



PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: EL ENFERMO CRÍTICO CON INFECCIÓN GRAVE

## Aspergilosis pulmonar invasiva en el paciente hematooncológico en las unidades de cuidados intensivos. Revisión de la literatura médica

G. Burghi<sup>a,\*</sup>, V. Lemiale<sup>b</sup>, H. Bagnulo<sup>a</sup>, E. Bódega<sup>a,c</sup> y E. Azoulay<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

<sup>b</sup>Service de Réanimation Médicale, Hôpital Saint Louis, Université Paris 7, Paris, Francia

<sup>c</sup>Servicio de Hematología, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

Recibido el 30 de septiembre de 2009; aceptado el 24 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 22 de enero de 2010

### PALABRAS CLAVE

Aspergilosis invasiva;  
Galactomanano;  
Voriconazol

### KEYWORDS

Invasive aspergillosis;  
Galactomannan;  
Voriconazole

### Resumen

La aspergilosis invasiva es una entidad frecuente en los pacientes hematooncológicos. La sintomatología es sumamente inespecífica, por lo que es necesario conocer las herramientas diagnósticas para alcanzar diagnósticos precoces. Esta revisión intenta poner en claro la actual evidencia en los siguientes aspectos: la presentación clínica, los métodos de estudio y el tratamiento de esta entidad en pacientes hematooncológicos críticos.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### Invasive pulmonary aspergillosis in a hematooncological patient in the intensive care units. A review of the literature

### Abstract

Invasive aspergillosis is a common condition in patients with hematologic malignancies. Symptoms are extremely non-specific, and therefore it is necessary to be familiar with the diagnostic tests for early diagnosis. This review has attempted to clarify the current evidence regarding the following areas: clinical presentation, methods of study and treatment of this condition in hemato-oncological critical patients.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

Las infecciones aspergílicas invasivas presentan un aumento constante de su incidencia entre los pacientes hematooncológicos. Este hecho está vinculado a la depresión inmunitaria

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: burghig@adinet.com.uy (G. Burghi).

propia de estas enfermedades, a la posibilidad de realizar tratamientos mieloablativos cada vez más potentes en pacientes cada vez más añosos y a la introducción de nuevas moléculas capaces de generar inmunosupresión.

Los métodos diagnósticos han evolucionado y los nuevos tratamientos han logrado modificar la mortalidad. Es por ello que los intensivistas debemos conocer las características de esta enfermedad para poder identificarla precozmente y así reducir su impacto en esta población.

## Epidemiología

En los servicios de hematooncología la incidencia de la aspergilosis invasiva ha aumentado en forma muy significativa. En pocos años se ha multiplicado por 10 en algunos centros<sup>1</sup>. Entre los pacientes hematooncológicos la aspergilosis corresponde a más del 60% de las micosis invasivas<sup>2</sup>. Entre el 10 y el 15% de los pacientes a los que se les realizó un alotransplante de médula ósea sin profilaxis antifúngica desarrolla esta infección<sup>3,4</sup>.

El 70% de los pacientes hematooncológicos ingresa a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria y la aspergilosis es la causa de ésta en aproximadamente el 10% de los casos (tabla 1)<sup>5-9</sup>.

Los pacientes hematooncológicos que presentan riesgo elevado para el desarrollo de esta enfermedad son los alotransplantados, aquellos con neutropenia y los que recibieron tratamiento de corticoides prolongado. Los alotransplantados presentan 2 picos de incidencia: uno, precoz, dentro de los primeros 30 días, vinculado a neutropenia prolongada y enfermedad de injerto contra huésped precoz, y otro, tardío, luego de los 100 días del trasplante, vinculado al desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped crónica. La neutropenia capaz de asociarse al desarrollo de aspergilosis es aquella que se prolonga en el tiempo, se describe una duración media de ésta de 30 días<sup>10</sup>. El uso de corticoides se asocia a aspergilosis invasiva cuando el tratamiento se mantiene por más de 2 semanas en dosis mayores de 2 mg/kg/día de prednisona<sup>11</sup>.

## Diagnóstico

### Clínica

Si bien la frecuencia de esta enfermedad se ha incrementado en los pacientes inmunocompetentes, debe quedar claro que esta enfermedad se presenta mayoritariamente en enfermos con alteraciones inmunitarias graves. Debe planearse su diagnóstico en pacientes con determinados

factores de riesgo como: neutropenia prolongada, alotransplante de precursores hematopoyéticos, enfermedad de injerto contra huésped y uso crónico de corticoides o inmunosupresores<sup>12,13</sup>.

