

Aspergilosis pulmonar invasiva en el trasplante renal y renopancreático

F. Cofán, P. Iñigo, M. J. Ricart, F. Oppenheimer, J. Vilardell, J. M. Campistol y P. Carretero
Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

RESUMEN

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbimortalidad en los pacientes sometidos a un trasplante. Las infecciones por hongos, aunque poco frecuentes, representan un grave problema en el trasplante debido a su elevada mortalidad. El objetivo del estudio consiste en analizar retrospectivamente la experiencia de la aspergilosis invasiva en el trasplante renal (TR) y renopancreático (TRP). Se evalúan las características clínicas, evolutivas y los factores de riesgo asociados.

Desde 1990 a 1994 se han realizado 438 TR y 76 TRP, diagnosticándose seis aspergilosis invasiva (TR: cinco casos, TRP: un caso), correspondiendo a una frecuencia de 1,1 y 1,3 % en el TR y TRP, respectivamente. Edad media 54 ± 15 años (40-77), sexo (cinco varones, una mujer), tiempo en diálisis 34 ± 25 meses. La aparición fue precoz (67 % entre 0-6 meses y 17 % entre 6-12 meses). El cuadro clínico consistió en una aspergilosis pulmonar invasiva (100 %) que evolucionó hacia la insuficiencia respiratoria aguda severa, precisando ventilación mecánica. La invasión generalizada ocurrió en un caso (TRP). La profilaxis antifúngica se realizó en el TRP (fluconazol) y en un TR (nistatina). El diagnóstico se estableció por broncoscopia-BAL (cinco casos) y en el estudio necrópsico (un caso). En el TR y TRP, los factores de alto riesgo identificados en todos los pacientes fueron: 1) Múltiple tratamiento inmunosupresor agresivo (esteroides a dosis altas asociados a suero antilinfocitario o OKT3). 2) Tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro. 3) Insuficiencia renal (hemodiálisis 50 %). El tratamiento consistió en anfotericina B (100 %) e itraconazol (67 %). La evolución fue desfavorable, con fallecimiento precoz de todos los pacientes: 11 ± 9 días (2-28).

La aspergilosis invasiva en el pos-trasplante renal y renopancreático tiene una elevada mortalidad. En pacientes trasplantados, en situación de alto riesgo, es necesario tener una sospecha clínica precoz de la infección junto al inicio temprano del tratamiento antifúngico, así como adoptar medidas profilácticas con el fin de mejorar el pronóstico de la infección.

Palabras clave: **Aspergilosis. Trasplante renal. Trasplante renopancreático. Infección oportunista.**

INVASIVE ASPERGILLOSIS FOLLOWING KIDNEY AND KIDNEY-PANCREAS TRANSPLANTATION

SUMMARY

Infectious complications are an important cause of mortality in patients submitted to organ transplantation. Infections by fungi, though infrequent, represent a se-

Correspondencia: Dr. Federico Cofán.
Unidad de Trasplante Renal (Escl. 12-5.º).
Hospital Clínic.
C/ Villarroel, núm. 170.
08036 Barcelona.

rious problem in the transplant causing high mortality. The objective of the study was to analyze our experience of invasive aspergillosis in kidney transplantation (KT) and simultaneous kidney-pancreas transplantation (SKP). Clinical features, evolution and associated risk factors were evaluated.

From 1990 to 1994, 6 patients with invasive aspergillosis have been diagnosed (KT: 5 cases, SKP: 1 case) corresponding to a frequency of 1.1 % and 1.3 % in KT and SKP respectively. Mean age 54 ± 15 years (40-77), sex (5 male, 1 female), dialysis time 34 ± 25 months. Presentation was early (67 % between 0-6 months and 17 % between 6-12 months). The clinical manifestations consisted of an invasive pulmonary aspergillosis (100 %) that evolved to severe acute respiratory failure requiring artificial respiration. Generalized invasion occurred in 1 case (SKP). Prophylactic measures were used in SKP (fluconazole) and 1 KT patient (nystatin). The diagnosis was established by bronchoscopy (5 cases) and as autopsy (1 case). The risk factors identified in all the patients were: 1) Multiple aggressive immunosuppressive treatment (high dose steroids associated with polyclonal and/or monoclonal antibodies) over a short time for rejection and/or i do not know when this means (mean number of treatments 2.8 ± 1.1 (2-5); 2) Broad spectrum antibiotic treatment; 3) Renal failure (hemodialysis 50 %). The treatment consisted of amphotericin B (100 %) and itraconazole (67 %). The evolution was unfavourable with early death of all patients: 11 ± 9 days (2-28).

Invasive aspergillosis following KT and SKP has a high mortality. In high risk renal and renopancreatic allograft recipients, early clinical suspicion, aggressive management and early are reused. Prophylactic measures are necessary in order to improve the prognosis of this infection.

