos muy seleccionados que no responden al tratamiento médico y tienen buena reserva funcional respiratoria y lesiones localizadas<sup>2</sup>.

### **1.1.6.5. Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

El tratamiento de base de la aspergilosis broncopulmonar alérgica son los corticoides por vía sistémica, con el objetivo de controlar la respuesta inmunológica exagerada contra los antígenos de *Aspergillus* y su respuesta inflamatoria secundaria, ya que los inhalados no lo consiguen<sup>2</sup>.

Sin embargo, los glucocorticoides no previenen completamente las exacerbaciones y en ocasiones no evitan el deterioro progresivo de las pruebas funcionales respiratorias<sup>8</sup>. Además, los corticoides de forma prolongada producen efectos secundarios importantes, como alteraciones metabólicas y en el sistema inmune. Por eso, se han intentado otras opciones terapéuticas como itraconazol o voriconazol para erradicar *Aspergillus* de la vía aérea y así disminuir el estímulo antigénico que produce la inflamación bronquial<sup>2,55,56</sup>.

Itraconazol, además de su acción antifúngica, también tiene un efecto antiinflamatorio que permite reducir los requerimientos de glucocorticoides, controlar la respuesta inmunológica inflamatoria y disminuir las exacerbaciones de la enfermedad (200mg/12 horas 4 meses ó 200 mg/24 horas 8 meses)<sup>8</sup>.

Es posible que el voriconazol sea la mejor opción en el tratamiento empírico de esta entidad, pero quedan pendientes estudios que puedan demostrarlo.

## **1.2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE ASPERGILOSIS PULMONAR INVASORA**

### **1.2.1. Criterios diagnósticos de API de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* en pacientes con cáncer o trasplantados**

El diagnóstico de API en pacientes con cáncer o con trasplante de médula ósea, según la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group* y *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group*, se basa en criterios microbiológicos, clínicos y una serie de factores del huésped<sup>33</sup>:

#### **1.2.1.1. Criterios microbiológicos**

- Demostración histopatológica de la infección (daño tisular y visualización del hongo).
- Crecimiento del hongo en la muestra de tejido normalmente estéril.
- Galactomanano en plasma o lavado broncoalveolar.

#### **1.2.1.2. Criterios clínicos de enfermedad del tracto respiratorio inferior**

- Cualquiera de las siguientes imágenes nuevas en la TC de tórax:
  1. Infiltrado con el signo del halo.
  2. Infiltrado con el signo del aire creciente o de la media luna.
  3. Cavitad sin consolidación.
- Cualquiera de los siguientes signos o síntomas:
  1. Tos.
  2. Dolor torácico.

3. Disnea.
4. Hemoptisis.
5. Roce pleural.
6. Derrame pleural.

### **1.2.1.3. Factores del huésped**

- Neutropenia reciente ( $< 500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> durante  $> 10$  días) relacionada temporalmente con el inicio de la infección fúngica.
- Trasplante alogénico de médula ósea.
- Corticoterapia prolongada.
- Tratamiento con inmunosupresores de linfocitos T (ciclosporina, anti-TNF, anticuerpos monoclonales específicos o análogos de los nucleósidos) en los últimos 90 días.
- Inmunodeficiencia inherente grave (enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada grave).

### **1.2.2. Clasificación de API de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* en pacientes con cáncer o trasplantados**

Esta misma organización clasifica la posibilidad de API, según la presencia de algunos de los anteriores datos en (Tabla 1.1):

- Probada.
- Probable.
- Posible.

**Tabla 1.1. Clasificación de la API**

<b>Infección</b>	<b>Factores del huésped</b>	<b>Características clínicas</b>	<b>Microbiología</b>
<b>Probada</b>	+	+	+ <sup>1</sup>
<b>Probable</b>	+	+	+
<b>Posible</b>	+	+ <sup>2</sup>	-
	-	+	+
	+	-	+

<sup>1</sup>Tejido

<sup>2</sup>Signo del halo

### 1.2.3. Clasificación de API en pacientes con EPOC

La definición de API en el paciente inmunodeprimido como probada, probable y posible, no es aplicable en la actualidad al que tiene una enfermedad pulmonar estructural y particularmente en el paciente con EPOC<sup>3</sup>. Además, como se ha comentado anteriormente, a estos enfermos tampoco son extrapolables los procedimientos diagnósticos más utilizados en el diagnóstico de API en el paciente inmunodeprimido (signo del halo en la TC de tórax y determinación de galactomanano y PCR de  $\beta$ -D-glucano)<sup>3,57</sup>.

Por otro lado, el diagnóstico de API se complica aún más en el paciente con EPOC, debido a que sus manifestaciones clínicas son inespecíficas. La disnea, la tos, el dolor torácico y la hemoptisis son los síntomas y signos más frecuentes. Desde el punto de vista radiológico los signos más habituales son los infiltrados y la cavitación, e infrecuente el signo del halo. De esta forma, la neumonía sin respuesta al tratamiento antimicrobiano es considerada en la actualidad el dato principal de API en un paciente con EPOC exacerbado<sup>3</sup>.

El aislamiento de *Aspergillus* bajo esta situación clínica no debe ser trivializado, sobre todo si el paciente ha recibido tratamiento con esteroides y, así mismo, la falta de aislamiento de *Aspergillus* no debe descartar API.

En cuanto al diagnóstico serológico, la determinación sérica de galactomanano que tiene una gran sensibilidad en el diagnóstico de API en el paciente hematológico y se anticipa en varios días a las manifestaciones clínicas y radiológicas y al resultado de los cultivos, no está estandarizada en los pacientes con EPOC. Sin embargo, un reciente trabajo ha puesto en evidencia la utilidad diagnóstica de la determinación del galactomanano en el lavado broncoalveolar (LBA) en pacientes críticos no hematológicos con API probada (n= 26/110), donde ha alcanzado una sensibilidad del 88% y una especificidad del 87%. Así mismo, se ha mostrado significativamente mejor que el galactomanano en suero ( $p < 0,0005$ ) y el cultivo y el examen directo del LBA ( $p = 0,003$ )<sup>43</sup>.

En el paciente con EPOC como su estado inmunológico es relativamente normal, *Aspergillus* genera una gran cantidad de anticuerpos cuya determinación es útil para el diagnóstico, particularmente la seroconversión si existe una clínica compatible. Su principal utilidad asienta en las formas crónicas de aspergilosis. Una limitación es el uso de corticoides que reduce la formación de estos anticuerpos<sup>3</sup>.

Las manifestaciones radiológicas características de API en el paciente neutropénico (signo del halo y de luna creciente), consideradas casi patognomónicas, son poco frecuentes en el paciente con EPOC<sup>3</sup>.

Ante esta situación Bulpa ha propuesto una definición de API en pacientes con EPOC basada en la información publicada hasta ese momento<sup>3</sup>:

## **1. API probada**

Examen histopatológico o citopatológico de una muestra obtenida mediante aspiración con aguja o biopsia de cualquier lesión pulmonar existente, con un tiempo de evolución menor de 3 meses, que demuestren hifas de *Aspergillus* y evidencia de lesión pulmonar, que se acompañe de uno de los siguientes:

- a. Cultivo positivo para *Aspergillus* de cualquier muestra del árbol respiratorio inferior.
- b. Determinación positiva en suero de anticuerpos o antígenos, incluidas precipitinas, para *A. fumigatus*.
- c. Confirmación de que las hifas observadas son de *Aspergillus*, mediante examen directo, métodos inmunológicos y/o cultivo.

## **2. API probable**

Se define como la probada, pero sin confirmación de que *Aspergillus* sea responsable (puntos a, b y c no están presentes o no se han determinado), o paciente con EPOC, habitualmente tratado con corticoides y en estadio severo, según la GOLD (estadio III o IV), con exacerbación reciente de la disnea y/o broncoespasmo, resistente a tratamiento adecuado, incluyendo antibióticos, e imagen radiológica compatible por radiografía o TC (lesión/es pulmonar que no responde a antibioterapia apropiada, definida como aquella con duración adecuada y espectro y actividad en base a cultivo de esputo), con una evolución menor de 3 meses y una de las siguientes:

- a. Cultivo positivo y/o microscopía para *Aspergillus* de muestra de vía aérea inferior.

- b. Determinación positiva en suero para anticuerpos, incluidas precipitinas, para *Aspergillus*.
- c. Dos determinaciones consecutivas de galactomanano positivas.

### 3. **API posible**

Paciente con EPOC, habitualmente tratado con esteroides y definido como severo según la GOLD (estadio III o IV), con exacerbación reciente de la disnea y/o broncoespasmo resistente a tratamiento adecuado, incluyendo antibióticos, e imagen radiológica compatible por radiografía o TC (lesión/es pulmonar que no responde a antibioterapia apropiada, definida como aquella con duración adecuada y espectro y actividad en base a cultivo de esputo), con una evolución menor de 3 meses pero sin cultivo positivo o microscopia para *Aspergillus* de muestra de vía aérea inferior o sin serología positiva.

### 4. **Colonización**

Paciente con EPOC con cultivo positivo de muestra obtenida del tracto respiratorio inferior, sin aumento de la disnea, broncoespasmo, ni nuevo infiltrado pulmonar.

## **HIPÓTESIS**

## 2. HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedad pulmonar estructural hospitalizados en varias ocasiones y tratados con corticoides de forma prolongada y antimicrobianos, en los que se aísla *Aspergillus* en secreciones respiratorias, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad invasora que la población normal.

## **OBJETIVOS**

### 3. OBJETIVOS

- Describir las características de los pacientes con aislamiento de *Aspergillus* en secreciones respiratorias.
- Clasificar cada uno de los pacientes de acuerdo con las siguientes categorías diagnósticas:
  - Colonización.
  - Infección no invasora.
  - Infección invasora.
- Conocer los factores asociados al desarrollo de Aspergilosis Pulmonar Invasora.
- Determinar la mortalidad.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO Y AMBITO DEL ESTUDIO**

### **4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

### **4.3. RECOGIDA DE DATOS**

### **4.4. ACLARACIONES AL CUESTIONARIO**

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un estudio retrospectivo en el Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

### **4.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **4.2.1. Periodo de estudio**

Dos años: de junio de 2004 a mayo de 2006.

#### **4.2.2. Criterios de inclusión**

Historias clínicas de pacientes con cultivo de secreciones respiratorias positivo para *Aspergillus* spp.

#### **4.2.3 Criterios de exclusión**

- Edad < 15 años, por pertenecer al servicio de pediatría.
- Falta del 25% de los datos del cuestionario de recogida de datos.

### **4.3. RECOGIDA DE DATOS**

Los datos se han recogido mediante un cuestionario / protocolo único (Anexo) que analizaba:

#### **Variables**

- Edad.
- Sexo.

- Índice de comorbilidad de Charlson (ICh) (ver aclaraciones al cuestionario).
- Índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad (ICh-e).
- Clase funcional (ver aclaraciones al cuestionario).
- Antecedentes de enfermedad pulmonar estructural.
  - Enfisema.
  - Bronquitis crónica.
  - Fibrosis.
  - Cavidad.
  - Bronquiectasias.
  - Oxígeno domiciliario.
  - *Cor pulmonale*.
- Inmunodepresión.
  - Tratamiento con corticoides (inhalados o sistémicos) calculando la dosis media diaria de prednisona en mg/día.
  - Diabetes.
  - Alcohol.
  - Tratamiento quimioterápico oncológico o inmunosupresor.
  - Enfermedad granulomatosa crónica.
  - Inmunodeficiencia común variable.
  - Hemopatía.
  - Tumor sólido activo.
  - Trasplante.
  - Neutropenia ( $< 1000$  PMN /  $\text{mm}^3$ ).
- Cirugía otorrinolaringológica previa.

- Ingresos en el año previo.
- Tratamientos previos recibidos a la recogida de la muestra (antibióticos y antifúngicos).
- Ingreso en la unidad de cuidados intensivos.
- Necesidad de intubación.
- Necesidad de ventilación mecánica.
- Existencia de accesos venosos (central o periférico).
- Características del cuadro clínico.
  - Fiebre.
  - Reagudización de la enfermedad pulmonar crónica.
  - Broncoespasmo.
  - Hemoptisis.
  - Dolor pleurítico.
  - Epistaxis.
  - Deterioro de la clase funcional.
- Recuento de leucocitos.
- Resultados de las técnicas de imagen.
  - Radiografía de tórax.
  - TC de tórax.
- Resultado de la fibrobroncoscopia.
- Sospecha clínica de la infección.
- Número de cultivos de esputos previos al diagnóstico.
- Tipo de muestra recogida del paciente.
  - Esputo.
  - Esputo inducido.