La sintomatología al ser poco específica dificulta el diagnóstico, por lo tanto, debe existir un alto índice de sospecha. Los síntomas más frecuentes entre los pacientes no críticos son fiebre, tos seca o productiva, dolor pleurítico y disnea<sup>14,15</sup>. Si bien la hemoptisis no se ubica entre los síntomas más frecuentes, la aspergilosis es una de sus principales etiologías en el paciente neutropénico<sup>16</sup>. Los pacientes no neutropénicos presentan síntomas menos frecuentemente<sup>10</sup>.

En cuanto a los pacientes ingresados a la UCI, además de los síntomas ya descritos, suelen asociar insuficiencia respiratoria, que es la causa habitual de ingreso de estos pacientes, choque e insuficiencia renal. Esto pone de manifiesto que es imposible establecer diferencias entre los síntomas de la aspergilosis invasiva y los de la neumonía asociada a ventilación mecánica de cualquier otra etiología<sup>17</sup>.

## Radiología

### Radiografía de tórax

El diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva a través de la radiología es muy dificultoso. La presentación con áreas de condensación peribronquial no la diferencia de cualquier otro agente infeccioso. Pueden aparecer también lesiones nodulares, cavitaciones o elementos indicativos de embolia pulmonar. No existe un tipo de lesión que sea específica de aspergilosis. Hasta un 10% de las radiografías (Rx) inicialmente pueden ser normales en los pacientes neutropénicos<sup>14,16</sup>. Todo esto hace que la Rx tenga un rendimiento diagnóstico muy inferior a la tomografía computarizada de tórax<sup>18,19</sup>.

La Rx obtiene imágenes indicativas de infección micótica en menos de la mitad de los casos, en pacientes no críticos<sup>15</sup>. Probablemente, en la UCI el rendimiento diagnóstico sea menor aún, dadas las dificultades técnicas de su realización.

### Tomografía computarizada

La realización de tomografías de tórax y senos paranasales en forma sistemática ante la presencia de neutropenia febril ha logrado el diagnóstico precoz de este tipo de infección y, por lo tanto, evitar el retraso terapéutico<sup>20</sup>.

Las lesiones nodulares deben hacer sospechar la posibilidad de aspergilosis, si bien no son específicas de este germen. El signo del halo corresponde a una lesión nodular

Tabla 1 Etiología de la insuficiencia respiratoria en los pacientes hematooncológicos

Autor	Total de pacientes	N.º de casos de aspergilosis	%
Ewig (1998) <sup>5</sup>	89	5	6
Raño (2001) <sup>6</sup>	200	27	13,5
Danés (2002) <sup>7</sup>	114	13	11
Azoulay (2004) <sup>8</sup>	203	27	13
Azoulay (2008) <sup>9</sup>	148	18	12

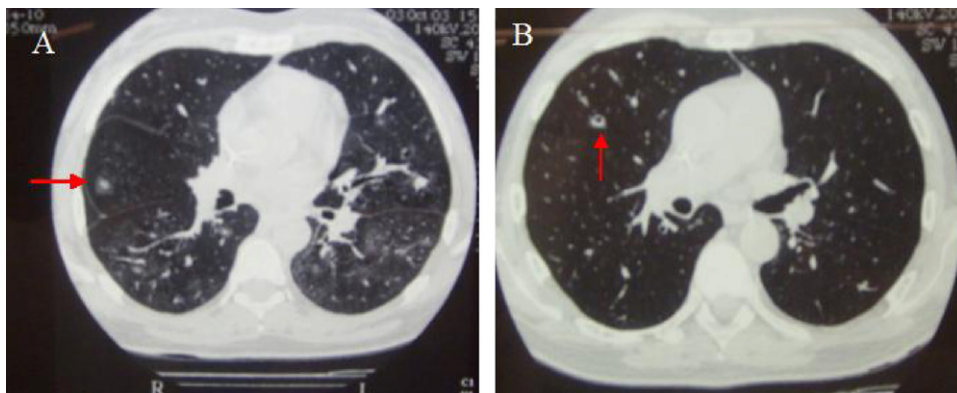


Figura 1 A) Signo del halo. B) Nódulo cavitado.

rodeada por una opacidad en vidrio deslustrado que se genera por hemorragia perilesional<sup>14</sup> (fig. 1). Este elemento es fuertemente productor de aspergilosis en los pacientes neutropénicos, con una sensibilidad del 33% y una especificidad del 93%<sup>21</sup>. El signo del halo se presenta precozmente y su presencia va disminuyendo en el correr de los días<sup>22</sup>. Por esto, su reconocimiento se asocia a tratamientos más precoces y a mayores sobrevividas<sup>22</sup>. Estos hallazgos tomográficos son más frecuentes en pacientes neutropénicos<sup>10</sup>.

