

Aspergillus, un asesino desconocido

Aspergillus, an unknown killer

José Enrique Vargas Manotas (1), Joaquín Fernando Vélez Ascanio (2), Nashla Andrea Chalela Blanco (3)

RESUMEN

El *Aspergillus* es un moho oportunista, que se encuentra muy extendido en el medio ambiente. Las cepas de *A. fumigatus*, *A. Flavus*, *A. Niger* y otras especies de *Aspergillus* pueden habitar diferentes tipos de ambientes. Algunas especies, como *Aspergillus fumigatus*, pueden provocar una variedad de reacciones alérgicas e infecciones sistémicas potencialmente mortales en humanos, siendo responsable de más del 90% de las infecciones. La incidencia de aspergilosis cerebral no se conoce, pero ha aumentado de manera notable en los últimos años, ya que ocurre principalmente en pacientes con inmunodeficiencia grave. En este apartado se realiza una revisión detallada sobre el *Aspergillus*, especialmente *A. fumigatus*, puesto que es un microorganismo poco conocido, con un limitado espectro de tratamiento, pero que representa una amenaza ominosa para la salud y la mortalidad en el ser humano.

PALABRAS CLAVE: *Aspergillus*; sistema nervioso central (DeCS).

SUMMARY

Aspergillus is an opportunistic mold, which is very widespread in the environment. Strains of *A. fumigatus*, *A. Flavus*, *A. Niger* and other *Aspergillus* species can inhabit different types of environments. Some species, such as *Aspergillus fumigatus*, can cause a variety of life-threatening allergic reactions and systemic infections in humans, being responsible for more than 90% of infections. The incidence of aspergillosis cerebral is not known, but has increased markedly in recent years, since it occurs mainly in patients with severe immunodeficiency. In this section a detailed review on *Aspergillus*, especially *A. fumigatus* as it is a microorganism little known with a limited spectrum of treatment, but it represents an ominous threat for human health and mortality.

KEYWORDS: *Aspergillus*; central nervous system.(MeSH).

INTRODUCCIÓN

Las especies de *Aspergillus* están ampliamente extendidas en el medio ambiente, crecen en las plantas, la materia orgánica en descomposición, el suelo, el aire, los bioaerosoles, los animales y los hábitats marinos y de agua dulce. También se encuentran en interiores (superficies de edificios, aire, electrodomésticos, entre otros), en el agua potable y el polvo. Las diversas especies que componen el género *Aspergillus* pueden utilizar una amplia variedad de sustratos orgánicos y adaptarse fácilmente a diversas condiciones ambientales (1), producen conidios asexuales que se transmiten fácilmente

por el aire y son altamente tolerantes al estrés; además, pueden producir ascosporas sexuales persistentes en el medio ambiente (2). Los conidios de cepas patógenas que son inhaladas por humanos o animales generalmente son eliminados por los neutrófilos y los macrófagos del sistema inmunológico innato en individuos inmunocompetentes, sin embargo, dependiendo de la virulencia de la cepa fúngica, el estado inmunológico, la estructura y la función pulmonar del huésped, el *Aspergillus* puede conducir a una variedad de reacciones alérgicas y enfermedades infecciosas en individuos inmunodeprimidos. Esto puede progresar

(1) Neurólogo, director del Programa de Neurología de la Universidad Simón Bolívar; Barranquilla, Colombia

(2) Residente de III año de Neurología, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

(3) Residente de III año Neurología, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

a una infección invasiva y letal del sistema respiratorio u otros tejidos, seguida de diseminación a otros órganos; una condición conocida como aspergilosis invasiva. Una versión localmente invasiva de la enfermedad, la aspergilosis pulmonar necrotizante crónica, se observa principalmente en humanos con inmunodeficiencia leve o con una enfermedad pulmonar crónica. Las formas no invasivas de la enfermedad pulmonar inducida por *Aspergillus* incluyen el aspergiloma y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) (3).

EPIDEMIOLOGÍA

La aspergilosis afecta a más de 14 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente > 4 millones de personas cursan con ABPA, el asma grave con sensibilización fúngica se encuentra en > 6,5 millones y la aspergilosis pulmonar crónica (CPA) en más de 3 millones, más prevalentes que la aspergilosis invasiva (IA) que afecta a > 300.000 personas. Otras afecciones comunes incluyen bronquitis por *Aspergillus*, rinosinusitis por *Aspergillus*, otitis externa y onicomycosis por *Aspergillus* (4).