- Broncoaspirado.
- Lavado broncoalveolar.
- Biopsia.
- Hemocultivos.
- Galactomanano.
- Área de procedencia de la muestra.
  - Urgencias.
  - Hospitalización.
  - Atención primaria.
- Servicio de procedencia de la muestra.
- Resultado registrado en la historia clínica.
- Cultivo de control.
- Especie de *Aspergillus* aislada.
- Aislamiento de *Candida* spp.
- Diagnóstico definitivo del médico encargado de cada caso.
- Diagnóstico retrospectivo (realizado por los revisores de las historias clínicas tras aplicar los criterios de Ascioğlu et al<sup>33</sup> - ver aclaraciones al cuestionario -.).
  - Colonización.
  - Aspergilosis posible.
  - Aspergilosis probable.
  - Aspergilosis probada.
- Grado de fiabilidad del diagnóstico retrospectivo aplicando los criterios de Ascioğlu.
- Tipo de tratamiento realizado.

- Idoneidad del tratamiento.
- Causa de la falta de idoneidad (para valorar el tratamiento se han seguido los criterios de Gavaldá y cols<sup>58</sup>).
- Evolución posterior.
  - Necesidad de intubación.
  - Necesidad de ventilación mecánica.
  - Necesidad de cirugía durante el ingreso.
  - Número de ingresos en los seis meses siguientes tras el diagnóstico.
  - Número de ingresos en UCI en los seis meses siguientes tras el diagnóstico.
  - Curación o no.
- Intervalo (días) entre el primer cultivo y el diagnóstico.
- Días de estancia previa al diagnóstico.
- Duración del ingreso.
- Número de días totales de estancia hospitalaria en los seis meses posteriores al diagnóstico.
- Duración de los diferentes tratamientos prescritos.
- Mortalidad.
- Causa de la muerte.

## **4.4. ACLARACIONES AL CUESTIONARIO**

### **4.4.1. Índice de comorbilidad de Charlson<sup>59</sup>**

El índice de comorbilidad de Charlson predice la mortalidad en seguimientos cortos (Tabla 4.1.) y se clasifica en:

- Ausencia de comorbilidad: índice 0 (12% mortalidad/año).
- Comorbilidad baja: índice  $\leq 2$  (26% mortalidad/año).
- Comorbilidad alta: índice  $\geq 3$  (56% mortalidad/año).

Para seguimientos prolongados (>5 años), la predicción de la mortalidad debe corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años<sup>60</sup>.

#### Tabla 4.1. Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardiaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total ) =

#### **4.4.2. Clase funcional**

La clase funcional se ha recogido en cuatro categorías basadas en la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), que agrupa a los pacientes en:

- Clase I. Sin limitación: la actividad física habitual no causa fatiga, disnea o palpitaciones inapropiadas.
- Clase II. Limitación leve de la actividad física: asintomático en reposo, pero la actividad física ordinaria causa fatiga, disnea o palpitaciones.
- Clase III. Limitación marcada de la actividad física: asintomático en reposo, pero los esfuerzos inferiores a los de la actividad física habitual provocan síntomas.
- Clase IV. Incapacidad para llevar a cabo cualquier tipo de actividad sin molestias; los síntomas de insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con la actividad física de cualquier grado de intensidad.

#### **4.4.3. Criterios de Ascioглу**

Estos son los criterios que la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group* y *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group*, utiliza para definir la enfermedad pulmonar invasora y que, como se ha comentado anteriormente, se basa a su vez en criterios microbiológicos y clínicos y en factores del huésped<sup>33</sup>.

#### **4.4.4. Criterios de Gavalda<sup>58</sup>**

Para valorar el tratamiento instaurado en cada paciente se han seguido las recomendaciones de Gavalda et al<sup>58</sup>. En base a ellas se ha clasificado el tratamiento en correcto o incorrecto, dentro de esta última categoría se ha diferenciado si la causa de dicha incorrección es por exceso o defecto de tratamiento, bien por tiempo, dosis o espectro del antifúngico utilizado (Tabla 4.2).

Tabla 4.2. Criterios de Gavaldá<sup>58</sup>

TIPO DE INFECCIÓN	PAUTA	DOSIS	INDICACIÓN	DURACIÓN
Aspergilosis Invasora	VORICONAZOL (iv)	Día 1: 6 mg/kg / 12 h Luego: 4 mg / Kg/ 12 h	1º elección	Hasta la estabilización del cuadro (mínimo 15 – 21 días)
	ABL o ABCL	5 mg / Kg / día		
	ABL o ABCL	10 mg / Kg / día	Si mala evolución	
	VORICONAZOL	Día 1: 6 mg/kg / 12 h Luego: 4 mg / Kg/ 12 h		
	ABL o ABCL	5 mg / Kg / día		
	+			
	CASPOFUNGINA	Día 1: 70 mg / día Luego: 50 mg / día		
	ABL o ABCL	5 mg / Kg / día		
	+			
	VORICONAZOL (iv)	Día 1: 6 mg/kg / 12 h Luego: 4 mg / Kg/ 12 h		
VORICONAZOL (po)	200 mg / 12 h	Mantenimiento	Hasta completar 4 – 6 meses	
ITRACONAZOL (po)	10 mg / Kg / día			
Aspergilosis pulmonar invasora crónica	Igual que la aspergilosis invasora	Igual que la aspergilosis invasora	Igual que la aspergilosis invasora	Igual que la aspergilosis invasora
Traqueobronquitis invasora	ABL	2 – 3 mg / Kg / día		Hasta desaparición de signos endoscópicos, de síntomas y de cultivos positivos (mínimo 21 días)
	+			
	ABD nebulizada	6 mg / 8 h		
	VORICONAZOL (po)	200 mg / 12 h		
Traqueobronquitis no invasora	ABL	2 mg / Kg / día		Hasta desaparición de síntomas y de cultivos positivos (mínimo 21 días)
	ITRACONAZOL	400 – 800 mg / día		
	ABL	2 mg / Kg / día		
	+			
	ABD nebulizada	6 mg / 8 h		
	ITRACONAZOL	400 – 800 mg / día		
	+			
ABD nebulizada	6 mg / 8 h			
VORICONAZOL (po)	200 mg / 12 h			
Sinusitis aguda	Cirugía	Igual que la aspergilosis invasora	Igual que la aspergilosis invasora	Igual que la aspergilosis invasora
	+			
	Igual que la aspergilosis invasora			
Sinusitis crónica	Cirugía	400 – 800 mg / día		
	+			
	ITRACONAZOL			
Colonización	ABD nebulizada	6 mg / 8 h		
	ITRACONAZOL	400-800 mg/ día		
	VORICONAZOL (po)	200 mg / 12 h		

## 4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se diseñó una base de datos con el programa Excel®, en la que se fue recogiendo la información contenida en la hoja de recogida de datos.

Para el procesamiento y análisis estadísticos de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 12.0.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media (M) y desviación típica (Dt). Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumen con la mediana (Me) y el rango intercuartílico (RIQ).

La comparación entre variables cualitativas se realizó con la prueba de la  $\chi^2$  y con la prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los valores esperados fuera menor a 5.

Las comparaciones de medias se realizaron con la *t* de Student o con la prueba de la mediana cuando las variables no siguieron una distribución normal.

Las variables cuantitativas fueron comparadas utilizando los test de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney.

El análisis multivariante se realizó con una regresión logística (stepwise), incluyendo en el modelo todas las variables con un valor de significación del 1% en el análisis univariante. El modelo final fue elegido con el máximo  $r^2$  con el mínimo número de variables.

Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%.

## **RESULTADOS**

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

**5.1.1. Características generales de los pacientes**

**5.1.2. Factores asociados**

**5.1.3. Características clínico-analíticas**

**5.1.4. Técnicas diagnósticas**

**5.1.5. Diagnóstico clínico**

**5.1.6. Tratamiento**

**5.1.7. Evolución**

### **5.2. ANÁLISIS COMPARATIVO**

**5.2.1. Colonizados frente a enfermos**

**5.2.2. Colonizados frente a enfermos sin EPE**

**5.2.3. Colonizados frente a los diferentes categorías de enfermedad**

**5.2.4. Colonizados frente a los diferentes categorías de enfermedad en los pacientes con EPE**

**5.2.5. Colonizados frente a traqueobronquitis y aspergilosis invasoras confirmadas y probables**

**5.2.6. Traqueobronquitis frente a aspergilosis invasora**

### **5.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

## **5. RESULTADOS**

Se incluyeron inicialmente 81 pacientes con un total de 187 aislamientos de *Aspergillus* spp. Se descartaron 10 pacientes (30 muestras): 4 por ser menores de 15 años y 6 por carecer de la información clínica necesaria para completar la recogida de datos.

Finalmente, para el estudio se analizaron 71 pacientes con al menos un cultivo de secreciones respiratorias positivo (47 en muestra de esputo y 34 en muestra obtenida mediante broncoaspirado).

### **5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

#### **5.1.1. Características generales de los pacientes**

De los 71 pacientes estudiados, el 75% eran varones y la mediana (Me) de la edad fue de 69 años (RIQ: 63-76). El índice de comorbilidad de Charlson fue de 2 (RIQ: 1-3). Por tanto el porcentaje de pacientes sin comorbilidad fue alto (48%) y el de pacientes con comorbilidad elevada bajo (28%). Estos porcentajes se invierten al corregir el índice de Charlson con la edad, estando, en este caso, el 84% de los pacientes en el rango de comorbilidad elevada (Tabla 5.1).

Respecto al grado funcional de la NYHA, un 24% de los pacientes presentaban un buen grado funcional (clase I), solo el 3% de los mismos estaban en clase funcional IV (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Características generales de los pacientes

	N (total 71)
<b>Edad Me (RIQ)</b>	69 (63-78)
<b>Sexo</b>	
Hombres	53 (75%)
Mujeres	18 (25%)
<b>Charlson Me (RIQ)</b>	2 (1-3)
Ausente (0)	34 (48%)
Bajo (2)	17 (24%)
Alto ( $\geq 3$ )	20 (28%)
<b>Charlson/Edad Me (RIQ)</b>	4 (3-6)
Ausente (0)	4 (6%)
Baja (1-2)	7 (10%)
Alta ( $\geq 3$ )	60 (84%)
<b>Grado funcional NYHA</b>	
I	17 (24%)
II	31 (44%)
III	21 (29%)
IV	2 (3%)
<b>Oxigenoterapia domiciliaria</b>	30 (42%)

### 5.1.2. Factores asociados

El 77,5% de los pacientes (55) padecían enfermedad pulmonar estructural, las más frecuentemente descritas fueron la bronquitis crónica que estaba presente en 30 pacientes (42%), seguida del enfisema en 11 (15%) y las bronquiectasias en 9 (12%). Hubo un caso de fibrosis pulmonar y tres pacientes tenían como antecedente cavidades pulmonares conocidas (bullas) (4%). Diez pacientes (14%) padecían *cor pulmonale*.

Treinta pacientes (42%) precisaban oxigenoterapia domiciliaria en el momento del estudio. El 38% de los pacientes (27) habían recibido corticoides 6 meses antes del ingreso. El 75% (53) estaban con corticoides en el momento de la recogida del cultivo de las secreciones respiratorias, 48 (90%) de ellos con una dosis superior a 30 mg/día de prednisona. Veintiséis pacientes (36,6%) recibían corticoides inhalados.

Diez pacientes (14%) recibían tratamiento inmunosupresor, cinco con quimioterapia antineoplásica y cinco inmunosupresora (2 con ciclofosfamida y 3 con metotrexate).

El 21% de los pacientes (15) eran diabéticos. Cinco pacientes (7%) eran alcohólicos, definido el alcoholismo como una ingesta de alcohol mayor de 60 gr/día o recogido como tal en la historia realizada al paciente, sin especificar gramos al día.

Un paciente padecía inmunodeficiencia común variable, 2 un linfoma, uno un mieloma, 2 un síndrome mielodisplásico y 6 un tumor sólido activo: 3 primarios de pulmón, uno de vejiga, uno de esófago y uno de laringe, éste último había sido intervenido del proceso neoplásico. Sólo tres pacientes presentaban neutropenia previa, definida como recuento de granulocitos en sangre periférica menor de 500/mm<sup>3</sup>, y en un solo caso el recuento era menor de 100/mm<sup>3</sup>.

En esta serie no se describe ningún caso de VIH, anemia aplásica, trasplante de células hematopoyéticas ni de órgano sólido.

Treinta y dos pacientes (45%) no habían tenido ningún ingreso en el año previo, 13 (18%) había ingresado una vez, 17 (24%) lo había hecho dos veces y 9 (12,6%) habían ingresado al menos tres veces en los doce meses previos a la recogida del cultivo de secreciones respiratorias. Veinte pacientes (28%) habían ingresado previamente en UCI y 17 (24%) de ellos habían sido intubados.

En 14 pacientes (19%) se describió una candidiasis orofaríngea previa y 20 (28%) habían recibido antifúngicos, 18 (90%) fluconazol y 2 (10%) itraconazol. El 93% (66) de los casos había recibido tratamiento antibiótico previo, 16 (22,5%) un antibiótico, 14 (19,7%) dos antibióticos diferentes y 36 (50,7%) al menos tres.

