

Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente con EPOC

María Luisa García-Aguinaga^{1,4}, Clara Tamiri Rodríguez-González², Edgar Joseph Sabado-Angngasing², Rafael Velayos-Rubio³, Juan González-González¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital de El Escorial. San Lorenzo de El Escorial (Madrid). España

²Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de El Escorial. San Lorenzo de El Escorial (Madrid). España

³Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España

⁴Facultad de Medicina. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid. España

Recibido: 12/11/2019

Aceptado: 10/02/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: García-Aguinaga ML, Rodríguez-González CT, Sabado-Angngasing EJ, Velayos-Rubio R, González-González J. Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente con EPOC. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 33-35. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a12.

Cite this as: García-Aguinaga ML, Rodríguez-González CT, Sabado-Angngasing EJ, Velayos-Rubio R, González-González J. Invasive pulmonary Aspergillosis in COPD patient. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 33-35. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a12.

Autor para correspondencia: María Luisa García-Aguinaga. marisa_aguinaga@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Aspergilosis pulmonar invasiva
- ▷ *Aspergillus fumigatus*
- ▷ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- ▷ Fiebre de origen desconocido

Keywords

- ▷ Invasive pulmonary aspergillosis
- ▷ *Aspergillus fumigatus*
- ▷ Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- ▷ Fever of unknown origin

Resumen

Paciente con EPOC grave que ingresó con febrícula mantenida, disnea, tos productiva y síndrome constitucional, tras hospitalizaciones en los últimos meses por sobreinfecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Se confirmó aspergilosis pulmonar invasiva, variante crónica, tras estudio completo. Fue tratada con antifúngicos durante 8 semanas, con mejoría clínica, radiológica y negativización de esputos. Es vital tener un alto índice de sospecha de esta entidad en broncopatas con esteroides previos y tratar de forma precoz, pues alcanza una mortalidad del 80-95% sin tratamiento.

Abstract

Severe COPD patient admitted to hospital with sustained fever, dyspnea, productive cough and constitutional syndrome, following several hospitalizations in the previous months due to superinfection with *Pseudomonas aeruginosa*. After investigation, the chronic form of Invasive Pulmonary Aspergillosis was diagnosed. The patient was treated with antifungals for 8 weeks, achieving clinical and radiological improvement, and sputum negativization. A high index of suspicion of this entity is very important for early diagnosis and early treatment in bronchopaths, since mortality has been estimated to reach 80-95% in untreated patients.

Puntos destacados

- ▷ Importancia de sospechar aspergilosis pulmonar invasiva en broncopatas que presentan infecciones pulmonares repetidas y mala respuesta a antibióticos.
- ▷ Internistas y neumólogos debemos pensar en esta entidad para tratarla precozmente, evitar ingreso en UCI y reducir la morbimortalidad.

Introducción

Aspergillus fumigatus es un hongo filamentoso ubicuo, la especie más patógena y que más se aísla en cuadros invasivos, causante de aspergiloma (colonización de cavidades previas de tuberculosis, sarcoidosis...), aspergilosis broncopulmonar alérgica y aspergilosis pulmonar invasiva (API)¹. Esta última

es más habitual en inmunocomprometidos: la variante aguda, en tumores oncohematológicos, trasplantes o neutropenia; la crónica, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La API es muy grave y sin tratamiento causa una alta mortalidad. Para el diagnóstico, es necesario histología o cultivo de *Aspergillus*, galactomanano y tomografía axial computarizada torácica de alta resolución (TACAR).

Historia clínica

Mujer de 73 años dislipémica, ex fumadora, con EPOC tipo enfisema estadio III de la Global Initiative for Chronic Lung Disease (GOLD), con bronquiectasias, portadora de oxígeno domiciliario. Estable hasta enero de 2019, cuando inició disnea progresiva hasta ser de mínimos esfuerzos, pérdida ponderal progre-

siva (7 kg en 6 meses, 13% del peso global), astenia, anorexia, amiotrofia, sudoración nocturna, febrícula diaria de hasta 37,5 °C e infecciones respiratorias recidivantes. Fue tratada con voriconazol durante 10 días al aislarse *Aspergillus fumigatus* en esputo. Ingresó en junio y julio de 2019 por sobreinfección de bronquiectasias por *Pseudomonas aeruginosa*, recibiendo varios ciclos de antibióticos, el último con piperacilina-tazobactam y, posteriormente, amikacina y ciprofloxacino, al alta con colistina inhalada.

Acudió a nuestro hospital en agosto de 2019 por aumento de su disnea habitual hasta ser de reposo, tos y expectoración verdosa oscura, dolor torácico punzante ocasional y febrícula de hasta 37,8 °C. A la exploración, caquéctica (peso de 46 kg), afebril y eupneica, saturaciones de 92-96% con oxígeno suplementario a 2 l/min, crepitantes y roncus en la base pulmonar derecha. Resto de la exploración normal.

Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Cultivo de esputo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* y tres cultivos positivos para *Aspergillus fumigatus*. Hemocultivos y urocultivos estériles.
- Análisis anodinas, con elevación persistente de proteína C reactiva 13-15 mg/dl (normal $\leq 0,60$), precipitinas negativas, galactomanano negativo.
- Radiografía tórax. Signos de enfisema, lesiones lineales en campo medio e inferior derechos compatibles con atelectasias-bronquiectasias (Figura 1).
- Ecocardiograma transtorácico. Sin hallazgos significativos.
- TACAR. Signos de enfisema centrolobulillar, extensas áreas de vidrio deslustrado y síndrome de lóbulo medio crónico. Se sobreañaden zonas de consolidación parcheadas múltiples periféricas, predominantes en lóbulo inferior derecho, imágenes en halo propias de *Aspergillus*, a considerar sobreinfección como causa más probable de aspergilosis semiinvasiva o broncoinvasiva u otras etiologías de neumonía inusual parcheada (Figura 2).

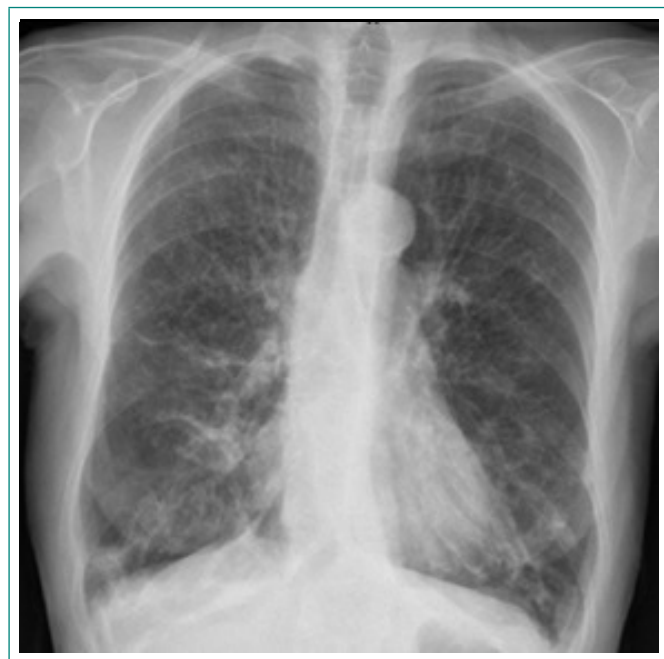


Figura 1. Radiografía de tórax. Signos de enfisema, lesiones lineales en campo medio e inferior derechos compatibles con atelectasias-bronquiectasias



Figura 2. TACAR torácica. Síndrome de lóbulo medio crónico (flecha superior) y nódulo con signo del halo propio de aspergilosis pulmonar invasiva (flecha inferior)

Evolución

Se decidió ingreso y tratamiento con meropenem y amikacina cubriendo probable *Pseudomonas*, confirmada en cultivo de esputo. Persistió la mala evolución con febrícula, disnea y tos, por lo que, a la vista de la TACAR, con nódulos-signo del halo no visibles en TC previa, y aislamiento repetido de *Aspergillus fumigatus*, se inició tratamiento antifúngico con voriconazol y caspofungina intravenosa, y se solicitó broncoscopia: lavado broncoalveolar con cultivo positivo de *Aspergillus*.

Se planteó el traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), que la paciente rechazó, manteniendo tratamiento en planta de hospitalización. A la semana, desapareció la fiebre y disminuyó la tos, por lo que se decidió alta y continuar con voriconazol hasta completar 6-12 semanas (niveles 1,54 $\mu\text{g}/\text{dl}$ [normal 1-5,5]). Al tener malnutrición severa, se añadieron acetato de megestrol y batidos hiperproteicos, con mejoría ponderal; mantuvo colistina inhalada. Se suspendió voriconazol en la octava semana por efectos secundarios; tuvo cultivos de esputo negativos a *Aspergillus*, pero positivos para *Pseudomonas*.

Requirió nuevo ingreso con piperacilina-tazobactam, presentando posterior mejoría clínica y TACAR de control en octubre de 2019 con resolución de las lesiones.

Diagnóstico

Probable API, variante crónica necrotizante.

Discusión y conclusiones

En las últimas dos décadas, se ha objetivado un aumento de la incidencia de API en pacientes críticos con hemopatías, trasplante o neutropenia, pero cada vez más asociada a otras enfermedades como la EPOC (30-50% de los casos de API)². De hecho, en los pacientes con EPOC, la mortalidad es mayor que en los hematológicos (89% frente a 59%), en parte por el retraso en el diagnóstico y el tratamiento^{3,4}. La causa del aumento de casos de API en los pacientes con

EPOC no está bien precisada, pero sí se han descrito factores de riesgo: deterioro del aclaramiento mucociliar, gravedad de la EPOC, tratamiento corticoideo superior a 3 semanas, otras infecciones bacterianas y víricas, antibióticos de amplio espectro previo, exposición o colonización por *Aspergillus*, obras de construcción o renovación del hospital y factores genéticos²⁻⁵.