Key words: **Aspergillosis. Kidney transplantation. Kidney-pancreas transplantation. Opportunistic infections. Immunocompromised host.**

INTRODUCCION

Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbilidad en los pacientes sometidos a un trasplante de riñón. El espectro de agentes causales varía en función del tiempo de evolución del trasplante. En general, se caracterizan por ser agentes oportunistas como virus (citomegalovirus), bacterias (*Listeria*, *Nocardia*), protozoos (*Pneumocystis Carinii*) u hongos (*Aspergillus*, *Candida*). La infección pulmonar es la principal causa de septicemia en estos pacientes¹.

Las infecciones producidas por hongos, aunque poco frecuentes, representan un grave problema clínico en el trasplante de órganos debido a la elevada mortalidad asociada, favorecida por una baja sospecha clínica, la dificultad diagnóstica y por la escasa respuesta a los antifúngicos clásicos²⁻⁷.

Los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de la aspergilosis invasiva son la neutropenia prolongada (generalmente en relación con el tratamiento quimioterápico de las neoplasias)⁸, el trasplante de médula ósea⁹ y la utilización de dosis elevadas de esteroides en el trasplante de órganos sólidos¹⁰⁻¹³. Otros factores que se han involucrado son el tratamiento con antibióticos de amplio espec-

tro, diabetes mellitus, esplenectomía, irradiación o alimentación mediante nutrición parenteral⁶. Por otra parte, existen infecciones, como la enfermedad por CMV, que pueden predisponer a la aparición de superinfección por hongos¹⁴.

Presentamos nuestra experiencia en la aspergilosis pulmonar invasiva en el trasplante renal y renopancreático. De forma detallada se examinan diferentes factores asociados con la enfermedad con el fin de evaluar el perfil de riesgo del paciente en el desarrollo de una aspergilosis invasiva.

MATERIAL Y METODOS

Entre los años 1990 y 1994 se realizaron 514 trasplantes renales en nuestra unidad: 438 correspondieron a un trasplante de riñón (TR) aislado (429 con injerto procedente de cadáver y nueve con injerto procedente de donante vivo emparentado) y 76 correspondieron a trasplante simultáneo de riñón y páncreas (TRP). La mortalidad de causa infecciosa correspondió a un 40 % del total de los pacientes fallecidos (42 % en el trasplante renal y 33 % en el renopancreático).

Se analizan seis casos de aspergilosis pulmonar in-

vasiva observados durante este período de tiempo. Se han evaluado las características clínicas de la enfermedad, metodología diagnóstica, tratamiento realizado, evolución y supervivencia del paciente.

De forma detallada se han examinado diferentes factores asociados con la micosis con el fin de evaluar el perfil de riesgo del paciente: factores clínicos (edad, sexo, tiempo en diálisis, etiología de la insuficiencia renal crónica), infecciones previas, neutropenia, tratamiento antibiótico previo y/o concomitante, insuficiencia renal, diabetes. Se analiza en profundidad la relación con el tratamiento inmunosupresor inicial y los episodios de rechazo agudo del injerto renal (número de rechazos, tratamiento farmacológico utilizado, duración y dosis). Se evalúa el índice de intensidad de tratamiento-período de tiempo y su relación con la enfermedad.

RESULTADOS

Seis pacientes desarrollaron una aspergilosis pulmonar invasiva en el curso postrasplante: cinco casos ocurrieron en pacientes que recibieron un injerto renal procedente de cadáver y el sexto en un paciente portador de un doble trasplante renopancreático debido a una diabetes mellitus insulínica independiente. En cinco casos se aisló *A. fumigatus* y en un caso *A. niger*. Las características clínicas de los pacientes aparecen en la [tabla I](#). Todos los casos eran primeros trasplantes y no había ningún paciente hiperinmune. El tratamiento consistió en: ciclosporina-prednisona (dos casos), ciclosporina monoterapia (un caso), terapia secuencial con suero antilinfocitario por necrosis tubular aguda (dos casos) y cuádruple terapia con OKT3 en el TRP (un caso). La frecuencia de aspergilosis pulmonar en el trasplante renal y renopancreático corresponde a un 1,1 y 1,3 %, respectivamente. La aspergilosis pulmonar representa el

26 % y el 20 % de los fallecimientos de causa infecciosa en el TR y TRP, respectivamente.