### 5.1.3. Características clínico-analíticas

Los días de estancia hospitalaria previos al diagnóstico (mediana) fueron cinco, con un rango intercuartílico de ninguno a veintidós. En 24 pacientes (34%) apareció fiebre, el 31% (22) presentaba una reagudización persistente de EPOC, 17 (24%) episodios de broncoespasmo, 12 (17%) dolor pleurítico, 6 (8.5%) hemoptisis, 3 (4%) epistaxis y el 25% (18) deterioro de su clase funcional (Tabla 5.2).

En los análisis de sangre, en el momento del diagnóstico, el hallazgo más frecuente fue la leucocitosis, definida como un recuento leucocitario mayor de 10.000/mm<sup>3</sup> (Tabla 5.2).

Sólo 6 (8.5%) pacientes no habían tenido canalizado previamente un acceso venoso, de los 65 restantes, 42 (64,6%) habían tenido un acceso venoso periférico y 23 (35,4%) un acceso venoso central.

**Tabla 5.2. Características clínico-analíticas.**

	<b>N</b>
<b>Días de estancia previos al Dx Me(RIQ)</b>	5 (0-22)
<b>Fiebre</b>	24 (34%)
<b>Agudización persistente de EPOC</b>	22 (31%)
<b>Broncoespasmo</b>	17 (24%)
<b>Hemoptisis</b>	6 (8,5%)
<b>Dolor pleurítico</b>	12 (17%)
<b>Epistaxis</b>	3 (4%)
<b>Deterioro de la clase funcional</b>	18 (25%)
<b>Leucocitos</b>	
< 4.000/mm <sup>3</sup>	3 (4%)
4.000-10.000/mm <sup>3</sup>	31 (44%)
>10.000/mm <sup>3</sup>	37 (52%)

## 5.1.4. Técnicas diagnósticas

### 5.1.4.1. Técnicas de imagen

La radiografía de tórax se realizó en todos los pacientes, siendo normal en el 42% de los casos (30). Dentro de los hallazgos patológicos (41 pacientes, 58%) los infiltrados fueron los más frecuentes, en 31 pacientes (75%): focal en 23 (74%) y difuso en 8 (26%). Los nódulos sólo estaban en el 5% de los casos (2) y la cavitación en el 10% (4). Las bronquiectasias se observaron en 12 casos (29%) y el aspergiloma en ninguno. La TC torácica se realizó en 43 pacientes (61%), de las cuales el 75% fue patológica (32 pacientes). Los infiltrados también fueron el hallazgo más frecuente, sin que hubiera una clara diferencia entre los focales y los difusos. Los nódulos se observaron en 7 (22%) pacientes y la cavitación en 5 (15,6%), con un aspergiloma en un caso. Las bronquiectasias se detectaron en el 44% (14) de las TC alteradas. Hay que destacar que en ningún paciente se han descrito los hallazgos clásicos de la API, como son el signo del halo o de la semiluna (Tabla 5.3).

**Tabla 5.3. Técnicas de imagen**

	<b>Rx tórax</b> Nº pacientes (%)	<b>TC tórax</b> Nº pacientes (%)
<b>Realizada</b>	71 (100)	43 (61)
<b>Sin alteraciones</b>	30 (42)	11 (25,5)
<b>Patológica</b>	41 (58)	32 (74,5)
<b>Infiltrados</b>	31 (75,6)	18 (56)
· Focal	23 (74)	8 (44,4)
· Difuso	8 (26)	10 (55,5)
<b>Nódulos</b>	2 (5)	7 (22)
<b>Cavitación</b>	4 (10)	5 (15,6)
<b>Aspergiloma</b>	0	1 (3)
<b>Bronquiectasias</b>	12 (29)	14 (44)

#### **5.1.4.2. Broncoscopia**

La fibrobroncoscopia se realizó en 32 pacientes (45%), de ellas 11 (34%) fueron normales. Entre las patológicas el hallazgo más frecuente fue la presencia de secreciones en 9 casos (28%). Le siguió la hiperemia en 5 (15,6%). Se describieron 2 casos de traqueobronquitis no invasora y uno de traqueobronquitis invasora. Además, se observó un caso (3%) de atrofia, uno de hemoptisis, uno de protrusión crónica benigna y otro de antracosis.

#### **5.1.4.3. Diagnóstico microbiológico**

El cultivo del esputo no se recogió para el diagnóstico inicial en 9 pacientes (12%). En ellos las muestras respiratorias se obtuvieron mediante lavado broncoalveolar. De los 62 pacientes en los que la primera muestra fue el cultivo de esputo, el resultado fue positivo en 49 (79%). En los 13 casos en los que fue negativo se realizó un lavado broncoalveolar, hallándose *Aspergillus* en el cultivo de estas secreciones respiratorias. La biopsia se llevó a cabo en 6 pacientes (8,5%), pero tan sólo en una de ellas se observaron hifas, que fue el mismo paciente en el que creció *Aspergillus* en el cultivo de la biopsia.

En los hemocultivos nunca creció el hongo y el galactomanano fue positivo en 4 pacientes.

El análisis microbiológico se ha realizado sobre un total de 157 muestras obtenidas en los 71 pacientes. Siete registros (4%) se remitieron desde el servicio de urgencias, 139 (88,5%) desde el área de hospitalización y 11 (7%) desde el ambulatorio, siendo en todos estos casos desde la consulta de neumología.

De las 139 muestras recogidas en los pacientes hospitalizados, 65 (46,7%) se solicitaron desde el servicio de medicina interna, 35 (25%) desde la unidad de

cuidados intensivos, 28 (20%) desde neumología, 6 (4%) desde hematología, 2 (1,4%) desde cirugía, 2 (1,4%) desde nefrología y una (0,7%) desde neurología.

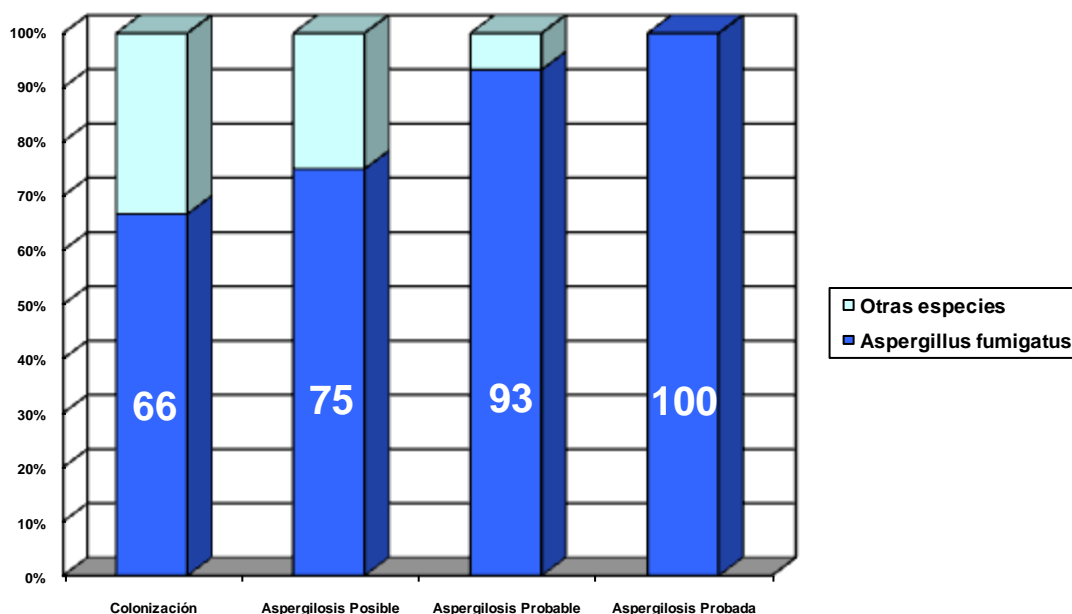
Del total de los cultivos positivos, 33 (21%) no quedaron registrados en la historia clínica. Ochenta y dos (52%) muestras fueron de esputo, 53 (33,7%) se obtuvieron mediante broncoaspirado, 13 (8,2%) por esputo inducido y 9 (5,7%) a través de lavado broncoalveolar.

En 124 de los 157 registros se aisló *A. fumigatus* (79% de las muestras), pero sólo en 50 de ellas (40%) fue el único hongo aislado. En 43 muestras (34%) junto a *A. fumigatus* se aisló *Candida* spp. En las 31 muestras restantes (25%) se aislaron de forma concomitante otras especies diferentes de *Aspergillus*.

En las 33 muestras (21%) en las que no se aisló *A. fumigatus*, la especie de *Aspergillus* más frecuente fue *A. terreus* en 18 muestras (11,5%), *A. flavus* en 8 (5%) y *A. niger* en 7 (4,4%). *A. glaucus* se aisló en una sola muestra, pero concomitantemente con *A. terreus* y *A. niger*.

En cuanto al aislamiento de *A. fumigatus*, en relación con la categoría diagnóstica, siguiendo los criterios de Ascioylú, cabe destacar que en todas las aspergilosis invasoras probadas se aisló esta especie, pero el porcentaje disminuye en las aspergilosis probables (93%), en las posibles (75%) y en las colonizaciones (66%). (Figura 5). Estos datos resultaron estadísticamente significativos ( $p= 0.00003$ ; OR= 16,50; 95% CI= 3,36 – 109,89).

**Figura 5. Especies de *Aspergillus* aislados según la categoría Diagnóstica**



### 5.1.5. Diagnóstico Clínico

Dos de los casos en los que se aisló *Aspergillus* (uno con *A. fumigatus* y otro con *A. flavus*) correspondían a sendos pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica ( $\geq 65$  años, con enfisema, tratados con corticoides sistémicos y con un índice de comorbilidad  $\geq 3$ ). De los 69 pacientes restantes, 45 fueron clasificados como colonizados y 24 como enfermos: 7 tenían traqueobronquitis simple (uno posible, 3 probable y 3 definitiva) y 17 padecían enfermedad invasora (3 posible, 12 probable y 2 definitiva) que correspondían a 14 neumonías por *Aspergillus*, 2 aspergilosis pulmonar crónica necrosante y 1 traqueobronquitis invasora. (Figuras 6 y 7)

Figura 6. Categorías Diagnósticas según los Criterios de Ascioglú

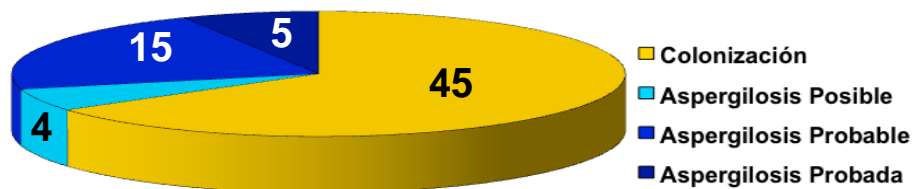
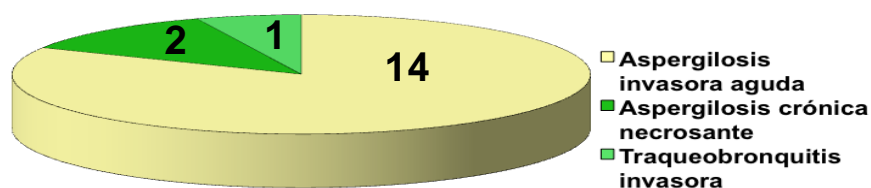


Figura 7. Enfermedades Invasoras



En veinticuatro pacientes se sospechó la existencia de *Aspergillus* y se registró en la historia clínica, lo que supone el 34,7% de los pacientes en los que se aisló *Aspergillus* spp. en secreciones respiratorias. De éstos, 11 pacientes (46%) estaban colonizados y 13 padecían enfermedad por *Aspergillus* (54%).

En 18 pacientes (25%) hubo concordancia entre el diagnóstico en la historia clínica del paciente y el diagnóstico retrospectivo que se realizó siguiendo los criterios del grupo de trabajo de Ascioglú. Diez de esos pacientes padecían aspergilosis invasora.

En 36 pacientes (51%) no constaba la significación clínica del aislamiento de *Aspergillus* spp. en en la evolución del paciente y a la hora de emitir el informe de alta o de exitus tampoco se hacía referencia al aislamiento de *Aspergillus* spp. en secreciones respiratorias.

### **5.1.6. Tratamiento**

En 42 pacientes (59%) se realizó tratamiento para *Aspergillus* spp. que fue correcto en 23 (55%) e incorrecto en 19 (45%). De estos últimos, 8 casos (42%) fueron infratratados por falta de tiempo, fármacos inadecuados o dosis inapropiadas. En el resto (11 pacientes, 58%) la causa de la incorrección fue el exceso bien de tiempo o de dosis.

Según los criterios de Gavaldá para el tratamiento de la afección aspergilar, 41 pacientes (58%) del total recibieron un tratamiento correcto y 30 (42%) incorrecto: 9 casos (30%) no fueron tratados, 11 (36%) supratratados y 10 (33%) infratratados.