El daño histológico pulmonar es distinto según el estado inmunológico de los pacientes: en los neutropénicos, hay angioinvasión, hemorragia intraalveolar e infartos pulmonares, mientras que en los no neutropénicos, predomina la necrosis inflamatoria sin invasión vascular⁶ (la afectación en la EPOC es más broncoinvasiva que angioinvasiva). Esto explica que los pacientes con EPOC tengan menores lesiones radiológicas pulmonares propias de la API que los neutropénicos, como el signo del halo (zona hemorrágica periférica a un nódulo) que sí tenía nuestro caso clínico, o el signo de aire creciente (que es tejido pulmonar infartado delimitado por espacio de aire)³⁻⁵.

Con respecto a la clínica, los pacientes con EPOC y con API suelen referir astenia, disnea, fiebre, sudoración nocturna, tos, sibilancias, hemoptisis, dolor torácico y pérdida ponderal²⁻⁵. El diagnóstico se suele establecer después de varios meses de evolución y la API entra en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido. Desde el punto de vista radiológico, los hallazgos son inespecíficos, pero lo habitual son infiltrados y nódulos, en general, sin halo en los pacientes con EPOC por las alteraciones histológicas antes descritas³.

Por tanto, el diagnóstico de certeza de API en los pacientes con EPOC es difícil: no existe ningún signo clínico o radiológico patognomónico y es de escasa utilidad la determinación sérica de galactomanano y de 1.3-beta-D-glucan, pues su sensibilidad y especificidad son más bajas en personas con EPOC que en neutropénicas⁵. Se está investigando con buenos resultados la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero aún no está comercializada para su uso clínico. Es importante tener un alto índice de sospecha como en el caso presentado: broncópatas tratados con corticoides, con infecciones respiratorias que no responden a tratamiento antibacteriano de amplio espectro y en los que se aísla *Aspergillus* en las muestras respiratorias, sabiendo que cuantos más cultivos positivos haya, más sugerente es la infección y no la simple colonización⁵. Recientemente, se han propuesto los criterios de API probada, probable y posible en pacientes con EPOC² (Tabla 1) ya utilizados en la mayoría de estudios.

Ante el diagnóstico de API, el tratamiento debe ser precoz y casi siempre empírico. En primera línea, está indicado el voriconazol (6-12 semanas mínimo, siendo de meses en inmunocomprometidos) pudiendo añadir, en casos severos, una equinocandina, como caspofungina intravenosa (10-14 días), vigilando estrechamente la aparición de efectos secundarios⁷⁻⁸.

Bibliografía

- Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizaola M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(6): 435-454. doi: 10.1016/j.eimc.2011.01.010.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007; 30(4): 782-800. doi: 10.1183/09031936.00062206.
- Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007; 33(10): 1694-1703. doi: 10.1007/s00134-007-0791-z.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(5): 577-584. doi: 10.1086/505870.
- Valle JM, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. La aspergilosis pulmonar invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Med Chil*. 2010; 138(5): 612-620. doi: /S0034-98872010000500013.
- Stergiopoulou T, Meletiadis J, Roilides E, Kleiner DE, Schaufele R, Roden M, et al. Host-dependent patterns of tissue injury in invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127(3): 349-355. doi: 10.1309/UJRV9DL-C11RM3G8R.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
- Patterson TF. Treatment and prevention of invasive aspergillosis. Post TW, ed. UpToDate. Kauffman CA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (accessed on July, 2017).

API probada
Muestra histológica o citológica obtenida de una lesión pulmonar presente durante al menos 3 meses, en la que se observan hifas consistentes con <i>Aspergillus</i> y con evidencia de daño tisular, que se acompaña de alguno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> Cultivo positivo de <i>Aspergillus</i> spp en una muestra de las vías aéreas inferiores Test sérico de antígeno/anticuerpo positivo para <i>Aspergillus fumigatus</i> (incluidas precipitinas) Confirmación de que las hifas observadas son de <i>Aspergillus</i> por un método molecular, inmunológico y/o cultivo
API probable
<ul style="list-style-type: none"> Igual que la API probada pero sin la confirmación de que <i>Aspergillus</i> es el responsable (puntos 1, 2 y 3 están ausentes), o... Paciente con EPOC grave (estadio III o IV GOLD), generalmente en tratamiento con corticoides, con aumento reciente de la disnea, radiografía o TC sugestivas (< 3 meses) y uno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> Cultivo positivo y/o visualización microscópica de <i>Aspergillus</i> en las vías respiratorias inferiores Anticuerpos en sangre positivos para <i>Aspergillus</i> (incluyendo precipitinas) Dos test consecutivos de galactomanano en sangre positivos
API posible
Paciente con EPOC grave (estadio III o IV GOLD), generalmente en tratamiento con corticoides, con aumento reciente de la disnea, radiografía o TC sugestivas (< 3 meses) pero sin cultivo positivo, visualización microscópica de <i>Aspergillus</i> en muestras de la vía aérea inferior, o serología
Colonización
Paciente con EPOC con cultivo positivo de <i>Aspergillus</i> en las vías respiratorias inferiores sin aumento de la disnea, presencia de broncoespasmo o de nuevos infiltrados pulmonares

Tabla 1. Definiciones de aspergilosis pulmonar invasiva (API) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)²