Otro signo característico de aspergilosis, aunque no exclusivo, es el signo de semiluna, que se encuentra en menos del 10% de las tomografías realizadas precozmente. A diferencia del signo del halo, la semiluna aumenta su frecuencia con el correr de los días, en relación con la salida de neutropenia<sup>22</sup>.

Respecto a los pacientes bajo ventilación invasiva, la tomografía evidencia frecuentemente imágenes de condensación, atelectasias o derrames pleurales que dificultan su interpretación y, por lo tanto, disminuyen su sensibilidad y especificidad<sup>23</sup>. A esto se suman las dificultades propias de un traslado, por lo que solamente algunos pacientes podrán beneficiarse de esta técnica.

### Marcadores séricos

Existen distintos métodos de laboratorio que permiten acercarnos al diagnóstico de aspergilosis invasiva, entre estos el galactomanano, los (1–3)-beta-D-glucanos y la PCR para detectar ADN aspergilar.

#### Galactomanano

El galactomanano es un polisacárido constituyente de la pared aspergilar que actualmente se identifica por técnica ELISA. Se han realizado varios estudios que intentan determinar la sensibilidad y la especificidad de esta técnica, pero su comparación se dificulta por los diferentes puntos de corte, los diferentes tipos de pacientes y las diferentes pautas diagnósticas utilizadas. Con las dificultades anteriormente expuestas se encontró globalmente una sensibilidad del 71% y una especificidad del 89%<sup>24</sup>.

Con un punto de corte diagnóstico de 0,5, la sensibilidad y la especificidad en los pacientes hematooncológicos son del 97 y del 90%, respectivamente, con un valor predictivo

positivo (VPP) del 66% y un valor predictivo negativo del 99%<sup>25</sup>.

Los datos sobre galactomanano en la UCI son escasos. En esta población la detección de galactomanano en el LBA presenta una sensibilidad de entre el 58 y el 88%, y una especificidad del 96%, con mayor rendimiento que la búsqueda de galactomanano en suero<sup>26,27</sup>. En la población de neutropénicos ingresados en medicina intensiva, tanto la sensibilidad como la especificidad son aún superiores<sup>27</sup>. Estos resultados no se han reproducido en otros grupos de pacientes críticos<sup>28</sup>.

La serología permite además evaluar la respuesta terapéutica y establecer un pronóstico de la enfermedad<sup>29</sup>.

La detección de galactomanano presenta falsos positivos ante diversas situaciones: reacción cruzada con algunas bacterias, uso de piperacilina-tazobactam, uso de amoxicilina-ácido clavulánico, ingesta de determinados alimentos o aumento de la permeabilidad intestinal<sup>14,30</sup>. En el caso de la piperacilina-tazobactam se puede estudiar el galactomanano en este fármaco para establecer si corresponde o no a un falso positivo.

Se ha intentado establecer la superioridad diagnóstica de la antigenemia sobre los estudios radiológicos, o viceversa, en varios estudios. Por lo tanto, hay conclusiones en uno y en otro sentido. Lo que sin dudas debe existir es la sospecha de esta enfermedad para poner en juego todas las herramientas que nos permitan llegar a un diagnóstico precoz<sup>31–33</sup>.

#### (1–3)-beta-D glucanos

Los (1–3)-beta-D glucanos son polisacáridos constituyentes de la pared celular de varios hongos como *Aspergillus*, *Fusarium* y *Candida*, entre otros<sup>34</sup>. Esta característica los transforma en un interesante método para detectar micosis invasivas en pacientes con alto riesgo de desarrollarlas. La sensibilidad y la especificidad de este estudio varían según el punto de corte utilizado. Diferentes estudios encuentran una sensibilidad de entre el 50 y el 98%, y una especificidad de entre el 55 y el 90% para el diagnóstico de aspergilosis invasiva<sup>35,36</sup>. Un punto de corte de 80 pg/ml presenta una sensibilidad del 64%, una especificidad del 92%, con un VPP del 98% y un valor predictivo negativo del 73% para el diagnóstico de micosis invasiva (*Candida*, *Aspergillus* y *Fusarium*). Con este mismo punto de corte la sensibilidad para diagnóstico de aspergilosis es del 80%<sup>37</sup>. Otro elemento de interés es la capacidad de mantener una elevada

sensibilidad (73%) en pacientes bajo tratamiento anti-fúngico<sup>37</sup>.