### **5.1.7. Evolución**

La duración media del ingreso fue de 28 días con un rango intercuartílico de 18-50. Veintiocho pacientes (39%) requirieron ingreso tras el alta del episodio del diagnóstico: 13 una vez y 15 al menos 2 veces más en el año siguiente. La mediana de número de días totales de ingreso post-diagnóstico fue de 31, con un RIQ de 16-48. El 75% de los pacientes (52) no requirió ingreso en UCI en el episodio del diagnóstico. (Tabla 5.4)

A lo largo del ingreso en el hospital, 18 pacientes (25%) precisaron intubación y ventilación mecánica y sólo 2 cirugía.

La mortalidad en nuestra serie alcanzó el 41% (29). Dieciséis pacientes (55%) fallecieron por insuficiencia respiratoria, 5 (17%) por fallo multiorgánico, 4 (14%) por shock séptico, uno por hemorragia cerebral masiva, uno por sepsis de origen urinario y otro por su enfermedad de base que era cáncer de pulmón.

**Tabla 5.4. Evolución**

<b>Evolución</b>	<b>N</b>
<b>Duración del ingreso Me (RIQ)</b>	28 (18-50)
<b>Nº de ingresos post-diagnóstico</b>	
• Ninguno	43 (61%)
• Uno	13 (18%)
• $\geq 2$	15 (21%)
<b>Nº de días totales de estancia post diagnóstico Me (RIQ)</b>	31 (16-48)
<b>Necesidad de intubación</b>	18 (25%)
<b>Necesidad de ventilación mecánica</b>	18 (25%)
<b>Necesidad de cirugía</b>	2 (3%)
<b>Mortalidad</b>	29 (41%)

## 5.2. ANÁLISIS COMPARATIVO

### 5.2.1. Colonizados frente a enfermos

#### 5.2.1.1. Características generales de las poblaciones

Respecto a la edad, la edad media fue significativamente menor en el grupo de los enfermos frente al grupo de los colonizados (65,1 vs. 71,9,  $p=0.018$ ). El sexo predominante en ambos grupos fue el masculino (71,1% y 79,2%, respectivamente). El índice de comorbilidad de Charlson corregido con la edad fue mayor en el grupo de pacientes colonizados, con una diferencia estadísticamente significativa (5 vs. 4;  $p=0.034$ ), pero ambos casos se incluían dentro del grupo de comorbilidad elevada ( $\geq 3$ ). La mayoría de los pacientes de los dos grupos presentaban una clase funcional de la NYHA II-III, sin diferencias entre ellos (Tabla 5.5).

En cuanto a la enfermedad de base, más del 75% de los pacientes de ambos grupos padecían enfermedad pulmonar estructural, pero al separarlos por tipo de enfermedad pulmonar sólo había diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con enfisema pulmonar, en los cuales predominaba la enfermedad frente a la colonización (33,3% vs. 13,3%;  $p=0.049$ ) (Tabla 5.6). En el resto de las enfermedades: *cor pulmonale*, diabetes, enfermedad oncológica, candidiasis orofaríngea e inmunodepresión, no se encontraron diferencias (Tabla 5.6).

Tabla 5.5. Características generales de las poblaciones

	Colonización	Enfermedad	P
<b>N</b>	45	24	
<b>Edad M (Dt)</b>	71,9 (11,9)	65,1 (9,2)	0.018
<b>Me (RIQ)</b>	72,0 (65,5-79,0)	65,0 (57,0-73,5)	
<b>Sexo (% hombres)</b>	32 (71,1)	19 (79,2)	0.468
<b>Charlson/Edad Me (RIQ)</b>	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (2,2-5,0)	0.034
Ausente (0)	2 (4,4%)	0 (0,0%)	
Baja (1-2)	3 (6,6%)	6 (25,0%)	
Alta (≥3)	40 (89,0%)	18 (75,0%)	
<b>Grado funcional NYHA</b>			0.760
I	11 (24,4%)	6 (25,0%)	
II	19 (42,2%)	10 (41,7%)	
III	13 (28,9%)	8 (33,3%)	
IV	2 (4,4%)	0 (0,0%)	
<b>Enfermedad de base</b>			> 0.05
No consta	11 (24,4%)	1 (4,2%)	
EPOC	17 (37,8%)	8 (33,3%)	
Neumonía	6 (13,3%)	4 (16,7%)	
Bronquiectasia	2 (4,4%)	1 (4,2%)	
Fiebre	2 (4,4%)	2 (8,3%)	
Infiltrado pulmonar	2 (4,4%)	4 (16,7%)	
Sospecha	3 (6,7%)	1 (4,2%)	
TBC/Asper	0 (0,0%)	1 (4,2%)	
Insuf. Respiratoria	2 (4,4%)	1 (4,2%)	

Tabla 5.6. Enfermedad de base

	Colonización	Enfermedad	P
<b>N</b>	45	24	
<b>Enfermedad pulmonar</b>			
<b>Estructural Total</b>	34 (75,6%)	19 (79,2%)	0.735
Bronquitis crónica	20 (44,4%)	9 (37,5%)	0.578
Enfisema	6 (13,3%)	8 (33,3%)	0.049
Bronquiectasias	11 (24,4%)	8 (33,3%)	0.431
<b>Cor pulmonale</b>	7 (15,6%)	3 (12,5%)	1.000
<b>Diabetes</b>	11 (24,4%)	4 (16,7%)	0.550
<b>Enfermedad oncológica</b>	8 (17,8%)	3 (12,5%)	0.799
<b>Candidiasis orofaríngea</b>	9 (20,0%)	4 (16,7%)	1.000
<b>Inmunodepresión</b>	23 (51,1%)	15 (62,5%)	0.449

### **5.2.1.2. Factores asociados**

Como antecedentes clínicos, el 51% de los pacientes colonizados (23) frente al 33% de los enfermos (8) no habían tenido ningún ingreso previo al diagnóstico, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas. El 67% de los pacientes (16) con aspergilosis pulmonar habían ingresado en el año previo y el 42% (10) contaban con dos ingresos previos, pero este dato no ha presentado significación estadística. Tampoco han demostrado tener influencia en la colonización o enfermedad por *Aspergillus* el ingreso en UCI (22,2% vs. 41,7%;  $p= 0.090$  -10 pacientes en cada grupo-), el haber estado previamente intubado y la oxigenoterapia crónica domiciliaria (Tabla 5.7).

El 73,3% de los pacientes colonizados (33) y el 75% de los enfermos (18) habían recibido corticoides en los 6 meses previos al diagnóstico, bien de forma inhalada (44,4% vs. 25% -20 vs. 6-) o sistémica, tanto oral o como parenteral (28,9% de los colonizados -13- vs. 50% de los enfermos -12-), sin que haya diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.173$ ). En el momento del diagnóstico el 62,2% de los colonizados (28) y el 75% de los enfermos (18) estaban en tratamiento con más de 30 mg / día de prednisona (Tabla 5.7).

En esta serie sólo el 8,4% de los pacientes enfermos presentaban neutropenia (2).

Casi todos los pacientes de ambos grupos, 42 de los colonizados (93%) y 23 de los enfermos (96%), habían recibido tratamiento antibiótico previo al hallazgo de *Aspergillus* en secreciones respiratorias. Además, el 42% de los enfermos (10) frente al 20% (9) de los colonizados habían sido tratados previamente con antifúngicos, dato que casi alcanzó significación estadística ( $p= 0.055$ ).

Tabla 5.7. Factores asociados

	Colonización	Enfermedad	P
<b>N</b>	45	24	
<b>Ingresos previos</b>			0.451
0	23 (51,1%)	8 (33,3%)	
1	6 (13,3%)	6 (25,0%)	
2	11 (24,4%)	6 (25,0%)	
>2	5 (11,1%)	4 (16,6%)	
<b>Estancia UCI previa</b>	10 (22,2%)	10 (41,7%)	0.090
<b>Intubación</b>	9 (20,0%)	8 (33,3%)	0.221
<b>O<sub>2</sub> domiciliario</b>	19 (42,2%)	10 (41,7%)	0.964
<b>Quimioterapia</b>	5 (11,1%)	5 (20,8%)	0.300
<b>Corticoides previos</b>			0.173
Inhalados	20 (44,4%)	6 (25,0%)	
Sistémicos	13 (28,9%)	12 (50,0%)	
<b>Corticoides actuales</b>			
Dosis / día > 30 mg	28 (62,2%)	18 (75,0%)	0.332
<b>Neutropenia</b>			0.343
SI	1 (2,2%)	2 (8,4%)	
< 100	0 (0,0%)	1 (4,2%)	
< 500	1 (2,2%)	1 (4,2%)	
<b>Tto antibiótico previo</b>	42 (93,3%)	23 (95,8%)	1.000
<b>Tto antifúngico previo</b>	9 (20,0%)	10 (41,7%)	0.055

### 5.2.1.3. Características clínicas y analíticas

Entre el grupo de colonizados y enfermos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la exacerbación de la EPOC (24,4% vs. 41,7%;  $p= 0.14$ ), el broncoespasmo (26,7% vs. 20,8%;  $p= 0.59$ ) y la hemoptisis (6,7% vs. 12,5%;  $p= 0.41$ ), casi lo fueron en la aparición de fiebre (26,7% vs. 50,0%;  $p= 0.053$ ), y sí se observaron en el dolor pleurítico (33,3% en enfermos vs. 8,9% en colonizados;  $p= 0.018$ ) (Tabla 5.8).

La leucocitosis apareció en el 51,1% de los colonizados frente al 50,0% de las aspergilosis y la leucopenia en el 2,2% y 8,3%, respectivamente (Tabla 5.8).

Tabla 5.8. Características clínicas y analíticas al diagnóstico

	Colonización	Enfermedad	P
<b>N</b>	45	24	
<b>Días de estancia previa M (Dt)</b>	13,8 (21,7)	18,6 (22,1)	0.385
<b>Tto antifúngico actual</b>	9 (20,0%)	10 (41,7%)	0.055
<b>Agudización EPOC</b>	11 (24,4%)	10 (41,7%)	0.139
<b>Broncoespasmo</b>	12 (26,7%)	5 (20,8%)	0.592
<b>Hemoptisis</b>	3 (6,7%)	3 (12,5%)	0.412
<b>Dolor pleurítico</b>	4 (8,9%)	8 (33,3%)	0.018
<b>Fiebre</b>	12 (26,7%)	12 (50,0%)	0.053
<b>Leucopenia (&lt;4000)</b>	1 (2,2%)	2 (8,3%)	0.488
<b>Leucocitosis(&gt;10000)</b>	23 (51,1%)	12 (50,0%)	>0.05
<b>Deterioro funcional</b>	12 (26,7%)	6 (25,0%)	1.000

#### 5.2.1.4. Técnicas diagnósticas

##### 5.2.1.4.1. Técnicas de imagen

A todos los pacientes se les realizó una radiografía simple de tórax. Diecisiete (70,8%) de los que tenían aspergilosis presentaban alteraciones de la misma, mientras que sólo ocurrió en 22 de los colonizados (48,9%) ( $p= 0.080$ ). En 13 de los pacientes colonizados el patrón radiológico hallado fue un infiltrado, en 11 (84,6%) de tipo focal.

Tabla 5.9. Radiografía simple de tórax.

	Colonización	Enfermedad	P
<b>N</b>	45	24	
<b>Sin alteraciones</b>	23 (51,1%)	7 (29,2%)	0.080
<b>Infiltrados</b>			0.189
Total	17 (37,7%)	13 (54,1%)	
Focal	11 (24,4%)	11 (84,6%)	
Difuso	6 (13,3%)	2 (15,4%)	
<b>Bronquiectasias</b>	6 (13,3%)	5 (20,8%)	0.496

La TC se realizó en el 53,3% (24 pacientes) de los colonizados y en el 75% (18 pacientes) de los enfermos ( $p= 0.079$ ). Las afectaciones más frecuentes fueron el hallazgo de un infiltrado y las bronquiectasias. No se describieron aspergilomas, signos “del halo” o de la “media luna” (Tabla 5.10). En ningún caso se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 5.10. TC de tórax**

	<b>Colonización</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	45	24	
<b>Realizado</b>	24 (53,3%)	18 (75,0%)	0.079
<b>Sin alteraciones</b>	8 (33,3%)	2 (11,1%)	0.147
<b>Infiltrados</b>			0.324
Total	8 (33,4%)	10 (55,5%)	
Focal	4 (16,7%)	4 (22,2%)	
Difuso	4 (16,7%)	6 (33,3%)	
<b>Bronquiectasias</b>	7 (29,2%)	6 (33,3%)	0.773

#### 5.2.1.4.2. Fibrobroncoscopia

La fibrobroncoscopia se practicó en 12 (50%) de los pacientes con enfermedad por *Aspergillus* y en 19 (59,3%) de los colonizados, pero sólo fue diagnóstica en 3 casos, en 2 de ellos se describió una traqueobronquitis simple y en un tercero una traqueobronquitis invasora. La descripción más frecuente en las fibrobroncoscopias normales de los pacientes colonizados fueron secreciones. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

#### 5.2.1.4.3. Diagnóstico microbiológico

Las biopsias de tejido para cultivo se llevaron a cabo en 6 pacientes, 2 colonizados y 4 enfermos. En los últimos sólo fue diagnóstica en un caso, al observar hifas en el análisis de la misma.