La incidencia de aspergilosis cerebral no se conoce y está directamente relacionada con las enfermedades subyacentes y los factores del huésped. Aunque se estima que la prevalencia global es inferior al 7%, en la población de alto riesgo, como los pacientes con cáncer, la frecuencia es de hasta el 20-40%. La neumonía fúngica concomitante con la infección del sistema nervioso central (SNC) es una ocurrencia rara en pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente aquellos en profilaxis antifúngica (5).

El *Aspergillus fumigatus* es la especie que con mayor frecuencia se relaciona con aspergilosis pulmonar, ya que tiene conidios de pequeño tamaño (2-6 μm) que pueden sobrepasar con mayor facilidad el epitelio ciliado y llegar a los alvéolos, mientras que el *Aspergillus flavus*, que tiene conidios de mayor tamaño, se vincula más frecuentemente con patología de los senos paranasales (6).

La gran mayoría de la literatura sobre aspergilosis hace referencia a hospedadores inmunodeprimidos, pero en la actualidad se han informado series de casos de aspergilosis craneoencefálica que ocurren en huéspedes aparentemente inmunocompetentes, sobre todo en India, Sudán, Pakistán, Arabia Saudita, Emiratos Árabes Unidos y algunos otros países africanos (7).

Especies

Las infecciones por hongos *Aspergillus* en humanos pueden ser causadas hasta por 200 especies, que se clasifican en 19 subtipos causantes de enfermedades. Los cambios en el SNC se deben con mayor frecuencia a *A. Fumigatus* en pacientes con inmunosupresión y a *A. Flavus* en individuos

inmunocompetentes. También se observan las especies *A. Niger*, *A. Terreus*, *A. Nidulans*, *A. Clavatus*, *A. Glaucus*, *A. Oryzae*, *A. Sydowii*, *A. Versicolor* y *A. ustus*, pero con menor frecuencia. En el caso de la aspergilosis, es de suma importancia identificar la especie, ya que algunas, como *A. Terreus*, se caracterizan por una mayor resistencia a fármacos antimicóticos (8); este se ha cultivado con frecuencia a partir de huéspedes inmunocompetentes y es la causa más común de sinusitis fúngica en tales pacientes (7). De la mayoría de las especies de *Aspergillus spp.* se conoce su forma asexual, pero para algunas especies se conoce también la forma teleomórfica (sexual), incluyendo formas patógenas como *Aspergillus nidulans* (teleomórfica: *Emericella nidulans*), *Aspergillus amstelodami* (teleomórfica: *Eurotium amstelodami*) o, recientemente, el agente más común *Aspergillus fumigatus* (teleomórfica: *Neosartorya fumigata*). En un intento de simplificar la nomenclatura el nombre *Aspergillus* se mantiene de forma generalizada (6).

FISIOPATOLOGÍA

La exposición respiratoria a los hongos en el aire es constante, inhalamos muchos litros de aire cada minuto, y con cada respiración aspiramos gran cantidad de esporas de hongos, fragmentos y alérgenos. Las especies de hongos con un tamaño de esporas superior a 5 μm , como *Alternaria spp.* o *Cladosporium spp.*, se depositan principalmente en las vías respiratorias superiores, mientras que aquellas con un tamaño de esporas pequeño, como *Aspergillus*, pueden depositarse en todo el pulmón, incluido el alvéolo distal (4). La capacidad de las especies de hongos para causar enfermedades es potenciada por la virulencia y la cantidad del hongo inhalado y el estado inmunológico del huésped (9).

La respuesta pulmonar inicial a las especies de hongos se ve impulsada por el potencial antifúngico del epitelio pulmonar. En las vías respiratorias superiores, una capa de moco en la parte superior de las células epiteliales ciliadas captura e invierte la dirección del hongo inhalado y los fragmentos de hifas. Además, las células epiteliales y los macrófagos alveolares contribuyen a la eliminación de hongos y fragmentos de esporas pequeñas por fagocitosis (10).

El éxito de los miembros del género *Aspergillus* como organismos dominantes en diversos hábitats se puede atribuir a una combinación de factores que interactúan y que resulta en una ubicuidad global que contribuye particularmente al impacto de *A. fumigatus* como un patógeno oportunista exitoso. Este posee múltiples características que contribuyen colectivamente a su eficacia como patógeno, como una notable biología de tolerancia al estrés, la capacidad de penetrar las defensas del huésped y colonizar, la facilidad excepcional de generar energía disponible en las células y otros aspectos de su ecofisiología (3).