Los (1–3)-beta-D glucanos presentan falsos positivos vinculados al uso de hemodiálisis con celulosa, tratamientos con inmunoglobulinas, betalactámicos e infecciones por *Streptococcus pneumoniae*<sup>38</sup>. Por otra parte, se producen falsos negativos en infecciones por *Cryptococcus neoformans* y *Zygomycetes*, ya que estos últimos presentan valores indetectables de (1–3)-beta-D glucanos<sup>37</sup>.

Faltan trabajos que permitan evaluar esta técnica en la UCI<sup>39</sup>.

### Reacción en cadena de la polimerasa

No tiene interés en la práctica clínica, su uso está limitado a la investigación, y no forma parte de los criterios diagnósticos.

La identificación de ADN aspergilar en las muestras sanguíneas presenta una sensibilidad entre el 45 y el 88%, y una especificidad entre el 55 y el 98%<sup>36,40</sup>. En el LBA se utiliza también esta técnica con una sensibilidad entre el 77 y el 79%, y una especificidad del 91 y del 92%<sup>41,42</sup>. No contamos con datos extensos de su uso en la UCI.

Presenta falsos positivos en los casos de contaminación de la muestra, colonización o formas subclínicas de la enfermedad<sup>41</sup>.

### Cultivos

La especie patógena por excelencia en el hombre es *Aspergillus fumigatus*, causante de más del 60% de los casos. Otras especies, como *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* o *Aspergillus nidulans*, generan enfermedad humana en mucho menor proporción.

Si bien *Aspergillus* tiene una extraordinaria capacidad para desarrollarse en el ambiente, no es fácil encontrarlo en los diferentes tipos de muestras, constituye solamente el 8% de los cultivos que desarrollan hongos en el hospital general<sup>43</sup>.

Los hemocultivos positivos son excepcionales<sup>44</sup>. Su presencia en pacientes hematooncológicos o con factores de riesgo es clínicamente significativa, aunque debe analizarse su valor patológico caso por caso<sup>45</sup>.

En la población hospitalaria solamente el 20% de las muestras respiratorias positivas corresponde a una aspergilosis invasiva, el resto de los casos son aspergilosis alérgicas, colonizaciones o, la mayor parte de las veces, contaminación de las muestras. Por el contrario, cuando existen factores de riesgo (hematooncología, alotransplantes de médula ósea o uso crónico de esteroides) el VPP asciende hasta un 80–90%<sup>46</sup>.

La sensibilidad de los cultivos en los pacientes con aspergilosis invasiva varía sustancialmente de un centro a

**Tabla 2** Criterios diagnósticos

#### Diagnóstico probado

##### *Análisis microscópico*

Diagnóstico histopatológico, citopatológico o mediante estudio directo de muestras obtenidas por aspiración o biopsia. En estas muestras las hifas se acompañan de tejidos con evidencia de lesión

##### *Cultivos*

Recuperación del agente en cultivo de muestras extraídas de sitios estériles, con evidencia clínica o radiológica de infección.

Quedan excluidos: el LBA, las aspiraciones de senos paranasales y el urocultivo

##### *Hemocultivo*

El desarrollo de un hemocultivo en un contexto compatible con la enfermedad

#### Diagnóstico probable

Requiere de la presencia de al menos un criterio en el huésped + un criterio microbiológico + un criterio clínico mayor (o 2 menores)

#### Diagnóstico posible

Requiere de un criterio del huésped + un criterio microbiológico o un criterio clínico

#### Criterios del huésped

Historia reciente de neutropenia (<500 células/mm<sup>3</sup> por más de 10 días) temporalmente relacionada con la enfermedad

Receptores de trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos

Uso prolongado de corticoides (en una dosis mínima de 0,3 mg/kg/día de prednisona o equivalentes por más de 3 semanas)

Tratamiento con inmunosupresores como ciclosporina, bloqueantes del TNF- $\alpha$ , anticuerpos monoclonales o análogos nucleótidos en los últimos 90 días

Estados hereditarios de inmunodeficiencia grave como la enfermedad granulomatosa.