El esputo se cultivó en el 88,9% de los pacientes colonizados (40) y en el 83,3% de los enfermos (20), siendo positivo en el 77,5% (31) y en el 80% (16), respectivamente sin que se hallaran diferencias estadísticamente significativas. El cultivo del broncoaspirado se realizó en el 55,6% de los colonizados (25) y en el 79,2% de los enfermos (19) ( $p= 0.052$ ) y el resultado fue positivo en el 72% (18) y el 84,2% (16) ( $p= 0.338$ ), respectivamente (Tabla 5.11).

Cuando se compararon las especies de *Aspergillus* aisladas en los pacientes colonizados con las de los enfermos (independientemente de la categoría), la tasa de *A. fumigatus* fue del 66,7% (30 de 45) y 91,7% (22 de 24) ( $p= 0.00003$ , OR= 16.50, 95% IC= 3.36 - 109.89), respectivamente (Tabla 5.11).

**Tabla 5.11. Datos microbiológicos**

	<b>Colonización</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	45	24	
<b>Cultivo de esputo</b>			
Realizado	40 (88,9%)	20 (83,3%)	0.709
Positivo	31 (77,5%)	16 (80,0%)	1.000
<b>Broncoaspirado</b>			
Realizado	25 (55,6%)	19 (79,2%)	0.052
Positivo	18 (72,0%)	16 (84,2%)	0.338
<b>Biopsia</b>			
Realizada	2 (4,4%)	4 (16,7%)	0.173
Visión hifas	0 (0,0%)	1 (25,0%)	1.000
Cultivo positivo	0 (0,0%)	1 (25,0%)	1.000
<b>Especie</b>			
<i>A. fumigatus</i>	23 (51,1%)	19 (79,2%)	0.00003
<i>A. fumigatus</i> + otro	7 (15,6%)	3 (12,6%)	
<i>A. flavus</i>	3 (6,7%)	1 (4,2%)	
<i>A. terreus</i>	5 (11,1%)	0 (0,0%)	
Otros	5 (11,1%)	-	

### 5.2.1.5. Evolución y tratamiento

En el 10% de los pacientes existían más de 2 cultivos positivos previos al juicio diagnóstico. El intervalo (mediana) entre el primer cultivo positivo y el diagnóstico fue de 12 días (RIQ: 6-30).

El tratamiento antifúngico se inició en 21 de los 45 (46,7%) pacientes colonizados frente a 20 de los 24 pacientes (83,3%) con aspergilosis. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p= 0.03$ ). Todos los pacientes con aspergilosis probada fueron tratados.

En los pacientes colonizados se realizó tratamiento con voriconazol en monoterapia en 9 casos, en 5 se combinó con con caspofungina, itraconazol o anfotericina y en 7 se empleó itraconazol.

En diez de los pacientes con aspergilosis se realizó tratamiento combinado, bien con voriconazol asociado a caspofungina, bien con voriconazol asociado a anfotericina. En los demás se realizó tratamiento con un único antifúngico, 6 con voriconazol, 2 con anfotericina y otros 2 con itraconazol.

Respecto a la idoneidad del tratamiento, en los pacientes colonizados fue incorrecto en 17 (37,8%), 9 (52,9%) de los cuales estaban sobretratados. Sin embargo, en el grupo de enfermos sólo 2 (15,4%) fueron sobretratados y en 8 (61,5%) el tratamiento fue insuficiente (Tabla 5.12).

**Tabla 5.12. Tratamiento de *Aspergillus***

	Colonización	Enfermedad	P
<b>N</b>	45	24	
<b>Realizado</b>	21 (46,7%)	20 (83,3%)	0.003
<b>Correcto</b>	28 (62,2%)	11 (45,8%)	0.191
<b>Incorrecto</b>	17 (37,8%)	13 (54,2%)	0.013
No tratado	6 (35,3%)	3 (23,1%)	
Infratratado	2 (11,8%)	8 (61,5%)	
Sobretratado	9(52,9%)	2(15,4%)	

El número de días de ingreso tras el diagnóstico en los pacientes colonizados fue de (M) 18,5 (Dt de 28,6), sin embargo en los pacientes con aspergilosis fue (M) 3,9 días (Dt 9,4), datos que alcanzaron una significación estadística ( $p= 0.018$ ). Los días de estancia hospitalaria total no alcanzaron significación estadística, pese a que el grupo de pacientes colonizados estuvo ingresado una media de 10 días menos que los enfermos (36,6 días; Dt 30,5 vs. 47,0 días; Dt 50,0, respectivamente) ( $p= 0.285$ ). La mortalidad fue del 31,1% en los pacientes colonizados en comparación con el 62,5% de los pacientes con aspergilosis ( $p= 0.012$ ).

**Tabla 5.13. Evolución**

	<b>Colonización</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	45	24	
<b>Nº días post dco. M(Dt)</b>	18,5 (28,6)	3,9 (9,4)	0.018
<b>Días de estancia M(Dt)</b>	36,6 (30,5)	47,0 (50,0)	0.285
<b>Necesidad de VM</b>	9 (20,0%)	9 (37,5%)	0.152
<b>Mortalidad</b>	14 (31,1%)	15 (62,5%)	0.012

## 5.2.2. Colonizados frente a enfermos sin EPE

En esta comparación no hay diferencias en las características generales de las poblaciones, en los factores asociados, en el tratamiento recibido previo al diagnóstico, ni en las características clínicas o analíticas en el momento del diagnóstico.

Destaca un dato que resulta casi estadísticamente significativo ( $p= 0.06$ ), la presencia de infiltrados en la TC de tórax en todos los pacientes enfermos. Pero sin diferenciar entre focales y difusos (Tabla 5.14).

La práctica del cultivo en los pacientes colonizados frente a los enfermos casi alcanzó significación estadística (91,7% vs. 40%;  $p= 0.053$ ). No así el resultado del mismo, aunque en el 80% de los pacientes con enfermedad la especie más frecuente fue *A. fumigatus* (tabla 5.15).

En esta serie ningún paciente enfermo se quedó sin tratamiento, lo cual resultó ser estadísticamente significativo ( $p= 0.03$ ) (Tabla 5.16).

**Tabla 5.14. TC de tórax**

	<b>Colonización</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	12	5	
<b>Realizado</b>	7 (58,3%)	4 (80,0%)	0.600
<b>Sin alteraciones</b>	3 (42,9%)	0 (0,0%)	0.194
<b>Infiltrados</b>			0.061
Total	2 (28,6%)	4 (100%)	
Focal	1 (14,3%)	1 (25,0%)	
Difuso	1 (14,3%)	3 (75,0%)	
<b>Bronquiectasias</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	ND

Tabla 5.15. Microbiología

	Colonización	Enfermedad	P
<b>N</b>	12	5	
<b>Cultivo de esputo</b>			
Realizado	11 (91,7%)	2 (40,0%)	0.053
Positivo	6 (54,5%)	1 (50,0%)	1.000
<b>Broncoaspirado</b>			
Realizado	9 (75,0%)	5 (100%)	0.515
Positivo	8 (88,9%)	3 (60,0%)	0.505
<b>Biopsia</b>			
Realizada	0 (0,0%)	1 (20,0%)	0.294
Visión hifas	-	-	
Cultivo positivo	-	-	
<b>Especie</b>			> 0.05
<i>A. fumigatus</i>	6 (50,0%)	4 (80,0%)	
<i>A. fumigatus</i> + otro	3 (25,0%)	1 (20,0%)	
<i>A. flavus</i>	1 (8,3%)	-	
<i>A. terreus</i>	1 (8,3%)		
Otros	1 (8,3%)		

Tabla 5.16. Tratamiento de *Aspergillus*

	Colonización	Enfermedad	P
<b>N</b>	12	5	
<b>Realizado</b>	6 (50,0%)	5 (100%)	0.102
<b>Correcto</b>	7 (58,3%)	3 (60,0%)	1.000
<b>Incorrecto</b>	5 (61,7%)	2 (40,0%)	0.030
No tratado	2 (40,0%)	0 (0,0%)	
Infratratado	0 (0,0%)	2 (100%)	
Sobrettratado	3 (60,0%)	0 (0,0%)	

### 5.2.3. Colonizados frente a las categorías de enfermedad

#### 5.2.3.1. Características generales de los pacientes

Al separar a los enfermos en sus diferentes categorías (enfermedad probable, enfermedad posible y enfermedad confirmada) no se mantuvieron las diferencias estadísticamente significativas en la edad ni en padecer enfisema como enfermedad de base. En la tabla 5.17 se pueden observar las características epidemiológicas y clínicas de cada uno de los grupos citados anteriormente.

**Tabla 5.17. Características generales de las poblaciones**

	Colonización	Enf. posible	Enf. probable	Enf. confirmada	P
<b>N</b>	45	4	15	5	
<b>Edad M (Dt)</b>	71,9 (11,9)	64,5 (7,6)	64,3 (9,6)	68,2 (10,3)	0.079
<b>Me (RIQ)</b>	72,0 (65,0-79,0)	66,0 (56,7-70,7)	60,0 (56,0-74,0)	69,9 (58,5-77,5)	
<b>Sexo (% hombres)</b>	32 (71,1%)	4 (100%)	11 (73,3%)	4 (80,0%)	0.638
<b>Charlson/Edad Me (RIQ)</b>	5 (5-6)	4 (3,0-5,7)	4 (2-5)	4 (2-5)	0.175
Ausente (0)	2 (4,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Baja (1-2)	3 (6,6%)	0 (0,0%)	5 (33,3%)	1 (20,0%)	
Alta (≥3)	40 (89,0%)	4 (100%)	10 (66,7%)	4 (80,0%)	
<b>Grado funcional NYHA</b>					0.870
I	11 (24,4%)	0 (0,0%)	4 (26,7%)	2 (40,0%)	
II	19 (42,2%)	3 (75,0%)	5 (33,3%)	2 (40,0%)	
III	13 (28,9%)	1 (25,0%)	6 (40,0%)	1 (20,0%)	
IV	2 (4,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Enfermedad de base</b>					>0.05
No consta	11 (24,4%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
EPOC	17 (37,8%)	1 (25,0%)	6 (40,0%)	1 (20,0%)	
Neumonía	6 (13,3%)	1 (25,0%)	3 (20,0%)	0 (0,0%)	
Bronquiectasia	2 (4,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	
Fiebre	2 (4,4%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (20,0%)	
Infiltrado pulmonar	2 (4,4%)	1 (25,0%)	2 (13,3%)	1 (20,0%)	
Sospecha	3 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	
TBC/Asper	0 (0,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Insuf. Respiratoria	2 (4,4%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Linfoma	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	

### 5.2.3.2. Factores asociados

En este tipo de comparación no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a los factores asociados ni en los tratamientos previos al diagnóstico.

### 5.2.3.3. Características clínicas y analíticas

En este apartado se observó que los pacientes con enfermedad confirmada tenían una frecuencia de dolor pleurítico significativamente más alta ( $p= 0.022$ ) (Tabla 5.18).

**Tabla 5.18. Características clínicas y analíticas al diagnóstico**

	Colonización	Enf. posible	Enf. probable	Enf. confirmada	P
<b>N</b>	45	4	15	5	
<b>Días de estancia previa Me (RIQ) M (Dt)</b>	0 (0-20) 13,8 (21,7)	17,5 (1-45) 21,5(23,3)	18 (0-36) 22,5(24,0)	0 (0-12) 4,8 (8,2)	>0.05
<b>Tto antifúngico actual</b>	9 (20,0%)	1 (25,0%)	8 (53,3%)	1 (20,0%)	0.092
<b>Agudización EPOC</b>	11 (24,4%)	2 (50,0%)	7 (46,7%)	1 (20,0%)	0.307
<b>Broncoespasmo</b>	12 (26,7%)	1 (25,0%)	3 (20,0%)	1 (20,0%)	0.954
<b>Hemoptisis</b>	3 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	1 (20,0%)	0.609
<b>Dolor pleurítico</b>	4 (8,9%)	1 (25,0%)	4 (26,7%)	3 (60,0%)	0.022
<b>Fiebre</b>	12 (26,7%)	1 (25,0%)	8 (53,3%)	3 (60,0%)	0.161
<b>Leucopenia (&lt;4000)</b>	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (20,0%)	0.685
<b>Leucocitosis (&gt;10000)</b>	23 (51,1%)	2 (50,0%)	8 (53,3%)	2 (40,0%)	> 0.05
<b>Deterioro funcional</b>	12 (26,7%)	1 (25,0%)	3 (20,0%)	2 (40,0%)	0.849

### 5.2.3.4. Técnicas diagnósticas

En este tipo de comparación no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a los resultados de las técnicas diagnósticas de imagen, procedimientos invasores ni microbiológicos.