Una vez activados, los patógenos pueden propagarse al cerebro a través de una de dos rutas, ya sea con invasión al cráneo directamente por medio del hueso, o bien por metástasis hematógenas. Dentro del cráneo, la enfermedad puede permanecer completamente extradural (que es la localización más común), intradural, o puede estar presente en ambos lados de la duramadre. Alternativamente, puede afectar solo los vasos sanguíneos o las meninges. El mecanismo de daño a nivel celular en las lesiones cerebrales de *Aspergillus* también es complejo y se ha demostrado que se debe a la secreción de varios factores necrotizantes con actividad tóxica y lítica hacia neuronas y células gliales. Los estudios sobre estos factores tóxicos revelan que *A. Fumigatus* y *A. Terreus* producen componentes pequeños y termoestables, mientras que la actividad tóxica de *A. Niger* es desencadenada por un factor de alta masa molecular que se puede inactivar con el calor: el componente activo de *A. Flavus* tiene una masa molecular similar a la de *A. Niger*, pero es termoestable. La secreción de estos factores necrotizantes podría contribuir a lesiones cerebrales en pacientes con aspergilosis cerebral (8).

FACTORES DE RIESGO

Las mayores incidencias de aspergilosis invasiva se observan en los pacientes con enfermedades hematológicas, entre estos son habitualmente considerados de alto riesgo los siguientes: neutropenias profundas (neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$) y prolongadas (> 14 días) o presencia de un déficit importante de la inmunidad celular como consecuencia de quimioterapia, radioterapia, infección por citomegalovirus, enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) o tratamiento con corticoides anti-TNF o alemtuzumab (11).

En la mayoría de los casos, la combinación de múltiples agresiones simultáneas al sistema inmunitario innato define a los pacientes con alto riesgo de IA (12).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

De acuerdo con los síndromes clínico-patológicos, el fenotipo es variado e incluye meningoencefalitis, abscesos, síndromes de la base del cráneo, infartos cerebrovasculares, aneurismas micóticos, “aspergilomas tumorales” del parénquima cerebral, celulitis orbitaria y compresión de la médula espinal con invasión vascular en pacientes inmunodeprimidos; en pacientes inmunocompetentes se presenta una forma rara de aspergilosis cerebral similar a una masa o tumor (13, 14). También se puede encontrar la neuroaspergilosis en pacientes inmunosuprimidos, que puede provocar infarto cerebral, hemorragia (ver foto IIa), encefalomalacia, accidente cerebrovascular, aneurisma hemorrágico o micótico, absceso múltiple o aislado y menin-

gitis (8). Alternativamente, los pacientes también pueden presentar de forma aguda infartos cerebrales o hemorragia, siendo una manifestación relativamente infrecuente de invasión vascular del hongo. El ictus también puede darse por endocarditis por *Aspergillus*, que conduce a un ictus embólico (7). La aspergilosis gastrointestinal puede producir invasión local y expresarse con úlceras colónicas, dolor abdominal o sangrado intestinal (15).

DIAGNÓSTICO

Los métodos de cultivo actuales para detectar la colonización de hongos son insensibles, en comparación con los métodos moleculares. La aspergilosis del SNC puede observarse en el contexto de enfermedad diseminada o como extensión desde una aspergilosis sinusal. La clínica neurológica puede conllevar deterioro cognitivo, déficit focal o crisis convulsivas. La tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) suele poner en evidencia alguno de estos patrones: lesiones en anillo compatibles con abscesos cerebrales, infartos corticales o subcorticales con o sin hematomas asociados, o engrosamiento de mucosa sinusal con engrosamiento dural por extensión. En la RM de cerebro secuencia T2 ecogradiente se observa centro hipointenso de la lesión, indicativo de sangrado subagudo, así como el realce anular con gadolinio en T1 contrastado (13).

La aspergilosis del SNC se asocia con una mortalidad superior al 80% (6).

El diagnóstico definitivo de neuroaspergilosis invasiva requiere identificación histopatológica en el tejido o su crecimiento en cultivo (16).