El tiempo de aparición de la enfermedad desde el trasplante fue precoz: el 67 % (4/6) ocurrió en los primeros seis meses, 17 % (1/6) entre los 6-12 meses, y únicamente un paciente desarrolló la micosis de forma tardía (dos años y 23 semanas). En todos los casos la forma de presentación fue fiebre elevada, tos y disnea. La radiografía de tórax inicial objetivó signos de condensación lobar (tres casos), bronconeumonía izquierda (un caso) y afectación pulmonar bilateral (dos casos). Todos los pacientes evolucionaron de forma rápida hacia la insuficiencia respiratoria aguda, con progresión de las lesiones radiológicas y necesidad de intubación y ventilación mecánica. El paciente con el doble trasplante renopancreático presentó también una aspergilosis traqueobronquial necrotizante asociada a la forma pulmonar invasiva, evolucionando posteriormente a la diseminación generalizada con afectación del sistema nervioso central, corazón e hígado. En cinco casos el diagnóstico se estableció por la demostración de *Aspergillus* en el cultivo de las muestras obtenidas por fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar (BAL). En el paciente restante no se practicó broncoscopia debido al fallecimiento precoz, realizándose el diagnóstico en el estudio necrópsico (aunque ya existió la sospecha clínica previa). El cultivo de esputo fue negativo en todos los pacientes.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de una micosis invasiva se detallan en la [tabla II](#). Todos los pacientes habían recibido recientemente tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro y a dosis elevadas por infecciones intercurrentes severas ([tabla III](#)). Cinco pacientes presentaron rechazo renal agudo antes de la aparición de la aspergilosis: un episodio aislado de rechazo en tres pacientes y dos episodios en los dos restantes. Histológicamente el rechazo fue del tipo vascular agudo. El paciente que no hizo rechazo presentó un cuadro respiratorio agudo muy precoz, falleciendo a los 16 días postrasplante ([tabla IV](#)). Hay que destacar que, antes de presentar la aspergilosis pulmonar, todos los pacientes fueron tratados con esteroides a dosis altas (bolus de metilprednisolona 250-1.000 mg/día por tres días) y anticuerpos antilinfocitarios monoclonales (OKT3-Orthoclone 5 mg/día 7-10 días) o policlonales (SAL-Merieux 15 mg/kg/día diez-catorce días). Cuatro pacientes recibieron SAL-esteroides y un paciente OKT3-esteroides. El paciente con el doble trasplante recibió OKT3-esteroides en la inducción y en dos episodios de rechazo SAL y dos ciclos de esteroides (la primera con dosis de 1.000 mg/día por tres días y la segunda dosis de 500 mg/día por tres días) ([tabla IV](#)).

Si tenemos en cuenta el tratamiento de inducción y el tratamiento del rechazo, la media de tratamien-

Tabla I. Características clínicas de los pacientes

Edad	54 ± 15 años (40-77)
Sexo	Varón: 5 Mujer: 1
Tiempo en diálisis	34 ± 25 meses (12-78)
Diálisis	Hemodiálisis: 83 % (5/6) Diálisis peritoneal: 17 % (1/6)
Trasplante	Trasplante renal (TR): 5 casos Trasplante renopancreático (TRP): 1 caso
Biología	Diabetes mellitus: 1 (TRP) Glomerulonefritis: 2 Nefroangiosclerosis: 1 Poliquistosis: 1 No filiada: 1

Tabla II. Factores de riesgo asociados a la aspergilosis invasiva (SAL: suero antilinfocitario; CMV: citomegalovirus)

Paciente	1	2	3	4	5	6
Rechazo	Si	Si	No	Si	Si	Si
Esteroides altas dosis	Si	Si	Si	Si	Si	Si
SAL o OKT3	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Antibióticos amplio espectro	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Insuficiencia renal	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Leucopenia	No	No	No	Si	Si	No
Enfermedad por CMV previa	No	No	No	Si	Si	No
Diabetes mellitus	No	No	No	No	Si	No
Esplenectomía	No	Si	No	No	No	No
Nutrición parenteral	No	No	No	Si	Si	No

Tabla III. Infecciones previas al desarrollo de la aspergilosis invasiva

Paciente	Infección	Tratamiento
1. TR	— Neumonía basal derecha	Ceftriaxona + eritromicina
2. TR	— Neumonía basal izquierda	Piperacilina-tazobactam
3. TR	— Neumonía basal derecha	Imipenen + eritromicina
4. TR	— Neumonía basal derecha	Ceftriaxona + eritromicina
	— Enfermedad por CMV	Foscarnet
5. TRP	— Esofagitis herpética + Cándida	Fluconazol + aciclovir
	— Infección urinaria (E. coli)	Amoxicilina/clavulámico
	— Absceso intraabdominal (Cándida + <i>Stafilococcus aureus</i>)	Vancomicina + fluconazol
	— Enfermedad por CMV	Ganciclovir
6. TR	— Infección urinaria (E. coli)	Cefonicid
	— Neumonía lobar	Imipenen
	— Infección urinaria (Pseudomona + Cándida)	Imipenen + fluconazol