### 5.2.3.5. Evolución y tratamiento

En cuanto al tratamiento de *Aspergillus* no hubo diferencias entre los colonizados y las diferentes formas de aspergilosis.

En relación con la mortalidad, al separar a los pacientes por categorías de enfermedad los datos fueron los siguientes: 31,1% en los pacientes colonizados (14), 25% en las aspergilosis posibles (1), 80% en las probables (12) y 40% en las probadas (2), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.009$ ) (Tabla 5.19).

**Tabla 5.19. Evolución**

	<b>Colonización</b>	<b>Enf. Posible</b>	<b>Enf. probable</b>	<b>Enf. Confirmada</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	45	4	15	5	
<b>Nº días post dco. M (Dt)</b>	18,5 (28,6)	3,2 (6,5)	4,0 (10,7)	4,0 (8,9)	> 0.05
<b>Días de estancia M (Dt)</b>	36,6 (30,5)	58,8 (71,9)	51,1 (51,5)	25,2 (21,2)	> 0.05
<b>Necesidad de VM</b>	9 (20,0%)	1 (25,0%)	7 (46,7%)	1 (20,0%)	0.253
<b>Mortalidad</b>	14 (31,1%)	1 (25,0%)	12 (80,0%)	2 (40,0%)	0.009

## **5.2.4. Colonizados frente a las categorías de enfermedad en los pacientes con EPE.**

### **5.2.4.1. Características generales de las poblaciones**

Cuando se compararon los pacientes con EPE colonizados por *Aspergillus* con los enfermos separados en sus diferentes categorías (enfermedad probable, enfermedad posible y enfermedad confirmada), sólo se mantuvieron las diferencias estadísticamente significativas en la edad, no en padecer enfisema como enfermedad de base. En la tabla 5.20 se pueden observar las características epidemiológicas y clínicas de cada uno de los grupos citados anteriormente.

Los pacientes colonizados son los únicos que presentaban ausencia de comorbilidad en el índice de Charlson ajustado a la edad, comparación que resultó estadísticamente significativa ( $p= 0.001$ ) (Tabla 5.20).

### **5.2.4.2. Evolución y tratamiento**

Todos los pacientes con enfermedad posible y probada fueron tratados, alcanzando estos datos significación estadística ( $p= 0.036$ ). El 25% de los pacientes con enfermedad posible (1) y el 75% con enfermedad probada (3) recibieron un tratamiento correcto. De los pacientes con enfermedad posible que no recibieron tratamiento correcto, en dos casos se produjo infratratamiento y en un caso exceso del mismo. El paciente con enfermedad confirmada que no recibió una terapia correcta fue por infratratamiento (Tabla 5.21).

Tabla 5.20. Características generales de las poblaciones

	Colonización	Enf. Posible	Enf. probable	Enf. Confirmada	P
<b>N</b>	32	4	11	4	
<b>Edad M (Dt)</b>	74,0 (12,5)	64,5 (7,6)	65,2 (8,6)	68,0 (11,9)	0.039
<b>Sexo (% hombres)</b>	25 (78,1%)	4 (100%)	9 (81,8%)	3 (75,0%)	0.761
<b>Charlson/Edad Me (RIQ)</b>	5 (4-6)	4 (3,0-5,7)	4 (2-5)	5 (2-5)	0.001
Ausente (0)	2 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Baja (1-2)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (36,4%)	1 (25,0%)	
Alta ( $\geq 3$ )	30 (92,7%)	4 (100%)	7 (63,6%)	3 (75,0%)	
<b>Grado funcional NYHA</b>					0.880
I	4 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	1 (25,0%)	
II	14 (43,8%)	3 (75,0%)	4 (36,4%)	2 (50,0%)	
III	12 (37,5%)	1 (25,0%)	6 (54,5%)	1 (25,0%)	
IV	2 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Enfermedad de base</b>					> 0.05
No consta	3 (9,4%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	
EPOC	17 (53,1%)	1 (25,0%)	6 (54,5%)	1 (25,0%)	
Neumonía	5 (15,6%)	1 (25,0%)	2 (18,2%)	0 (0,0%)	
Bronquiectasia	2 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	
Fiebre	2 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	
Infiltrado pulmonar	1 (3,1%)	1 (25,0%)	1 (9,1%)	1 (25,0%)	
Sospecha	2 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	
TBC/Asper	0 (0,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Insuf. Respiratoria	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Linfoma	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tabla 5.21. Tratamiento de *Aspergillus*

	Colonización	Enf. Posible	Enf. probable	Enf. Confirmada	P
<b>N</b>	32	4	11	4	
<b>Realizado</b>	14 (43,8%)	4 (100%)	7 (63,6%)	4 (100%)	0.036
<b>Correcto</b>	20 (62,5%)	1 (25,0%)	4 (36,4%)	3 (75,0%)	0.224
<b>Incorrecto</b>	12 (37,5%)	3 (75,0%)	7 (63,6%)	1 (25,0%)	0.324
No tratado	4 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	
Infratratado	2 (16,7%)	2 (66,7%)	3 (42,9%)	1 (100%)	
Sobreatado	6 (50,0%)	1 (33,3%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	

En los pacientes con EPE que tuvieron que reingresar, el número de días de ingreso en los 6 meses siguientes al hallazgo de *Aspergillus* en secreciones respiratorias, fue mayor en el grupo de pacientes colonizados que en los que tuvieron enfermedad por el hongo, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.057$ ). Sin embargo, los días de estancia media en el ingreso del diagnóstico fueron más en aquellos con enfermedad (Tabla 5.22).

**Tabla 5.22. Evolución**

	<b>Colonización</b>	<b>Enf. Posible</b>	<b>Enf. probable</b>	<b>Enf. Confirmada</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	32	4	11	4	
<b>Nº días post dco. M (Dt)</b>	21,7 (30,5)	3,2 (6,5)	5,5 (12,3)	5,0 (10,0)	0.057
<b>Días de estancia M (Dt)</b>	29,3 (17,7)	58,8 (71,9)	47,6 (58,2)	24,8 (24,5)	0.711
<b>Necesidad de Ventilación Mec</b>	4 (12,5%)	1 (25,0%)	5 (45,5%)	0 (0,0%)	0.081
<b>Mortalidad</b>	9 (28,1%)	1 (25,0%)	9 (81,8%)	1 (25,0%)	0.013

### **5.2.5. Colonizados frente a traqueobronquitis y aspergilosis invasoras confirmadas y probables**

Lo único estadísticamente significativo en esta comparativa fue lo siguiente:

- El número de pacientes con estancia previa en UCI fue significativamente mayor en los pacientes con aspergilosis invasoras ( $p= 0.033$ ) (Tabla 5.23)
- El porcentaje de pacientes con tratamiento antifúngico previo al diagnóstico fue menor en los colonizados que en los que tenían traqueobronquitis o aspergilosis invasora (47% vs. 67% vs. 86%;  $p= 0.032$ ) (Tabla 5.24).
- La mayor frecuencia del dolor pleurítico en las traqueobronquitis y aspergilosis invasoras que en los pacientes colonizados (50%, 36% y 9%, respectivamente;  $p= 0.018$ ) (Tabla 5.24).
- El mayor número de pacientes con tratamiento para *Aspergillus* en las traqueobronquitis y aspergilosis invasoras que en los colonizados ( $p= 0.032$ ) (Tabla 5.25).
- El mayor número de días de ingreso en los 6 meses siguientes al diagnóstico en los colonizados que en los que tenían enfermedad ( $p= 0.032$ ) (Tabla 5.26).
- La mayor mortalidad en los pacientes con enfermedad invasora (85,7%, 12 de los 14 pacientes) frente a los pacientes colonizados (31%, 14 de 45) y a los que padecían traqueobronquitis (33,3%, 2 de 6) ( $p= 0,001$ ) (Tabla 5.26).

Tabla 5.23. Tratamientos recibidos previos al diagnóstico

	Colonización	Traqueobronquitis	Invasoras	P
<b>N</b>	45	6	14	
<b>Ingresos previos</b>				0.438
0	23 (51,1%)	2 (33,3%)	5 (35,7%)	
1	6 (13,3%)	1 (16,7%)	4 (28,6%)	
2	11 (24,4%)	2 (33,3%)	3 (21,4%)	
>2	5 (11,1%)	1 (16,7%)	2 (14,3%)	
<b>Estancia UCI previa</b>	10 (22,2%)	1 (16,7%)	8 (57,1%)	0.033
<b>Intubación</b>	9 (20,0%)	1 (16,7%)	6 (42,9%)	0.199
<b>O2 domiciliario</b>	19 (42,2%)	5 (50,0%)	6 (42,9%)	0.937
<b>Quimioterapia</b>	5 (11,1%)	1 (16,7%)	4 (28,6%)	0.285
<b>Corticoides previos</b>				
Inhalados	20 (44,4%)	1 (16,7%)	3 (21,4%)	
Sistémicos	13 (28,9%)	3 (50,0%)	8 (57,1%)	0.275
<b>Corticoides actuales</b>	30 (66,7%)	5 (83,8%)	13 (92,9%)	0.174
Dosis / día > 30 mg	28 (62,2%)	3 (50,0%)	12 (85,7%)	> 0.05
<b>Tto antibiótico previo</b>	4 (9,3%)	6 (100%)	13 (92,9%)	0.803
<b>Tto antifúngico previo</b>	9 (20,0%)	1 (16,7%)	8 (57,1%)	0.021

Tabla 5.24. Características clínicas y analíticas al diagnóstico

	Colonización	Traqueobronquitis	Invasoras	P
<b>N</b>	45	6	14	
<b>Días de estancia previa</b>				
<b>Me (RIQ)</b>	0 (0-20)	24,5 (0-65,5)	8 (0-21,2)	0.320
<b>M (Dt)</b>	13,8 (21,7)	31,8 (33,2)	12,1 (13,6)	> 0.05
<b>Tto antifúngico actual</b>	21 (46,7%)	4 (66,7%)	12 (85,7%)	0.032
<b>Agudización EPOC</b>	11 (24,4%)	3 (50,0%)	5 (35,7%)	0.362
<b>Broncoespasmo</b>	12 (26,7%)	2 (33,3%)	2 (14,3%)	0.562
<b>Hemoptisis</b>	3 (6,7%)	0 (0,0%)	3 (21,4%)	0.178
<b>Dolor pleurítico</b>	4 (8,9%)	3 (50,0%)	4 (28,6%)	0.018
<b>Leucopenia</b>	1 (2,2%)	0 (0,0%)	2 (14,3%)	> 0.05
<b>Leucocitosis</b>	23 (51,1%)	2 (33,3%)	8 (57,1%)	0.227
<b>Deterioro funcional</b>	12 (26,7%)	1 (16,7%)	4 (28,6%)	0.849

**Tabla 5.25. Tratamiento de *Aspergillus***

	<b>Colonización</b>	<b>Traqueobronquitis</b>	<b>Invasoras</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	45	6	14	
<b>Realizado</b>	21 (46,7%)	4 (66,7%)	12 (85,7%)	0.032
<b>Correcto</b>	28 (62,2%)	4 (66,7%)	6 (42,9%)	0.400
<b>Incorrecto</b>	17 (37,8%)	2 (33,3%)	8 (57,1%)	0.072
No tratado	6 (35,3%)	1 (50,0%)	2 (25,0%)	
Infratratado	2 (11,8%)	1 (50,0%)	5 (62,5%)	
Sobretreatado	9 (52,9%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	

**Tabla 5.26. Evolución**

	<b>Contaminación</b>	<b>Traqueobronquitis</b>	<b>Invasoras</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	45	6	14	
<b>Nº días post dco. M (Dt)</b>	18,5 (28,6)	4,3 (10,6)	3,9 (10,1)	0.032
<b>Días de estancia M (Dt)</b>	36,6 (30,5)	24,8 (20,6)	53,1 (52,6)	0.195
<b>Necesidad de Ventilación Mec</b>	9 (20,0%)	1 (16,7%)	7 (50,0%)	0.071
<b>Mortalidad</b>	14 (31,1%)	2 (33,3%)	12 (85,7%)	0.001

## 5.2.6. Traqueobronquitis frente a aspergilosis invasora

Cabe destacar que el 50% de los pacientes (3) con traqueobronquitis y el 85,7% de los pacientes con aspergilosis invasora (12) estaban recibiendo una dosis de prednisona > 30 mg/día en el momento del diagnóstico, si bien no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

También es reseñable que en 3 de los 4 pacientes con traqueobronquitis a los que se le realizó una TC torácica se describieron bronquiectasias (75%), frente a 2 de los 14 con enfermedad invasora (18%), sin que estos datos alcanzasen significación estadística ( $p= 0.076$ ).

La mortalidad de los pacientes con traqueobronquitis (2 de los 7; 28,6%) fue inferior a la de los que tenían aspergilosis invasora (13 de los 17; 76,5%) pero sin diferencias significativas ( $p= 0.061$ ). Sin embargo, cuando se consideraban sólo las aspergilosis probables y probadas el exitus se producía en 2 de los 6 (33,3%) de traqueobronquitis y en 12 de los 14 (85,7%) aspergilosis invasora, lo cual alcanzó diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.037$ ) (Tabla 5.27).