TRATAMIENTO

En la era anterior al azol, las infecciones del SNC por *Aspergillus* tuvieron un resultado lamentable. La supervivencia mejoró con voriconazol, pero desafortunadamente las infecciones del SNC causadas por *Aspergillus fumigatus* resistente a los azoles (ARAF) impiden su uso. En la actualidad, no hay antifúngicos disponibles que tengan actividad contra la ARAF y que penetren adecuadamente en el cerebro.

Las guías actuales no recomiendan la administración intraventricular de antifúngicos debido al riesgo de eventos adversos importantes, como, por ejemplo, meningitis química y convulsiones (17). *Aspergillus* spp. es habitualmente sensible a anfotericina B, voriconazol, itraconazol, posaconazol y equinocandinas.

La anfotericina B, especialmente en sus formulaciones lipídicas, era el antifúngico de elección en infecciones diseminadas o graves hasta la publicación en el año 2002 del ensayo clínico de Herbrecht y colaboradores, en el que se demostró una eficacia superior de voriconazol que anfote-

ricina B deoxicolato (53% vs. 32% de respuesta parcial o completa) (18).

Hoy en día el voriconazol es el tratamiento de primera línea en las infecciones por moho del SNC, gracias a su alta tasa de penetración a través de la barrera hematoencefálica. Se debe administrar una dosis de carga de 400 mg c/12 h, seguida de dosis de mantenimiento de 200 mg c/12 h (19). Las guías internacionales continúan recomendando voriconazol como primera elección de tratamiento, siempre teniendo en cuenta que no se han realizado trabajos comparativos entre este antifúngico y anfotericina liposomal (17).

La anfotericina B liposomal se considera la terapia de segunda línea preferida para las infecciones fúngicas cerebrales, pero, al menos inicialmente, debe dosificarse a 5-10 mg/kg para alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas en el tejido cerebral. Para la infección del SNC resistente a los azoles, se puede combinar con un segundo fármaco, pero el itraconazol, el posaconazol y las equinocandinas no dan lugar a concentraciones adecuadas del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o en el tejido cerebral con los regímenes de dosificación estándar (20). El voriconazol y la anfotericina liposomal constituyen la base del tratamiento en todas las formas de aspergilosis, mientras que el posaconazol, el itraconazol, la caspofungina y otras equinocandinas son alternativas eficaces (6).

El tratamiento prolongado es fundamental para un resultado exitoso pero, desafortunadamente, la exposición al voriconazol después de dosis fijas a menudo es impredecible debido a su alta variabilidad farmacocinética interindividual. Esto se relaciona principalmente con polimorfismos genéticos del CYP2C19, que es la principal enzima involucrada en su eliminación. La duración óptima del tratamiento de la aspergilosis del SNC no se ha establecido; debe indivi-

dualizarse según la evolución clínica e imagenológica. Se recomienda mantener el tratamiento hasta la desaparición de los signos radiológicos, con un mínimo de 6-12 semanas (6).

En cuanto a las equinocandinas como opción terapéutica, en el mercado se encuentran tres equinocandinas aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para uso clínico: anidulafungina, caspofungina y micafungina. Aunque todas tienen un espectro de actividad similar, la caspofungina sigue siendo el único compuesto con indicación para el tratamiento de pacientes con IA (21). Sin embargo, estudios *in vitro* recientes informaron que la anidulafungina y la micafungina podrían ser más potentes que la caspofungina (22).

CONCLUSIONES

La aspergilosis cerebral es una de las infecciones oportunistas menos frecuentes en nuestro medio, lo cual se debe al desconocimiento de la patología y la convierte en una entidad subdiagnosticada. Es importante conocer este microorganismo oportunista, ya que aun si se diagnostica tempranamente y se establece un tratamiento adecuado, su mortalidad no es inferior al 80%, debido a su limitado espectro de tratamiento. En casos de infección por ARAF la mortalidad es mayor al 90% y puede llegar a ser incluso del 100%. El no tener unos criterios diagnósticos claros y la poca especificidad y sensibilidad de las ayudas diagnósticas hacen del *Aspergillus* un asesino silencioso e implacable.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