Tabla IV. Efecto del tratamiento inmunosupresor (N.º: Número de tratamientos inmunosupresores: esteroides dosis altas, SAL o OKT3. Latencia: Aparición de la aspergilosis después del último tratamiento inmunosupresor. MP: Metilprednisolona. SAL: Suero antilinfocitario. RP: Remisión parcial)

n	Tratamiento inducción	Rechazo	Tratamiento rechazo	Respuesta	N.º	Latencia
1	CyA, Pdn	Si	MP 500 mg/d-3 d SAL 15 mg/kg/d-14 d	No (Diálisis)	2	5
2	CyA	Si	MP 500 mg/d-3 d OKT3 5 mg/d-10 d	RP	2	273
3	CyA, Aza MP 250 mg/d-3 d SAL 15 mg/kg/d-5 d	No	—	No función inicial (Diálisis)	2	7
4	CyA, Aza MP 250 mg/d-3 d SAL 15 mg/kg/d-14 d	Si	MP 500 mg/d-3 d	No (Diálisis)	3	32
5	CyA, Aza MP 250 mg/d-3 d OKT3 5 mg/d-7 d	Si	1.º: MP 1.000 mg/d-3 d 2.º: MP 500 mg/d-3 d SAL 15 mg/kg/d-12 d	RP	5	44
6	CyA, Pdn	Si	1.º: MP 500 mg/d-3 d 2.º: MP 500 mg/d-3 d SAL 15 mg/kg/d-12 d	RP	3	98

tos inmunosupresores intensivos que recibieron estos pacientes fue de $2,8 \pm 1,1$ (2-5) en un corto espacio de tiempo, 38 ± 35 días (5-96). La aparición de la aspergilosis después de una pauta inmunosupresora intensa fue rápida, de modo que las dos terceras partes de los casos ocurrieron en el curso de los dos meses siguientes tras finalizar el tratamiento: en dos casos la micosis se desarrolló durante el primer mes postratamiento, dos casos entre uno-dos meses y un caso entre dos-cuatro meses. Únicamente se observó un caso de aspergilosis a los diez meses de postratamiento (tabla IV).

La leucopenia sólo ocurrió en dos pacientes $1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ y $1,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ que presentaron una enfermedad por citomegalovirus (CMV) previa a la aspergilosis complicada con afectación digestiva en un caso y neumonía en el otro. La infección por CMV se confirmó mediante la detección de la antigenemia pp65-CMV en leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica (++++) y por demostración histológica de los órganos afectados. La insuficiencia renal también era un factor constante en los pacientes con aspergilosis. En el momento del diagnóstico tres pacientes estaban en diálisis y los tres restantes presentaban grados variables de insuficiencia renal, pero que evolucionaron hacia la pérdida funcional del injerto durante la infección. La profilaxis de la infección fúngica se realizó en el paciente con el TRP (fluconazol y nistatina oral) y en un caso de TR (nistatina oral).

El tratamiento empleado en todos los casos fue anfotericina B, asociando itraconazol en cuatro pacientes (tabla V). En el caso diagnóstico post-mortem, el tratamiento con anfotericina B se inició de forma pre-

Tabla V. Tratamiento y evolución de la aspergilosis invasiva. (IRA: Insuficiencia respiratoria aguda)

n	Tratamiento	Evolución clínica	Curación	Supervivencia después del diagnóstico (días)	Supervivencia total (días)
1	Anfotericina B Itraconazol	IRA Intubación	No	Exitus-11 días	39
2	Anfotericina B Itraconazol	IRA Intubación	No	Exitus-12 días	845
3	Anfotericina B	IRA Intubación	No	Exitus-2 días	16
4	Anfotericina B Itraconazol	IRA Intubación	No	Exitus-7 días	84
5	Anfotericina B Itraconazol	IRA Intubación	No	Exitus-7 días	112
6	Anfotericina B	IRA Intubación	No	Exitus-28 días	280

coz al aparecer el cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, aunque el paciente fue exitus a las 48 horas de iniciado el tratamiento. La evolución fue desfavorable, falleciendo de forma precoz la totalidad de los pacientes. La supervivencia media de los pacientes una vez iniciado el cuadro pulmonar fue de 11 ± 9 días (2-28) (tabla V).