**Tabla 5.27. Evolución**

	<b>Traqueobronquitis</b>	<b>Invasoras</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	6	14	
<b>Nº días post dco. M(Dt)</b>	4,3 (10,6)	3,9 (10,1)	0.968
<b>Días de estancia M(Dt)</b>	24,8 (20,6)	53,1 (52,6)	0.109
<b>Necesidad de VM</b>	1 (16,7%)	7 (50,0%)	0.324
<b>Mortalidad</b>	2 (33,3%)	12 (85,7%)	0.037

## 5.3 ANALISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante, la regresión logística fue estadísticamente significativa ( $p= 0.03$ ,  $r^2$  Cox= 0.304) respecto a la mortalidad en relación a:

- Ausencia de tratamiento antifúngico ( $p= 0.068$ ; OR= 3,46, 95% CI= 0,91-13,08).
- Las categorías de aspergilosis ( $p= 0.030$ ) debido a la asociación con aspergilosis probada ( $p= 0.055$ , OR= 11,91, 95% CI= 0,10-149,17) cuando se usa la colonización como referencia.
- La leucocitosis ( $p= 0.003$ , OR= 7,41, 95% CI= 1,96-28,57) cuando se usa la leucopenia como referencia.

## **DISCUSIÓN**

## 6.DISCUSIÓN

El aislamiento de *Aspergillus* spp. en el cultivo de las secreciones respiratorias del árbol respiratorio inferior y su significación clínica ha sido ampliamente estudiado en pacientes inmucomprometidos<sup>61</sup>. De hecho, la aspergilosis invasora está descrita clásicamente como una de las complicaciones infecciosas más graves en los pacientes con neutropenia prolongada y de los receptores de trasplantes, cuya incidencia oscila entre el 5 y el 20% en los pacientes de mayor riesgo<sup>8</sup>. Parece claro que la neutropenia en los pacientes inmunocomprometidos es el factor de riesgo más importante para la aspergilosis, ya que los polimorfonucleares y los macrófagos son la primera línea de defensa frente a *Aspergillus*<sup>33</sup>.

El aislamiento de *Aspergillus* spp en las secreciones respiratorias de los pacientes inmunocompetentes ha sido poco investigado. Sin embargo, en algún trabajo se ha asociado significativamente con la EPOC y el tratamiento sistémico con corticoides<sup>62</sup>. Además, en este tipo de pacientes, el diagnóstico de aspergilosis es más difícil porque: a) la ubicuidad del hongo dificulta la distinción entre contaminación e infección, b) los procedimientos diagnósticos habituales empleados en el paciente inmunodeprimido no están validados en los demás, y c) las técnicas invasoras que constituyen el *gold* estándar del diagnóstico no se suelen poder llevar a cabo en pacientes con una función pulmonar muy deteriorada<sup>61,63</sup>.

En este estudio se ha intentado averiguar el significado clínico del hallazgo de *Aspergillus* en el cultivo de secreciones respiratorias. Para ello se ha realizado un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes en un hospital

en el que no se hacen trasplantes, utilizando, por falta de otros, los criterios que definen la enfermedad en los pacientes inmunodeprimidos.

Desde el punto de vista epidemiológico destaca un predominio de los hombres (75%) de edad avanzada (edad media próxima a los 70 años) y con una comorbilidad alta. Además, el 77% de los pacientes tenían una enfermedad pulmonar estructural (57% EPOC) y sólo un 4% eran neutropénicos, el 75% estaban en tratamiento con esteroides (más del 90% con dosis de prednisona > 30 mg/día) y el 93% habían recibido previamente antibióticos. Parece que la reducción del aclaramiento pulmonar de las conidias de *Aspergillus* inhaladas en los pacientes con enfermedad pulmonar estructural crónica y la alteración que los corticoides producen en los mecanismos defensivos celulares del pulmón, favorecen la colonización y posterior invasión del hongo en las vías respiratorias, y pueden ser factores de riesgo de aspergilosis en los pacientes no profundamente inmunodeprimidos<sup>21,64</sup>. La población anciana, que es mayoría en este estudio, también puede tener alteraciones en la inmunidad celular a nivel pulmonar, en particular si padecen enfermedades pulmonares crónicas y han sido tratados con corticoides<sup>65</sup>.

De los 69 casos válidos, el 65% fueron considerados como colonizados. Entre los enfermos predominó la aspergilosis invasora aguda sobre las formas crónicas y es que cada vez son más frecuentes las descripciones de esta presentación en pacientes con enfermedad pulmonar estructural, sobre todo en las EPOC tratadas con esteroides sistémicos<sup>9-13</sup>. La incidencia actual no se conoce exactamente debido a la falta de una definición consistente de los casos y de estudios de vigilancia y postmortem<sup>3,14</sup>. De forma general, la frecuencia de la EPOC como enfermedad de base en la aspergilosis invasora varía en los diferentes estudios entre el 1% y 10%<sup>7,66-68</sup>. Pero cuando se analiza esta misma

variable en pacientes críticos con o sin procesos hematológicos malignos, la enfermedad pulmonar ocupa los primeros lugares<sup>10,11,61</sup>.

En la comparativa entre colonizados y enfermos no se encontraron diferencias en las características antes descritas, excepto que la edad de los primeros fue significativamente mayor. Aunque este estudio no fue diseñado para identificar las variables que diferencian la colonización de la infección, un número significativamente más alto de pacientes infectados habían estado antes en la UCI, recibieron previamente antifúngicos, tenían enfisema y dolor pleurítico. La dosis diaria de corticoides ( $\geq 30$  mg/día de prednisona) ha sido señalada en varios estudios como un posible marcador del paso de la colonización a la infección, incluso otros autores han observado como la incidencia de infección aumenta significativamente a partir de 60 mg/día<sup>8,69</sup>. Sin embargo, en el presente estudio este hecho no se ha puesto de manifiesto. El 75% de los pacientes con enfermedad por *Aspergillus* recibían en el momento del diagnóstico una dosis superior a 30 mg/día, frente al 62,2% de los colonizados, sin que haya diferencias estadísticamente significativas. Además, del total de pacientes con dosis de 60 mg/día, el 61% correspondían a colonizados y sólo el 39% a enfermos. Así mismo, destaca que el 83% de los pacientes que no tomaban esteroides no desarrollaron enfermedad pulmonar. Por tanto, nuestros datos sólo parecen indicar que el tratamiento con corticoides favorece la colonización de la vía aérea por *Aspergillus*, pero nada más.

Tampoco se han hallado diferencias entre enfermos y colonizados en cuanto a las manifestaciones clínicas y a los resultados de las pruebas complementarias realizadas. En nuestra serie de pacientes con aspergilosis invasora, no llama la atención la ausencia de los clásicos signos del halo y de la semiluna en la TC torácica, habituales en los pacientes inmunodeprimidos. En el

caso del signo del halo que aparece en la primera semana, probablemente se debe a que es una población sin neutropenia, en la que los polimorfonucleares impiden la angioinvasión responsable del mismo. La falta del signo de la semiluna que aparece en la cuarta semana, debido a la reconstitución inmune en los pacientes trasplantados, también se puede explicar por la ausencia de este fenómeno en nuestra población<sup>4,45</sup>.

*A. fumigatus* fue, como en otras series, la especie más frecuentemente aislada<sup>62,65</sup>. Pero, además, en este estudio su aislamiento estuvo significativamente unido a la categoría diagnóstica: 66,7% de los pacientes colonizados y 100% de los que tenían una aspergilosis probada. Esto significa que la presencia de la especie *A. fumigatus* eleva a 16 el riesgo de padecer infección por el hongo (66,7% en los colonizados vs. 91,7% en los infectados;  $p=0.00003$ ,  $OR=16,50$ ).

Por otro lado, es sorprendente el hecho de que en las historias clínicas del 51% de los pacientes no se haga referencia a la significación clínica del aislamiento de *Aspergillus* spp., lo que hace pensar que se subestima la presencia del hongo en las secreciones respiratorias por parte de los clínicos. Sólo en el 36% de los pacientes hay una sospecha de la presencia aspergilar en las secreciones respiratorias, de los cuales 11 estaban colonizados y 13 padecían enfermedad por *Aspergillus*. Este dato contrasta con que más de la mitad de los pacientes recibieran tratamiento antifúngico para este hongo, siendo apropiado en el 55% de las ocasiones.

El éxito terapéutico de la aspergilosis en los pacientes no inmunodeprimidos depende de la precocidad en el diagnóstico, aunque el retraso es la norma<sup>11</sup>. Lógicamente el tratamiento antifúngico se inició en un mayor número de pacientes infectados (83,3% -21-) que colonizados (46,7% -20-)( $p=$

0.003), pero a diferencia de estudios previos, también recibieron antifúngicos el 46,7% de los pacientes que de forma retrospectiva han sido clasificados como colonizados<sup>11,65</sup>. Este hecho quizás se deba a que la asignación de las categorías diagnósticas en el estudio ha sido retrospectiva y el médico que inició el tratamiento no las tuvo en cuenta, sino que actuó considerando que ante la falta de un diagnóstico preciso y rápido en el paciente crítico, la administración precoz de antifúngicos puede salvar vidas.

Voriconazol, sólo o en combinación, ha sido el antifúngico más utilizado. En estudios previos los pacientes con aspergilosis invasora tratados con voriconazol se curan y sobreviven más que los que reciben anfotericina B<sup>46</sup>. También se ha mostrado un fármaco eficaz en la aspergilosis pulmonar crónica<sup>62</sup>.

Como era de esperar, la mortalidad ha sido significativamente mayor en los pacientes con aspergilosis, y dentro de éstos, en aquellos con enfermedad invasora más que en los que padecían traqueobronquitis simple. En el análisis multivariante, la regresión logística muestra la asociación entre la mortalidad y aquellas variables en relación con tratamiento (ausencia de antifúngicos), enfermedad (categoría diagnóstica) e inmunidad (leucocitosis).

Hoy día, el aislamiento de *Aspergillus* spp. en el cultivo de secreciones respiratorias en pacientes no inmunocomprometidos (no neutropénicos y no trasplantados, como es el caso de nuestro estudio) no es una excepción y produce en el médico una gran incertidumbre. Como sugieren otros autores<sup>64</sup>, los pacientes con EPOC evolucionados, habitualmente tratados con corticoides y sobretodo en situación crítica, deben ser añadidos a la lista de pacientes susceptibles de padecer infección por *Aspergillus*, mejorando los criterios diagnósticos y validándolos con largas cohortes de pacientes.

## **CONCLUSIONES**

## 7.CONCLUSIONES

1.- Los pacientes con aislamiento de *Aspergillus* spp. en las secreciones respiratorias se caracterizan por ser hombres de edad avanzada con un alto grado de comorbilidad, padecer una enfermedad pulmonar estructural y recibir corticoterapia y antibioterapia de amplio espectro previas.

2.- La colonización es más frecuente que la infección y entre los enfermos predomina la aspergilosis invasora.

3.- No se han descubierto factores predictores del paso de colonización a infección, pero el estudio no estaba diseñado con esta finalidad.

4.- La mortalidad global ronda el 40% y es significativamente más alta en los enfermos (62,5%) que en los colonizados.

5.- Por esta razón, el hecho de hallar un cultivo positivo para *Aspergillus* debe obligar a descartar una aspergilosis invasora e iniciar tratamiento antifúngico si existen factores de riesgo de esta enfermedad.

6.- Se deben realizar estudios prospectivos que confirmen los hallazgos de este estudio.

