

Aspergilosis Pulmonar Invasiva en el Embarazo: Reporte de Caso

Pulmonary Invasive Aspergillosis in Pregnancy: Case Report

Aguilar-Gutiérrez K¹,
Avila-De la Puente C¹,
Granados-Rodríguez RA¹,
Mejía-Martínez LA¹ and
Norman Morales Alvarado²

Resumen

La aspergilosis es una enfermedad micótica causada por el agente *Aspergillus*. Entre sus numerosas especies, el *Aspergillus fumigatus* es el causante de aproximadamente el 90% de las infecciones en humanos. La aspergilosis comprende un espectro amplio y diverso de presentaciones clínico-patológicas, como las reacciones de hipersensibilidad, las formas colonizantes y los procesos de invasión franca con destrucción tisular local o generalizada. La aspergilosis en sus formas pulmonar invasiva y de diseminación sistémica se observan de manera preferencial en condiciones de inmunocompromiso que involucran neutropenia persistente.

Presentamos el caso de una paciente primigesta de 21 años de edad, con 20 semanas de gestación y 3 días, procedente del área rural, que asiste a la emergencia de gineco-obstetricia del Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras. Paciente se presenta con tos sin expectoración de 5 años de evolución, hemoptisis de 8 días y fiebre de 3 días. Concomitantemente anorexia, astenia y adinamia. Se auscultan estertores en pulmón izquierdo; feto sin alteraciones. Se ingresa con diagnóstico de anemia normocítica normocrómica y sospecha de tuberculosis pulmonar. Se realizan rayos x de tórax, que reportan infiltrados alveolares en pulmón izquierdo, sospechando infección micótica. Se le realizan 3 baciloscopías, negativas. Se inicia tratamiento con anfotericina B. KOH y Giemsa en 3 muestras de esputo muestran *Aspergillus fumigatus*, diagnosticándole aspergilosis pulmonar invasiva. Ya en tratamiento con anfotericina B, se repiten rayos x, observándose buena evolución. Se decide completar tratamiento antimicótico por 4 semanas. La gestante no presentó complicaciones, se le da alta médica con cita control en un mes.

El presente caso nos debe alertar en cuanto a posibles enfermedades oportunistas durante el embarazo, para poder detectar y dar el manejo pertinente a dichas patologías, considerando los estudios y tratamientos más eficaces y menos invasivos en la gestación.

Palabras claves: Aspergilosis pulmonar; Anfotericina B; Embarazo

- 1 Doctor en Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras
- 2 Doctor Especialista en Ginecología y Obstetricia, Biología de la Reproducción Humana, Endoscopía Ginecológica. Jefe Sala de Séptico, Hospital Escuela Universitario

Correspondencia:

Lessdy Aarely Mejia Martinez

✉ less_aarely@hotmail.es

Abstract

Aspergillosis is a fungal disease caused by the agent *Aspergillus*. Between its numerous species, *Aspergillus fumigatus* is the cause of approximately 90% of infections in humans. Aspergillosis includes a broad and diverse spectrum of clinical-pathological presentations, like hypersensitivity reactions, colonizing forms

and invasive processes with destruction of local or generalized tissue. Aspergillosis in its pulmonary invasive and systemically disseminated forms can be observed in a preferential manner in immunocompromised conditions that involve persistent neutropenia.

We present the case of a 21 years old primiparous patient, with 20 weeks and 3 days of gestation that came from a rural area and assisted to the gineco-obstetric emergency room of the Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras. Patient presents with 5 years of non-productive cough, 8 days of hemoptysis and 3 days of fever. Concomitantly she had anorexia, asthenia and adynamia. Wheezing is auscultated in the left lung; fetus without alterations. The patient was admitted with the diagnosis of normocytic normochromic anemia and suspected pulmonary tuberculosis. Chest X rays were completed, reporting cottony infiltrates in the left lung, suspecting fungal infection. Three sputum microscopies were performed, with negative reports. Treatment with anfotericin B was initiated. KOH and Giemsa of three samples of sputum showed *Aspergillus fumigatus*, diagnosing pulmonary invasive aspergillosis. Already in treatment with anfotericin B, x rays are repeated, observing favourable evolution. It was decided to complete antifungal therapy for 4 weeks. The patient did not present complications and was discharged with a follow up appointment in one month.

The present case should warn us about possible opportunistic diseases during pregnancy, to be able to detect and give pertinent treatment to those illnesses, considering the most effective and less invasive studies and treatments for pregnancy.