1. Cray JA, Bell ANW, Bhaganna P, Mswaka AY, Timson DJ, Hallsworth JE. The biology of habitat dominance; can microbes behave as weeds? *Microb Biotechnol*. 2013;6(5):453–92. doi: 10.1111 / 1751-7915.12027.
2. Stevenson A, Cray JA, Williams JP, Santos R, Sahay R, Neuenkirchen N, et al. Is there a common water-activity limit for the three domains of life. *ISME J*. 2015;9(6):1333–51. doi: 10.1038/ismej.2014.219.
3. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez-Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, et al. Ecology of aspergilosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol*. 2017;10(2):296–322. doi: 10.1111/1751-7915.12367.
4. Gago S, Denning DW, Bowyer P. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease. *Med Mycol*. 2019;57:S219–27. doi: 10.1093 / mmy / myy076.
5. Amanati A, Lotfi M, Masoudi MS, Jafarian H, Ghasemi F, Bozorgi H, et al. Cerebral and pulmonary aspergilosis, treatment and diagnostic challenges of mixed breakthrough invasive fungal infections: Case report study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–7. doi: 10.1186/s12879-020-05162-9.
6. Vázquez E, Messina F, Santiso G, Metta H, Negroni R. Aspergilosis cerebral como causa de lesión cerebral focal asociada SIDA. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Infectol*. 2017;34(5):502–6. doi: 10.4067/S0716-10182017000500502.

7. Shamim MS, Enam SA, Ali R, Anwar S. Craniocerebral aspergillosis: A review of advances in diagnosis and management. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(7):573–9.
8. Góral ska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection.* 2018;46(4):443–59. doi: 10.1007/s15010-018-1152-2.
9. Wiesner DL, Klein BS. Lung epithelium: barrier immunity to inhaled fungi and driver of fungal-associated allergic asthma. *Curr Opin Microbiol.* 2017;40:8–13. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.007.
10. Bertuzzi M, Hayes GE, Icheoku UJ, van Rhijn N, Denning DW, Oshero v N, et al. Anti-*Aspergillus* activities of the respiratory epithelium in health and disease. *J Fungi.* 2018;4(1). doi: 10.3390/jof4010008.
11. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, De La Cámara R, et al. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(6):435–54. doi: 10.1016/j.eimc.2011.01.010.
12. Tischler BY, Hohl TM. Menacing mold: Recent advances in *Aspergillus* pathogenesis and host defense. *J Mol Biol.* 2019;431(21):4229–46. doi: 10.1016/j.jmb.2019.03.027.
13. Mathur M, Johnson CE, Sze G. Fungal infections of the central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22(4):609–32. doi: 10.1016/j.nic.2012.04.004.
14. Neyaz Z, Singh V, Mehrotra A, Jain M. Cerebral aspergillosis mimicking a neoplasm in an immunocompetent patient. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017;8(4):269–71. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_393_17.
15. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(4):201–8. doi: 10.1016/j.eimc.2011.12.005.
16. Kulanthavelu K, Prasad C, Kumar Reddy YV, Mahadevan A. Holohemispheric invasive *Aspergillus* granulomatous cerebritis of the brain. *World Neurosurg.* 2020;134:170–5. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.100.
17. Patterson TF, Thompson GR, 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):e1–60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
18. 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.* 2007;347(6):408–15. doi: 10.1056/NEJMoa020191.
19. Cojutti PG, Merelli M, Allegri L, Damante G, Bassetti M, Pea F. Successful and safe long-term treatment of cerebral aspergillosis with high-dose voriconazole guided by therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(1):266–9. doi: 10.1111/bcp.13789.
20. Schauwvlieghe AFAD, Bredius RGM, Verdijk RM, Smiers FJW, van der Beek MT, Goemans BF, et al. Management of cerebral azole-resistant *Aspergillus fumigatus* infection: A role for intraventricular liposomal-amphotericin B. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:354–7. doi: 10.1016/j.jgar.2020.03.016.
21. Zakaria A, Osman M, Dabboussi F, Rafei R, Mallat H, Papon N, et al. Recent trends in the epidemiology, diagnosis, treatment, and mechanisms of resistance in clinical *Aspergillus* species: A general review with a special focus on the Middle Eastern and North African region. *J Infect Public Health.* 2020;13(1):1–10. doi: 10.1016/j.jiph.2019.08.007.
22. Gheith S, Saghrouni F, Bannour W, Youssef Y Ben, Khelif A, Normand AC, et al. In vitro susceptibility to amphotericin b, itraconazole, voriconazole, posaconazole and caspofungin of *Aspergillus* spp. isolated from patients with haematological malignancies in Tunisia. *Springerplus.* 2014;3(1):1–8. doi: 10.1186/2193-1801-3-19.