#### Criterios microbiológicos

Cultivo positivo en esputo o LBA

Citología o estudio directo positivo en esputo o LBA

Antígeno galactomanano en plasma, suero o LBA

#### Criterios clínicos

Presencia de al menos uno de los siguientes signos tomográficos:

Opacidades bien circunscriptas, con o sin signo del halo

Signo de la semiluna

Cavitación

TNF: factor de necrosis tumoral.

otro<sup>44</sup>. Los pacientes neutropénicos presentan menos frecuentemente desarrollo en los cultivos<sup>10</sup>.

## Criterios diagnósticos

Sobre la base de los elementos predisponentes del huésped, la radiología, los marcadores séricos y los cultivos se presentan 3 niveles de certeza diagnóstica. Las pautas del año 2002 se sustituyeron según las nuevas publicadas en el año 2008. Como bien lo manifiestan los autores de estas pautas, es fundamental generar modificaciones que se adapten a los enfermos de la UCI (tabla 2)<sup>47</sup>.

## Tratamiento

### Tratamiento antifúngico

Hasta la década de 1990 el tratamiento de elección para la aspergilosis invasiva fue la anfotericina B deoxicolato. La alta frecuencia de efectos adversos, fundamentalmente la insuficiencia renal, hizo que aparecieran las formulaciones lipídicas de la anfotericina. Al demostrar que estas formas lipídicas poseían una efectividad similar, con menor incidencia de insuficiencia renal, se transformaron en el tratamiento de primera línea<sup>48</sup>. El aumento de la dosis de estas formulaciones pareció ser una buena alternativa para lograr mejores resultados; sin embargo, esta estrategia no logró mejorar los resultados y, por el contrario, aumentaron las complicaciones<sup>49</sup>.

El surgimiento de nuevos fármacos antifúngicos ha hecho cambiar las pautas terapéuticas. A partir del año 2002, el voriconazol pasó a ser el fármaco de elección para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Las guías de tratamiento de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA) del año 2008 proponen iniciar el tratamiento con voriconazol (indicación IA de la IDSA)<sup>50</sup>. Esto se debe a la demostración de una mayor supervivencia junto a una disminución de efectos adversos con este fármaco en comparación con la anfotericina B<sup>51</sup>. Cabe destacar que el estudio que demostró la supremacía del voriconazol no incluyó pacientes ventilados y la evidencia de la eficacia de este fármaco en los pacientes críticos se limita a reportes de caso.

Si bien existen mecanismos de resistencia cruzada de *Aspergillus* hacia los azoles, menos del 2% de los aislamientos de *Aspergillus* presentan una MIC > 1 µg/ml<sup>52</sup>.

Los efectos adversos del voriconazol no parecen ser un problema importante, aunque todos los estudios los evidencian, y algunos de estos obligan a suspender este fármaco<sup>53</sup>. La monitorización de los niveles séricos de voriconazol, mantenidos entre 1 y 5,5 mg/l, mejora la eficacia y disminuye los efectos adversos<sup>54</sup>. Por debajo de 1 mg/l no se logra una respuesta terapéutica adecuada, mientras que por encima de 5,5 mg/l se evidencian encefalopatía y hepatotoxicidad con mayor frecuencia<sup>54</sup>. Por cada 1 mg/l que aumenta la concentración de voriconazol, el riesgo de hepatotoxicidad se incrementa entre el 7 y el 17%. La probabilidad de encefalopatía asciende al 90% con concentraciones séricas mayores de 8 mg/l, aunque esta complicación se revierte completamente luego de 3 días de discontinuado el tratamiento<sup>54,55</sup>.

La duración del tratamiento no está establecida, aunque se recomienda un mínimo de 6 a 12 semanas.

La anfotericina B liposomal en dosis de 3 mg/kg/día es una opción válida de tratamiento en pacientes que presentan contraindicaciones o intolerancia al tratamiento con voriconazol (indicación IA de la IDSA)<sup>49,56</sup>.

En los casos de fracaso terapéutico, el tratamiento de rescate con anfotericina B liposomal, posaconazol o una equinocandina es una opción válida (indicación IIB de la IDSA)<sup>49,57</sup>. La asociación de fármacos no está indicada como tratamiento de primera línea, aunque en casos de tratamientos de rescate esta opción puede tener lugar (IIIB de la IDSA)<sup>49</sup>. Esta indicación establece claramente la necesidad de mayor cantidad de estudios, aunque cabe destacar que varias publicaciones muestran ventajas en la asociación de antifúngicos<sup>58,59</sup>. Esto se basa en el sinergismo que poseen algunos fármacos al ser utilizados en forma conjunta, como son el voriconazol junto a la caspofungina. Sin embargo, estudios in vitro evidencian que la combinación de anfotericina B con itraconazol o voriconazol puede tener efecto antagonista<sup>60</sup>.