Keywords: Pulmonary aspergillosis; Anfotericin B; Pregnancy

Fecha de recepción: Aug 08, 2016; **Fecha de aceptación:** Aug 18, 2016; **Fecha de publicación:** Aug 23, 2016

Introducción

El *Aspergillus* es un hongo que se encuentra ampliamente distribuido por todo el mundo. Entre sus numerosas especies, el *Aspergillus fumigatus* es el causante de aproximadamente 90% de las infecciones en humanos [1]. El segundo agente en frecuencia es *A. flavus* (15-20%) y, con menor frecuencia, se observan infecciones por *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans* [2]. Esta distribución varía según la zona geográfica [3]. Los aspergilos están ampliamente distribuidos por la naturaleza, se reproducen con facilidad a temperaturas altas y se encuentran con frecuencia en cereales, forrajes, algodón, algunas aves como las palomas; abundan en materiales orgánicos en descomposición [4].

La aspergilosis comprende un espectro amplio y diverso de presentaciones clínico-patológicas que parte desde reacciones de hipersensibilidad (aspergilosis broncopulmonar alérgica), formas colonizantes (aspergilosis obstructiva bronquial, aspergiloma), hasta procesos de invasión franca con destrucción tisular local o generalizada (infecciones superficiales, aspergilosis pulmonar invasiva, aspergilosis diseminada) [1-5]. 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 [2]. Éste es el fundamento teórico de que la

aspergilosis en sus formas pulmonar invasiva y de diseminación sistémica se observen de manera preferencial en condiciones de inmunocompromiso que involucran neutropenia persistente con cuentas séricas de polimorfonucleares inferiores a 500/mm³ (agranulocitosis) [3]. No obstante, también se han observado asociadas a la administración de corticoesteroides, terapia inmunosupresiva postransplante, procesos neoplásicos [1,2], enfermedades de la colágena, diabetes mellitus, tuberculosis, desnutrición y empleo de drogas intravenosas o marihuana [5].

En el embarazo se suscitan numerosas adaptaciones inmunitarias fisiológicas tanto a nivel local (interfaz hemocorial) como sistémico [5]. El cuadro respiratorio puede presentar datos clínicos atípicos, tener un curso más grave y difícil de tratar que en la mujer no embarazada [6].

El pulmón es el principal órgano afectado por el *Aspergillus* debido a la alta capacidad esporulativa de este hongo, y a que sus conidias son lo suficientemente pequeñas para poder alcanzar el alveolo [1].

Las diferentes formas clínicas derivadas de la presencia de *Aspergillus spp.* en la vía aérea, deben verse como un proceso evolutivo, que se inicia en la colonización de la vía aérea, continúa con la ruptura de la barrera epitelial por las hifas del

hongo (evento inicial de la invasión tisular), progresando a API (Aspergilosis Pulmonar Invasiva), pudiendo posteriormente diseminarse al resto del organismo [1].

Los síntomas de presentación son muy variables, los más frecuentes son disnea (32-48% de casos), fiebre (39%), tos (26%), sibilancias (8-28%) o hemoptisis (12-15%). Otros síntomas son menos frecuentes, como el incremento de expectoración o el dolor torácico. Con cierta frecuencia no suele sospecharse la aspergilosis, contemplándose otras posibilidades diagnósticas [1,2].

Ante la sospecha de infección respiratoria, se realizará cultivo de esputo. Su utilidad es limitada. La sensibilidad está alrededor de 50%. El antígeno galactomanano (GM) es un marcador de la diseminación hematogena del hongo, muy utilizado en pacientes neutropénicos, donde parece útil para establecer la sospecha de API antes de la aparición de la sintomatología [2]. La radiografía de tórax puede ser normal en los estadios iniciales de la API. Se han descrito múltiples signos radiológicos asociados con API, tales como consolidación, nódulos, el signo del halo o el signo del aire creciente [2]. La tomografía computarizada (TAC) de tórax y senos paranasales junto a la biopsia, parecen especialmente importantes en el diagnóstico oportuno de esta enfermedad según el tipo de Aspergilosis [1,3].