## **ANEXOS**

<b>Nº HISTORIA</b>	
<b>FECHA NACIMIENTO</b>	
<b>EDAD</b>	
<b>SEXO</b>	
<b>FECHA DE DIAGNÓSTICO</b>	

<b>INDICE DE CHARLSON</b>	
<b>INDICE DE CHARLSON-EDAD</b>	
<b>CLASE FUNCIONAL DE LA NYHA</b>	

<b>HISTORIA RESPIRATORIA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>			
<b>ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA</b>					
<b>BRONQUITIS CRÓNICA</b>					
<b>ENFISEMA</b>					
<b>FIBROSIS</b>					
<b>CAVIDAD PULMONAR</b>			<b>BULLA</b>	<b>CAVERNA</b>	<b>OTRA</b>
<b>BRONQUIECTASIAS</b>					
<b>O2 DOMICILIARIO</b>					
<b>COR PULMONALE</b>					
<b>OTRA ENFERMEDAD PULMONAR</b>					

<b>INMUNODEPRESIÓN</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>		
<b>DIABETES</b>				
<b>ENF. GRANULOMATOSA CRÓNICA</b>				
<b>Tx CON CORTICOIDES</b>				
<b>Tx QUIMIOTERAPICO ACTUAL</b>				
<b>VIH / SIDA</b>				
<b>OTROS Tx INMUNOSUPRESORES</b>				

<b>DOSIS CORTICOIDES</b>	<b>&lt; 10 mg</b>	<b>&lt; 30 mg</b>	<b>&lt; 60 mg</b>	<b>&gt; 60 mg</b>
<b>NEUTROPENIA</b>	<b>&lt; 1000</b>	<b>&lt; 500</b>	<b>&lt; 100</b>	
<b>Nº CD4</b>	<b>&lt; 500</b>	<b>&lt; 200</b>	<b>50</b>	

OTRA PATOLOGÍA PREVIA	SI	NO		
DIABETES MELLITUS				
ENF. GRANULOMATOSA CRONICA				
ALCOHOLISMO				
VIH / SIDA				
COLAGENOSIS				
LEUCEMIA / S. LINFOPROLIFERATIVO				
ANEMIA APLÁSICA				
TUMOR SÓLIDO ACTIVO				
TRANSPLANTE ÓRGANO				
RECHAZO TRANSPLANTE				
E. INJERTO CONTRA HUÉSPED				
ANTECEDENTES CANDIDIASIS			OROFARINGEA	SISTÉMICA
ANTECEDENTES ASPERGILOSIS			COLONIZACIÓN	INVASORA
CIRUGÍA ORL				

OTROS FACTORES PREDISPONENTES	SI	NO		
Nº INGRESOS EN EL AÑO PREVIO			¿CUÁNTOS?	
DÍAS DE INGRESO EN EL AÑO PREVIO			¿CUÁNTOS?	
ESTANCIA EN UCI EN EL INGRESO ACTUAL (PREVIA AL DIAGNÓSTICO)				
INTUBACIÓN				
TX ANTIBIÓTICO PREVIO			¿CUÁNTOS?	
TX ANTIFUNGICO PREVIO				
VIA INTRAVENOSA			PERIFÉRICA	CENTRAL

CUADRO CLINICO	SI	NO
FIEBRE		
AGUDIZACIÓN PERSISTENTE DE EPOC		
BRONCOESPASMO		
HEMOPTISIS		
DOLOR PLEURÍTICO		
EPISTAXIS		

Nº LEUCOCITOS / mm3	< 4000	4000-10000	> 10000	NO CONSTA

Rx TORAX	SI	NO		
REALIZADA				
NORMAL				
INFILTRADO			FOCAL	DIFUSO
NÓDULOS			UNICO	≥ 2
CAVITACIÓN			UNICA	≥ 2
ASPERGILOMA				

TAC TORAX	SI	NO		
REALIZADA				
NORMAL				
INFILTRADO			FOCAL	DIFUSO
NÓDULO			UNICO	≥ 2
CAVITACIÓN			UNICO	≥ 2
ASPERGILOMA				
SIGNO DEL HALO				
SIGNO DE LA SEMILUNA				

ASPECTO ENDOSCOPICO (BRONCOSCOPIA)	SI	NO
REALIZADA		
NORMAL		
NO INVASORA		
• Hiperemia		
INVASORA		
• Exudados membranosos		
• Ulceraciones		

Nº CULTIVOS DE ESPUTOS (+) PARA ASPERGILLUS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO	
INTERVALO (DÍAS) ENTRE EL 1º CULTIVO POSITIVO Y EL DIAGNÓSTICO	

MICROBIOLOGIA DEL INGRESO ACTUAL	+	-	NO REALIZADO	
CULTIVO DE ESPUTO				
CULTIVO BAS				
CULTIVO BIOPSIA				HIFAS
				SI/NO
HEMOCULTIVO				
CULTIVO OTRA MUESTRA				HIFAS
				SI/NO
				SI/NO
GALACTOMANANO				

DIAGNÓSTICO (Ver anexo 1)	DX DEFINITIVO	NUESTRO DX	CORRELA- CIÓN	FIABILIDAD NUESTRO DX
ASPERGILOMA			SI	CERTEZA
NEUMONÍA				
A. PULMONAR NECROTIZANTE CRÓNICA				
TRAQUEOBRONQUITIS NO INVASORA			NO	PROBABLE
TRAQUEOBRONQUITIS INVASORA				
COLONIZACIÓN				
NO CONSTA				POSIBLE

TRATAMIENTO	SI	NO	
REALIZADO			
CORRECTO (Ver anexo 2)			
ASOCIACIÓN ANTIFUNGICOS			¿CUÁLES?

FÁRMACO	VIA ORAL dosis / día	VIA I.V. dosis / día	DURACIÓN ORAL	DURACIÓN IV	DURACIÓN TOTAL (oral + iv)
ANFOTERICINA B					
ITRACONAZOL	Suspensión				
	cápsulas				
CASFOFUNGINA					
VORICONAZOL					

<b>EVOLUCIÓN</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
<b>INGRESO EN UCI (INGRESO ACTUAL)</b>			
<b>INTUBACIÓN (INGRESO ACTUAL)</b>			
<b>VENTILACIÓN MECÁNICA (INGRESO ACTUAL)</b>			
<b>NECESIDAD DE CIRUGÍA</b>			
<b>SECUELAS</b>			<b>CAUSA DE LA MUERTE</b>
<b>EXITUS</b>			<b>CAUSA DE LA MUERTE</b>

<b>DÍAS DE ESTANCIA (INGRESO ACTUAL)</b>	
<b>Nº INGRESOS POST- DIAGNÓSTICO (6 MESES)</b>	
<b>Nº INGRESOS EN UCI POST- DIAGNÓSTICO (6 MESES)</b>	
<b>Nº DIAS DE ESTANCIA POST- DIAGNÓSTICO (6 MESES)</b>	

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Landínez R.J, Alberte A. Hongos productores de micosis oportunistas (II): Géneros *Candida* y *Aspergillus* en: García-Rodríguez J.A, Picazo J.J et al. Microbiología Médica. Ed Mosby. Madrid 1996: Tomo I: 691-702.
2. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46:327-60.
3. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007; 30:782-800.
4. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med 2009; 360:1870-84.
5. Denning D.W. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26:781-803.
6. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. Clin Infect Dis 2001; 33: 641–647.
7. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 *Aspergillus* Study Group. Medicine (Baltimore) 2000; 79:250-60.
8. Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Serrano R, Menéndez R et al. Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado de inmunodepresión. Rev Esp Quimioter 2008; 21(2):127-142.
9. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. Clin Infect Dis 1998; 26: 1473–1475.
10. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170:621-5.
11. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. Crit Care 2005; 9: R191–R199.
12. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 427–429.
13. Ali ZA, Ali AA, Tempest ME, Wiselka MJ. Invasive pulmonary aspergillosis complicating chronic obstructive pulmonary disease in an immunocompetent patient. J Postgrad Med 2003; 49:78–80.

14. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive Aspergillosis in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2007; 45:205-16.
15. Soubany AO, Chandrasecar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121:1988-99.
16. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 310–350.
17. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362:1828–38.
18. O'Donnell MR, Schmidt GM, Tegtmeier BR, Faucett C, Fahey JL, Ito J et al. Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients: impact of amphotericin prophylaxis in high-risk patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:827–34.
19. Martino R, Subira M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* 2002; 116:475–82.
20. Schaffner A, Douglas H, Braude A. Selective protection against *Conidia* by mononuclear and against *Mycelia* by polymorphonuclear phagocytes in resistance to *Aspergillus*. *J Clin Invest* 1982; 69: 617–631.
21. Roilides E, Uhlig K, Venzon D, Pizzo PA, Walsh TJ. Prevention of corticosteroid-induced suppression of human polymorphonuclear leukocyte-induced damage of *Aspergillus fumigatus* hyphae by granulocyte colony-stimulating factor and gamma interferon. *Infect Immun* 1993; 61: 4870–4877.
22. Shoham S, Levitz S. The immune response to fungal infections. *Br J Haematol* 2005; 129: 569–582.
23. Balloy V, Huerre M, Latge JP, Chignard M. Differences in patterns of infection and inflammation for corticosteroid treatment and chemotherapy in experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Infect Immun* 2005; 73: 494–503.
24. Berenguer J, Allende MC, Lee JW, Garrett K, Lyman C, Ali NM et al. Pathogenesis of pulmonary aspergillosis. Granulocytopenia versus cyclosporine and methylprednisolone-induced immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1079–1086.
25. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954–963.

26. Leav BA, Fanburg B, Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med* 2000; 343: 586.
27. Barouky R, Badet M, Saint Denis M, Soubirou JL, Philit F, Guerin C. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and disseminated aspergillosis. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 380–382.
28. Denning D. W. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl 2): 25-31.
29. Rafferty P, Biggs BA, Crompton GK, Grant IW. What happens to patients with pulmonary aspergilloma? Analysis of 23 cases. *Thorax*. 1983; 38(8): 579–583.
30. Basich JE, Graves TS, Baz MN, Scanlon G, Hoffmann RG, Patterson R et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics. *J. Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 98-102.
31. Mroueh S, Spock A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 105: 32-36.
32. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006; 27: 615-626.
33. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7–14.
34. Denning DW, Riniotis, K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: cases series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl. 3):S265-80.
35. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive Aspergillosis in 2002: An Update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21:161–172.
36. Muñoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: clinical and diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (suppl 7): 24–39.
37. Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, Ojo TC, Lannettoni MD, Lynch JP 3rd. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. *Chest* 2001; 119: 169–175.
38. Koh LP, Goh YT, Linn YC, Hwang J, Tan P. Pseudomembranous tracheobronchitis caused by *Aspergillus* in a patient after peripheral blood stem cell transplantation. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29: 531–533.

39. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, eds. Guide to Clinically Significant Fungi. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
40. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002; 186: 1297–1306.
41. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, Lioure B, Waller J, Campos F et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20:1898–1906.
42. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1417-27.
43. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S et al. Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:27–34.
44. Einsele H, Loeffler J. Contribution of new diagnostic approaches to antifungal treatment plans in high-risk haematology patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: Suppl 4:37-45.
45. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44:373-9.
46. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global *Aspergillus* Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347:408-15.
47. Hoffman HL, Rathbun RC. Review of the safety and efficacy of voriconazole. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 409–429.
48. Pagano L, Ricci P, Nosari A, Tonso A, Buelli M, Montillo M et al. Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with acute leukemia in haematological complete remission: a retrospective study and review of the literature. *Br J Haematol* 1995; 89: 500–5.
49. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, Pizzolo G, Verlato G, Tecchio C et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. *Eur J Clin Invest* 1999; 29:453–7.
50. Freimond N, Le Loch JB, Devouaoux B, Harf R, Rakotomalala A, Pacheco Y. *Aspergillus* bronchitis and aspergilloma treated successfully with voriconazole. *Rev Mal Resp* 2005; 22:811-4.

51. Chow L, Brown NE, Cunimoto D. An unusual case of pulmonary invasive aspergillosis and aspergilloma cured with voriconazole in a patient with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:106-10.
52. Hashimoto M, Honda Y, Fujishima T. Successful treatment by voriconazole for pulmonary aspergilloma of elderly patient. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007; 45:957-61.
53. Mouton JW, van Peer A, de Beule K, Van Vliet A, Donnelly JP, Soons PA. Pharmacokinetics of Itraconazole and Hydroxyitraconazole in Healthy Subjects after Single and Multiple Doses of a Novel Formulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:4096-4102.
54. Ahmad S, Singer S, Leissa B. Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet* 2001; 357: 1766–1767.
55. Bandrés Gimeno R, Muñoz Martínez MJ. Prolonged Therapeutic Response to Voriconazole in a Case of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:49-51.
56. Erwin GE, Fitzgerald JE. Case Report: Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Allergic Fungal Sinusitis Successfully Treated with Voriconazole. *J Asthma* 2007; 44:891-5.
57. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. CT of invasive pulmonary aspergillosis. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 1015–1020.
58. Gavaldá J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(10):571-8.
59. Charlson M.E, Pompei P, Ales K.L, McKenzie R.M. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373 – 383.
60. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245 – 1251.
61. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10: R31.
62. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. A validated clinical approach for the management of aspergillosis in critically ill patients: ready, steady, go!. *Crit Care* 2006; 10: 132.
63. Denning DW. Aspergillosis in "nonimmunocompromised" critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 580-581.

64. Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock* 1999; 11: 153-159.
65. Soubani AO, Khanchandani G, Ahmed HP. Clinical significance of lower respiratory tract *Aspergillus* culture in elderly hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 491-494.
66. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358–366.
67. Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992; 93: 29–34.
68. Bouza E, Guinea J, Pelaez T, Perez-Molina J, Alcalá L, Muñoz P. Workload due to *Aspergillus fumigatus* and significance of the organism in the microbiology laboratory of a general hospital. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2075-9.
69. Garcés J.M, Terradas R, Álvarez-Lerma F, Grau S, Salvadó M, Torres-Rodríguez J.M. Aspergilosis pulmonar. Papel de los corticoides como factor de riesgo asociado en el bronquítico crónico. *Rev Clin Esp* 2003; 203:472-4.