DISCUSION

La aspergilosis es una enfermedad causada por hongos del género *Aspergillus* y representa la segunda infección por hongos oportunistas más frecuente en el paciente trasplantado. Se conocen más de 300 especies de *Aspergillus*; la mayor parte de las infecciones son causadas por *Aspergillus fumigatus* (responsable del 90 % de los casos), *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*. De forma mucho más infrecuente se han descrito otras especies que causan infección invasiva⁶. El *Aspergillus* es un hongo ubicuo, que resiste ambientes extremos^{6, 15, 16}. En nuestra serie la mayoría correspondió a *A. fumigatus*. Los macrófagos alveolares juegan un papel fundamental en la resistencia a esta infección. La infección se da raramente en la población sana, observándose sobre todo en situaciones de inmunosupresión como pacientes con leucemias, linfomas u otros tumores que sufren granulocitopenias por el tratamiento citostático y en pacientes trasplantados^{8, 10-12, 17}. La infección por *Aspergillus* ocurre principalmente por inhalación de las esporas (aspergilosis pulmonar o rinosinusitis invasiva) y menos frecuentemente por inoculación directa a través de orificios de la piel como los cateterismos venosos (aspergilosis cutánea)^{6, 18}. Se han descrito infecciones nosocomiales en hospitales en relación a obras de remodelación o por contaminación de los sistemas de ventilación¹⁹.

lación o por contaminación de los sistemas de ventilación¹⁹.

La frecuencia de aspergilosis invasiva en el trasplante renal es aproximadamente del 2 %^{2, 13, 20}, mucho menor que la descrita en el trasplante hepático (4-17 %)²¹, o en el trasplante de médula ósea (5-20 %)^{9, 22, 23}. En los pacientes inmunodeprimidos la aspergilosis se caracteriza por un curso rápidamente progresivo y habitualmente mortal⁶. La afectación pulmonar es la manifestación clínica más frecuente^{16, 24}. En pacientes neutropénicos se ha descrito la rinosinusitis invasiva manifestada por fiebre, rinorrea, epistaxis, necrosis de los senos paranasales e invasión de tejidos blandos adyacentes¹⁶. En la aspergilosis cutánea se desarrollan úlceras cutáneas necrotizantes que pueden progresar hacia la necrosis de la zona e incluso embolismos pulmonares^{16, 18}. En casos severos puede ocurrir una diseminación generalizada con afectación multiorgánica, principalmente del sistema nervioso central (SNC) (50-60 %), tracto digestivo (úlceras o infarto intestinal) (40-50 %), corazón (endocarditis) e hígado²⁵⁻²⁷. La invasión del SNC es especialmente grave, habiéndose descrito la aparición de abscesos cerebrales, infarto cerebral por la oclusión vascular por el hongo, meningitis, encefalitis y granulomas^{16, 26, 28}. Más raramente se ha descrito afectación renal, prostática y ósea²⁹⁻³¹.

La aspergilosis pulmonar tiene diferentes espectros clínicos, como la aspergilosis broncopulmonar alérgica, el aspergiloma, la aspergilosis pulmonar invasiva y más recientemente la aspergilosis traqueobronquial necrotizante^{16, 24, 32}. Las dos últimas entidades son las que aparecen en los sujetos inmunodeprimidos. Las manifestaciones clínicas de la aspergilosis pulmonar invasiva no son específicas y deben sospecharse ante una neumonía refractaria al tratamiento antibiótico de amplio espectro que evoluciona de

forma rápida hacia la insuficiencia respiratoria aguda^{16, 24}. La radiografía de tórax es variable: puede manifestarse por un ligero infiltrado (especialmente en pacientes severamente leucopénicos) o bien mostrar condensaciones lobares, cavitación, infiltrado bilateral o infarto pulmonar^{32, 33}. Todos los casos de nuestra serie desarrollaron una aspergilosis pulmonar invasiva, con rápida progresión a la insuficiencia respiratoria aguda. La diseminación generalizada ocurrió únicamente en el paciente diabético trasplantado de riñón y páncreas.

Recientemente se ha descrito la aspergilosis traqueobronquial necrotizante. Aparece en pacientes con SIDA, aunque también puede desarrollarse en pacientes trasplantados severamente inmunodeprimidos, como ocurrió en nuestro paciente trasplantado de riñón y páncreas³⁴⁻³⁶. Se caracteriza por la presencia de úlceras necrotizantes en el árbol traqueobronquial, acompañadas de tos y disnea, pudiendo progresar a la forma pulmonar invasiva.