### Tratamiento empírico

El tratamiento empírico se plantea en pacientes con neutropenia febril que no presentan mejoría pese a un tratamiento antibacteriano de amplio espectro. Los fármacos recomendados para este tratamiento son anfotericina B, anfotericina B liposomal, itraconazol, caspofungina o voriconazol (indicación IA de la IDSA)<sup>49</sup>. También debe plantearse este tratamiento en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de aspergilosis invasiva que no presenten fiebre, pero sí presenten lesiones nodulares en la tomografía o serología aspergilar positiva (tratamiento presintomático).

No debe plantearse tratamiento empírico en aquellos pacientes que van a presentar una neutropenia menor de 10 días<sup>49</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

La aspergilosis invasiva puede ser pasible de tratamiento quirúrgico en caso de compromiso pericárdico o de grandes vasos, hemoptisis, o afectación costal o pleural (indicación IIIB de la IDSA)<sup>49</sup>. La necesidad de cirugía ha disminuido desde la instauración del voriconazol como tratamiento de primera línea.

### Profilaxis

Debe diferenciarse la profilaxis primaria de la secundaria. La profilaxis primaria es aquella que se realiza a pacientes con riesgo de desarrollar aspergilosis dado el grado y el tiempo de inmunosupresión al que se ven enfrentados. Se plantea fundamentalmente en pacientes con injerto alógeno que presentan enfermedad de injerto contra huésped, en los pacientes con leucemias mieloides agudas y en síndromes mielodisplásicos.

El posaconazol es el fármaco de elección en la profilaxis primaria de la aspergilosis del paciente con los factores de riesgo mencionados (indicación IA de la IDSA)<sup>49,61</sup>.

El itraconazol es otra opción eficaz, pero con peor tolerabilidad (indicación IB de la IDSA)<sup>49</sup>. El voriconazol se ha estudiado también como profilaxis de la aspergilosis y ha demostrado una reducción en la incidencia de la

enfermedad invasiva, aunque no logró reducciones de la mortalidad<sup>62</sup>.

El uso de anfotericina aerosolizada no tiene una indicación precisa en la profilaxis de esta enfermedad, si bien han aparecido reportes prometedores<sup>49</sup>. Con esta estrategia se ha logrado una reducción en la incidencia de aspergilosis, sin aparición de nefrotoxicidad, aunque no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad<sup>63</sup>. Su uso se limita a la profilaxis de las formas respiratorias de la enfermedad<sup>64</sup>.

La profilaxis secundaria es aquella que se realiza a pacientes que ya presentaron aspergilosis invasiva y que van a realizarse un nuevo tratamiento inmunosupresor. En estos casos la administración de posaconazol, itraconazol, voriconazol o anfotericina liposomal ha logrado reducciones en la reincidencia de la enfermedad<sup>49</sup>.

### Otros tratamientos

Se han postulado varios tratamientos inmunomoduladores complementarios. Actualmente el uso de factores estimulantes de colonias presenta una indicación IIIB (IDSA), al igual que el uso de IFN- $\gamma$ <sup>49</sup>. Otros tratamientos no tienen hasta el momento sustento científico<sup>58,65</sup>.

### Mortalidad y factores pronósticos

En las unidades de cuidados intensivos la mortalidad se encuentra entre el 75 y el 92%<sup>66,67</sup>. La aspergilosis es un factor pronóstico independiente de mortalidad en los pacientes hematooncológicos ingresados en la UCI<sup>8</sup>.

Pese a mantenerse elevada, la mortalidad ha presentado un descenso luego del año 2002. Este fenómeno se explicaría por la incorporación del voriconazol, aunque continúa siendo superior a la mortalidad de otras infecciones fúngicas<sup>68-70</sup>.

Se reconocen muchos factores predictores de mal pronóstico. Los más frecuentemente citados son la neutropenia, el alotransplante, la GVDH, el tipo de condicionamiento, la serología positiva para CMV, el uso de corticoides, el diagnóstico tardío, la insuficiencia renal, la elevación de bilirrubinas y la enfermedad diseminada<sup>71,72</sup>.