Clásicamente se ha descrito que un factor de riesgo importante en el desarrollo de aspergilosis invasiva en el trasplante renal es la utilización de corticoides a dosis altas en el tratamiento del rechazo^{2, 10, 12, 23, 17}. Sin embargo, las series publicadas hacen poca referencia al número de episodios de rechazo, tipo de tratamiento utilizado y duración, así como otros factores. No se ha profundizado en el riesgo real de cada paciente en función de la intensidad del tratamiento inmunosupresor. Al analizar, en nuestra serie, los factores de riesgo asociados a la aspergilosis, observamos una asociación de tres factores en todos los casos: tratamiento inmunosupresor intenso, tratamiento antibiótico de amplio espectro prolongado e insuficiencia renal. Hemos observado que el empleo intensivo en poco tiempo de una terapia inmunosupresora agresiva en el tratamiento del rechazo y/o de inducción está íntimamente asociada al desarrollo precoz de la micosis invasiva. Todos los pacientes fueron tratados con dosis elevadas de esteroides en combinación con anticuerpos antilinfocitarios policlonales (suero antilinfocitario) o monoclonales (OKT3). Igualmente, en todos los pacientes existe el antecedente de haber recibido, previo al desarrollo de la micosis, un tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro por infecciones intercurrentes severas. La insuficiencia renal también fue un hecho constante en esta serie. Dos pacientes presentaron previamente una enfermedad por citomegalovirus, que facilita, como es conocido, el desarrollo de infecciones oportunistas¹⁴. Weiland y cols. observaron una asociación con la enfermedad por CMV en un 40 % de los casos¹². Únicamente dos pacientes estaban recibiendo nutrición parenteral total en el momento del diagnóstico.

El diagnóstico es difícil de realizar en la mayor parte de los casos y suele ser tardío, situación que influye negativamente en la evolución de la enfermedad. Sólo un alto índice de sospecha clínica, unido al empleo de técnicas diagnósticas agresivas, permitirá el diagnóstico precoz y la instauración temprana del tratamiento. El diagnóstico se establece por la demostración del *Aspergillus* mediante cultivo y/o examen microscópico (biopsia o frotis) del órgano afecto. El cultivo de esputo tiene una baja sensibilidad^{32, 37, 38}. En general, es necesario recurrir a técnicas intervencionistas como la broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL), biopsia transbronquial, punción aspirativa transtorácica con aguja fina (PAAF) e incluso la biopsia pulmonar a cielo abierto^{32, 37, 38}. El aislamiento de *Aspergillus* en un cultivo de esputo o de secreciones respiratorias puede ser debido a contaminación de la muestra o reflejar solamente colonización y no invasión tisular. Sin embargo, su detección en un paciente trasplantado renal debe ser altamente sospechosa de infección^{32, 39}. El cultivo seriado de nasofaringe es un método poco sensible y poco específico en el diagnóstico precoz de la aspergilosis⁴⁰. El estudio serológico mediante la detección de precipitinas específicas para *Aspergillus* es útil en la aspergilosis broncopulmonar alérgica y en el aspergiloma, pero no ayuda en el diagnóstico de la aspergilosis invasiva³². La detección de antígenos del hongo en sangre o líquidos biológicos puede tener valor en el diagnóstico de la aspergilosis invasiva, pero actualmente todavía es un método poco sensible y de utilidad poco definida⁴¹. En nuestra experiencia, el estudio por fibrobroncoscopia con BAL fue concluyente en todos los casos practicados. Los cultivos de esputo fueron negativos para hongos en todos los pacientes. En un caso, a pesar de la sospecha clínica inicial, el diagnóstico se realizó en el estudio necrópsico debido al rápido fallecimiento del paciente.

La aspergilosis invasiva tiene actualmente una elevada mortalidad a pesar del tratamiento antifúngico^{24, 37, 42}. La anfotericina B es el tratamiento de elección a pesar de la escasa respuesta en pacientes inmunodeprimidos. Debe utilizarse a las dosis máximas toleradas (1-1,5 mg/kg/día)^{16, 24, 42, 43}. Actualmente la anfotericina B liposomal tiene la ventaja de una escasa toxicidad renal, buena tolerancia, aunque con el inconveniente de un elevado coste⁴⁴. El itraconazol también es eficaz frente a *Aspergillus*, aunque debe administrarse por vía oral (400 mg/día)^{45, 46}. Es posible que el tratamiento combinado y precoz de estos dos fármacos pueda conseguir resultados más esperanzadores. La administración intranasal o por inhalación de la anfotericina B se ha utilizado en la prevención de la enfermedad en pa-

cientes neutropénicos tras un trasplante de médula ósea^{47, 48}, aunque su empleo en el trasplante renal no ha sido evaluada. La administración profiláctica de itraconazol oral en el trasplante renal o renopancreático en situaciones de alto riesgo de infección por *Aspergillus* podría ser una alternativa útil, aunque debe ser evaluada en estudios controlados^{49, 50}.

El pronóstico de la enfermedad es muy desfavorable. En nuestra serie, los seis casos fallecieron precozmente a pesar de la instauración del tratamiento. Weiland y cols. publicaron una serie de 25 casos de aspergilosis pulmonar en trasplantados renales durante un período de ocho años. En esta serie, el diagnóstico se realizó antes del exitus únicamente en el 56 % de los pacientes, falleciendo 17 pacientes¹². En otras series la mortalidad media fue del 90 % de los casos^{13, 51, 52}.

Finalmente, sólo la sospecha clínica precoz, junto al inicio temprano del tratamiento antifúngico y la adopción de medidas profilácticas en pacientes trasplantados de alto riesgo, pueden conseguir mejorar el pronóstico de la infección. El desarrollo de fiebre y condensación pulmonar en pacientes trasplantados en situación de alto riesgo debe obligar a una actitud diagnóstica agresiva e incluso a instaurar tratamiento antifúngico precoz a la espera de confirmar el diagnóstico. La administración profiláctica de itraconazol oral durante tres meses en pacientes trasplantados en situación de alto riesgo de infección por *Aspergillus* podría ser una alternativa útil, aunque debe ser evaluada en estudios controlados.

En conclusión, la aspergilosis invasiva en el trasplante renal y renopancreático tiene una elevada mortalidad. La combinación de dos o más tratamientos inmunosupresores intensivos (incluyendo anticuerpos antilinfocitarios y dosis altas de esteroides) en un corto espacio de tiempo, asociado a insuficiencia renal y al empleo reciente de un tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, son factores de alto riesgo en el desarrollo de aspergilosis invasiva en el paciente con un trasplante renal o renopancreático.

Bibliografía

- Rubin RH: Infection in the organ transplant recipient. En: Rubin RH y Young LS (eds.). *Clinical approach to infection in the compromised host* (3rd ed.). New York and London: Plenum Medical Book Company, 1994, pp. 629-705.
- Scroggs MW, Wolfe JA, Bollinger RR y Sanfilippo F: Causes of death in renal transplant recipients: a review of autopsy findings from 1966 through 1985. *Arch Pathol Lab Med* 111:983-987, 1987.
- Linder J: Infection as a complication of heart transplantation. *J Heart Transplant* 7:390-394, 1988.
- Brooks RG, Hofflin JM, Jamieson SW, Stinson EB y Remington JS: Infectious complications in heart-lung transplant recipients. *Am J Med* 79:412-422, 1985.
- Dauber JH, Paradis IL y Dummer JS: Infectious complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med* 11:291-308, 1990.
- Wheat LJ: Fungal infections in the immunocompromised host. En: Rubin RH y Young LS (eds.). *Clinical approach to infection in the compromised host* (3rd ed.). New York and London: Plenum Medical Book Company, 1994, pp. 211-238.
- Payá CV: Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 16:677-688, 1993.
- Geron SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ y Cassileth PA: Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 100:345-351, 1984.
- Meyers JD: Fungal infection in bone marrow transplant patients. *Semin Oncol* 3:10-13, 1990.
- Gustafson TL, Schaffner W, Lavelly GB, Stratton CW, Johnson HK y Hutcheson RH: Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy. *J Infect Dis* 148:230-237, 1983.
- Saral R: Candida and Aspergillus infections in immunocompromised patients: an overview. *Rev Infect Dis* 13:487-492, 1991.
- Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK, Shover DC, Simmons RL y Najarian JS: Aspergillosis in 25 renal transplant patients: epidemiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Ann Surg* 198:622-629, 1983.
- Bach MC, Adler JL, Breman J, P'eng FK, Sahyoun A, Schlesinger RM, Madras P y Monaco AP: Influence of rejection therapy on fungal and nocardial infections in renal transplant recipients. *Lancet* 1:180-184, 1973.
- Rubin RH: Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipient. *Rev Infect Dis* 12 (Sup. 7):S754-S766, 1990.
- Boon AP, O'Brien D y Adams DH: 10 year review of invasive Aspergillosis detected at necropsy. *J Clin Pathol* 44:452-454, 1991.
- Bodey GP y Vartivarian S: Aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:413-437, 1989.
- Kyriakides GK, Zinneman HH, Hall WH, Arora VK, Lifyon J, DeWolf WC y Miller J: Immunologic monitoring and Aspergillosis in renal transplant patients. *Am J Surg* 131:246-252, 1976.
- Allo MD, Miller J, Townsend T y Tan C: Primary cutaneous aspergillosis associated with Hickman intravenous catheters. *N Engl J Med* 317:1105-1108, 1987.
- Walsh TJ, Dixon DM: Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur J Epidemiol* 5:131-142, 1989.
- Murphy JF, McDonald FD, Dawson M, Reite A, Turcotte Jy, Fekety FR: Factors affecting the frequency of infection in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 136:670-677, 1976.
- Kusne S, Dumer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, Tzakis AG, Starzl TE y Ho M: Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 67:132-143, 1988.
- Tollemaer J, Ringden O, Bostrom L, Nilsson B y Sundberg B: Variables predicting deep fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 4:635-641, 1989.
- Pannuti CS, Gingrich RD, Pfaller MA y Wenzel RP: Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a 9-year study. *J Clin Oncol* 9:77-84, 1991.
- Denning DW y Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 12:1147-1201, 1990.
- Barst RJ, Prince AS y Neu HC: Aspergillus endocarditis in children: case report and review of the literature. *Pediatrics* 68:73-78, 1981.