En cuidados intensivos los factores de mal pronóstico más frecuentemente hallados son la insuficiencia respiratoria, el requerimiento de ventilación invasiva y la insuficiencia renal<sup>66,67</sup>.

### Bibliografía

1. Sans Alonzo MA, Jarque Ramos I, Salavert Lletí M, Pemán J. Epidemiology of invasive fungal infections due to *Aspergillus* spp. and *Zygomycetes*. Clin Microbiol Infect. 2006;12:2-6.
2. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: Analysis of multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. Clin Infect Dis. 2009;48:265-73.
3. Dupont B. An epidemiological review of systemic fungal infections. J Mycol Med. 2002;12:163-73.
4. García Vidal C, Upton A, Kirby K, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: Biological risk factors for infection according to the time after transplantation. Clin Infect Dis. 2008;47:1041-50.
5. Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignances treated at a respiratory ICU. Eur Respir J. 1998;12:116-22.
6. Raño A, Agustí C, Jimenez P, Angrill J, Benito N, Danés C, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: A diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. Thorax. 2001;56:379-87.
7. Danés C, González Martín J, Pumarola T, Raño A, Benito N, Torres A, et al. Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: Analysis of a diagnostic protocol. J Clin Microbiol. 2002;40:2134-40.
8. Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. Medicine (Baltimore). 2004 360-70.
9. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: Prospective multicenter data. Crit Care Med. 2008;36:100-7.
10. 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;43:577-84.
11. Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, Milpied N, Valteau-Couanet D, Morgan C, et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after stem cell transplantation: A 1 year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. Clin Infect Dis. 2006;42:955-63.
12. Cornely OA. *Aspergillus* to *Zygomycetes*: causes risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections. Infection. 2008;36:296-313.
13. Pemán García J. Aspectos epidemiológicos de las micosis en el paciente crítico. Rev Esp Quimioter. 2008;21:7-8.
14. Muñoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: Clinical and diagnostic aspects. Clin Microbiol Infect. 2006;12:24-39.
15. Jantunen E, Piilonen A, Volin L, Parkkali T, Koukila-kähkölä P, Ruutu T, et al. Diagnostic aspects of invasive *Aspergillus* infections in allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant. 2000;25:867-71.
16. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: A clinical update. Q J Med. 2007;100:317-34.
17. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Clin Infect Dis. 2007;45:205-16.
18. Klont RR, Meis JF, Verwiej PE. Critical assessment of issues in the diagnosis of invasive aspergillosis. Clin Microbiol Infect. 2001;7:32-7.
19. Shaukat A, Bakri F, Young P, Hahn T, Ball D, Baer MR, et al. Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: Clinical, radiologic, and pathologic characteristics. Mycopathologia. 2005;159:181-8.
20. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. J Clin Oncol. 1997;15:139-47.
21. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute pulmonary aspergillosis: Clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis. 2007;44:373-9.
22. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A. Increasing volume and changing characteristic of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. J Clin Oncol. 2001;19:253-9.

23. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patient. *Crit Care Med*. 2007;33:1694-703.
24. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1417-27.
25. Maertens JA, Klont R, Masson C, Theunissen K, Meersseman W, Lagrou K, et al. Optimization of the cutoff value for the aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1329-36.
26. Bergeron A, Belle A, Sulahian A, Lacroix C, Chevret S, Raffoux E, et al. Contribution of galactomannan antigen detection in bronchoalveolar lavage to the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Chest*. 2009; doi:10.1378/chest09-0701, Epub ahead of print.
27. 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.
28. Husain S, Paterson DL, Studer SM. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage for the diagnosis of invasive asprgillosis in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83:1330-6.
29. Miceli MH, Graziutti ML, Woods G, Zhao W, Kocoglu MH, Barlogie B, et al. Strong correlation between serum aspergillus galactomannan index and outcome of aspergillosis in patients with hematological cancer: Clinical and research implications. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1412-22.
30. Fortún J, Martín-Dávila P, Álvarez ME, Norman F, Sánchez-Sousa A, Gajate L, et al. False positive results of aspergillus galactomannan antigenemia in liver trasnplant recipients. *Transplantation*. 2009;87:256-60.
31. Weisser M, Rausch C, Droll A. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1143-9.
32. Rovira M, Jiménez M, Puig de la Bellacasa J, Mensa J, Rafel M, Ortega M, et al. Detection of aspergillus galactomannan by enzyme immunoabsorbent assay in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study. *Transplantation*. 2004;77:1260-4.
33. Hidalgo A, Parody R, Martino R, Sánchez F, Franquet T, Giménez A, et al. Correlation between high-resolution computed tomography and galactomannan antigenemia in adult hematologic patients at risk for invasive aspergillosis. *Eur J Radiol*. 2009;71:55-60.
34. Quindós G. New microbiological techniques for the diagnosis of invasive mycoses caused by filamentous fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:40-52.
35. White PL, Linton CJ, Perry MD, Johnson EM, Barnes RA. The evolution and evaluation of a whole blood polymerase chain reaction assay for the detection of invasive aspergillosis in hematology patients in a routine clinical setting. *Clin Infect Dis*. 2006;42:479-86.
36. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, Aoki K, Kurokawa M, Chiba S, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-3)B-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2733-41.
37. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vázquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3)B-D-Glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005;41:654-9.
38. Mennink M, Verweij PE. Non-culture-based diagnosittcs for opportunistic fungi. *Infect Dis Clin N Am*. 2006:711-27.
39. Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:707-17.
40. Florent M, Katsahian S, Vekhoff A, Levy V, Río B, Marie JP, et al. Prospective evaluation of polymerase chain reaction-elisa targeted to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* for the early diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis*. 2006;193:741-7.
41. Khot PD, Ko DL, Hackman RC, Fredricks DN. Development and optimization of quantitative PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Infectious Disease*. 2008;8:73-85.
42. Kami M, Ogawa S, Kanda Y, Tanaka Y, Machida U, Matsumura T, et al. Early diagnosis of central nervous system aspergillosis usinng polymerase chain reaction, latex aglutination test, and enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Haematol*. 1999;106:536-7.
43. Bouza E, Guinea J, Peláez T, Pérez-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.
44. Simoneau E, Kelly M, Labbe AC, Roy J, Laverdière M. What is the clinical significance of positive blood cultures with *Aspergillus* sp. in hematopoietic stem cell transplant recipients? A 23 years experience. *Bone Marrow Transplantation*. 2005;35:303-6.
45. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of aspergillus species: A hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1824-33.
46. 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;23:491-4.
47. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
48. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 1999;340:764-71.
49. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: A randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289-97.
50. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Tratamiento de la aspergilosis:guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos(IDSA). *Clin Infect Dis*. 2008;46:T1-36.
51. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
52. Guinea J, Recio S, Peláez T, Torres-Narbona M, Bouza E. Clinical isolates of *Aspergillus* species remain fully susceptible to voriconazole in the post-voriconazole era. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3444-6.
53. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillet D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2002;34:563-71.
54. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008;46:201-11.

55. Smith JA. What is the role of therapeutic drug monitoring in antifungal therapy? *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11:439–46.
56. Lanternier F, Lortholary O. Liposomal amphotericin B: What is its role in 2008? *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:71–83.
57. Flückiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imhof A, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly.* 2006;136:447–63.
58. Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, et al. Liposomal amphotericin B in combination with capsosungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer.* 2007;110:2740–6.
59. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, et al. Multicenter, noncomparative study of capsosungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer.* 2006;107:2888–97.
60. Vázquez JA. Combination antifungal therapy for mold infections: Much about nothing? *Clin Infect Dis.* 2008;46:1889–901.
61. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356:348–59.
62. Siwek GT, Pfaller MA, Polgreen PM, Cobb S, Hoth P, Magalheas-Silverman M, et al. Incidence of invasive aspergillosis among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving voriconazole prophylaxis. *Diag Microbiol Inf Dis.* 2006;55:209–12.
63. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1401–8.
64. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica.* 2009;94:113–22.
65. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2003;37:S157–87.
66. Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. *J Hosp Infect.* 2004;56:269–76.
67. Janssen JJ, Strack van Schijndel RJ, van der Poest Clement EH, Ossenkoppele GJ, Thijs LG, Huijgens PC. Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis. *Intensive Care med.* 1996;22:1315–22.
68. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1176–84.
69. Upton A, Kirby KA, Carpernter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: Outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis.* 2007;44:531–40.
70. Hernández Sierra B, Prieto Palomino MA, Curiel Balestra E, Muñoz Bono J, Quesada García G, Arias Verdú MD. Perfil clínico-epidemiológico y taxonómico de la candidiasis sistémica en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2009;33:144–7.
71. Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haemopoietic stem cell transplant recipients. *British J Haematol.* 2007;139:519–31.
72. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1098–103.