F. COFAN y cols.

26. Young RC, Bennet JE, Vogel CL, Carbone PP y DeVita VT: Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 49:147-173, 1970.
27. Cohen R y Heffner JE: Bowel infarction as the initial manifestation of disseminated aspergillosis. *Chest* 101:877-879, 1992.
28. Boon AP, Adams DH, Buckels Jy McMaster P: Cerebral aspergillosis in liver transplantation. *J Clin Pathol* 43:114-118, 1990.
29. Bibler MR y Gianis JT: Acute ureteral colic from an obstructing renal aspergilloma. *Rev Infect Dis* 9:790-794, 1987.
30. Campbell TB, Kaufman L y Cook J: Aspergillosis of the prostate associated with and indwelling bladder catheter: case report and review. *Clin Infect Dis* 14:942-944, 1992.
31. Ferris B y Jones J: Paraplegia due to aspergillosis. Successful conservative treatment of two cases. *J Bone Joint Surg Br* 67:800-803, 1985.
32. Bennett JE: Aspergillus Species. En: Mandell GL, Bennett JE y Dolin R (eds.). *Principles and practice of infectious diseases* (4th ed.). New York: Churchill Livingstone, 1995, pp. 2306-2311.
33. Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Téllez C, Sigmund G, Herbst EW y Langer M: Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest* 106:1156-1161, 1994.
34. Clark A, Skelton Jy Fraser RS: Fungal tracheobronchitis: report of 9 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 70:1-14, 1991.
35. Kemper CA, Jbsettel J, Follansbee SE, Ruane P, Covington D, Leony SS, Deresinski SC y Stevens DA: Ulcerative and plaque-like tracheobronchitis due to infection with *Aspergillus* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 17:344-352, 1993.
36. Putnam JB, Dignani C, Mehra RC, Anaisse EJ, Morice RC y Libshitz HI: Acute airway obstruction and necrotizing tracheobronchitis from invasive mycosis. *Chest* 106:1265-1267, 1994.
37. Davies SF: Fungal pneumonia. *Med Clin North Am* 78:1049-1065, 1994.
38. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT y Cassileth PA: Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 76:1027-1034, 1984.
39. Yu VL, Mudder RR y Poorsattar A: Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 81:249-254, 1986.
40. Aisner J, Murillo J, Schimpff SC y Steere AC: Invasive aspergillosis in acute leukemia: correlation with nose cultures and antibiotic use. *Ann Intern Med* 90:4-9, 1979.
41. Rogers TR, Haynes KA y Barnes RA: Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. *Lancet* 336:1210-1213, 1990.
42. Tang CH y Cohen J: Diagnosing fungal infections in immunocompromised hosts. *J Clin Pathol* 45:1-5, 1992.
43. Walsh TJ, Lee J, Lecciones J, Rubin M, Butler K, Francis P, Weinberger M, Rollider E, Marshall D y Gress J: Empiric therapy with amphotericin B in febrile granulocytopenic patients. *Rev Infect Dis* 13:496-503, 1991.
44. Berenguer J, Muñoz P, Parras F, Fernández-Baca V, Hernández-Sampelayo T y Bouza E: Treatment of deep mycoses with liposomal amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:504-507, 1994.
45. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH y Stevens DA: Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 86:791-800, 1989.
46. Viviani MA, Tortorano AM, Pagano A, Vigevani GM, Gubertini G, Cristina S, Assaisso ML, Suter F y Farina C: European experience with itraconazole in systemic mycoses. *J Am Acad Dermatol* 23:587-593, 1990.
47. Beyer J, Barzen G, Risse G, Weyer C, Miksits K, Dullenkopf K, Huhn D y Segert W: Aerosol amphotericin B for prevention of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1367-1369, 1993.
48. Jeffery GM, Beard ME, Ikram RB, Chua J, Allen JR, Heaton DC, Hart DN y Schousboe MI: Intranasal amphotericin B reduces the frequency of invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Am J Med* 90:685-692, 1991.
49. Dupont B y Drouhet E: Early experience with itraconazole in vitro and in patients: pharmacokinetic studies and clinical results. *Rev Infect Dis* 9 (Sup. 1):S71-S76, 1987.
50. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, Pizzolo G, Amaddi G, Ambrossetti A y Ceru S: Oral itraconazole plus nasal amphotericin B for prophylaxis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Eur J Microbiol Infect Dis* 12:614-618, 1993.
51. Gallis HA, Berman RA, Cale TR, Hamilton JD, Gunnells JC y Stickel DL: Fungal infections following renal transplantation. *Arch Int Med* 135:1163-1172, 1975.
52. Eickhoff TC: Infectious complications in renal transplant. *Transplant Proc* 5:1233-1238, 1973.