En la aspergilosis broncopulmonar alérgica no se utilizan antifúngicos, excepto cuando hay que tratar focos endógenos (sinusitis, micetomas), se prescribe el uso de esteroides; son beneficiosos los broncodilatadores, el drenaje postural y la fisioterapia respiratoria. Para el tipo de aspergilosis saprofitica, el tratamiento de elección sigue siendo el quirúrgico. En Aspergilosis invasiva y diseminada se utiliza un antimicótico [4]. En vista de los pocos casos reportados por hongos, en embarazadas el tratamiento óptimo para esta condición es desconocido. Hay que medir los riesgos de la infección en relación con los riesgos de los efectos adversos de los fármacos a utilizar, tanto en el feto como en la madre, antes de decidir el tratamiento antibiótico [6]. A pesar del advenimiento de nuevos antifúngicos, la anfotericina B sigue siendo una droga de primera línea en el tratamiento de micosis invasivas debido a su amplio espectro de acción y niveles bajos de resistencia [2,7], siendo categoría B por la FDA, considerado como el antimicótico más seguro durante el embarazo [8].

Conocer las características clínicas frecuentes e infrecuentes de la Aspergilosis junto a los exámenes correspondientes, nos puede ayudar a tener la sospecha diagnóstica oportuna, evitando así complicaciones que podrían significar estados críticos o muerte en embarazadas.

Caso Clínico

Paciente femenina de 21 años de edad, casada, ama de casa, procedente de una zona rural, al norte del departamento de Francisco Morazán, Honduras; con embarazo de 20 semanas gestacionales y 3 días, cuatro controles prenatales en el centro asistencial de su comunidad. Se realizó exámenes de laboratorio y un ultrasonido obstétrico dentro de los parámetros normales. La paciente acudió a la emergencia de gineco-obstetricia del Hospital Escuela Universitario, ubicado en la ciudad capital del

país. Los síntomas que presentó fueron tos sin expectoración de 5 años de evolución, de predominio nocturno, hemoptisis de 8 días de evolución y fiebre de 3 días. Concomitantemente, pérdida de apetito, astenia y adinamia. Su fecha de última menstruación fue el 27 de noviembre del 2015. VIH negativo, VDRL no reactivo y tipo de sangre O+.

Al examen físico paciente lúcida, consciente, con leve palidez, temperatura de 38 grados centígrados; con frecuencia respiratoria de 18 por minuto, saturación de oxígeno de 98%, normotensa (110/70 mmHg), a la auscultación leves estertores en pulmón izquierdo. Movimientos fetales positivos, frecuencia cardíaca fetal de 135 latidos por minuto, no presenta contracciones uterinas, no sangrado transvaginal, ni expulsión de tapón mucoso o cambios cervicales.

Se ingresó con diagnósticos de embarazo de 20 semanas y 3 días de gestación por fecha de última menstruación, sintomática respiratoria a descartar tuberculosis pulmonar, anemia normocítica normocrómica. Se realiza rayos x de tórax al ingreso que reporta infiltrados alveolares en pulmón izquierdo, sin embargo imagen cumple con criterios clínicos y radiológicos de probable tuberculosis pulmonar, por lo que se enviaron 3 muestras para identificación de bacterias ácido alcohol resistentes, las cuales fueron negativas. El hemograma de ingreso con hemoglobina de 9.7 g/dl, hematocrito de 28%, plaquetas de 297×10^3 /ul, glóbulos blancos 6.0×10^3 /ul; hemoglobina corpuscular media de 30.1 pg y volumen corpuscular medio de 87 fl. La química sanguínea al ingreso reportó glucosa de 89 mg/dl, BUN de 12 mg/dl y ácido úrico de 4.6 mg/dl. Se realizó examen de VIH intrahospitalario que reportó negatividad.

Se realizó interconsulta con infectología quien reporta que en rayos x se observa infiltrado alveolar reticular. Debido a su gestación, se debe determinar la causa antes de empezar tratamiento antifúngico. Se interconsulta con medicina interna quienes observaron en la rayos x infiltrados alveolares, sugiriendo posible micosis; se decidió iniciar tratamiento con anfotericina B 30 mg más 500 ml de dextrosa al 5%; calcio, vitamina D, prenatales, sulfato ferroso y ácido fólico. Posteriormente se recibieron resultados de exámenes microbiológicos de 3 muestras de esputo para KOH, coincidiendo con Giemsa, donde se observan levaduras y fragmentos de micelios hialinos septados, *Candida albicans* de dos especies y *Aspergillus fumigatus*. La segunda interconsulta con infectología, 20 días posterior al ingreso, concuerda con el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva, en una rayos x realizada posteriormente se evidenció mejoría radiológica, por lo cual se decidió continuar con cobertura antimicótica a completar 4 semanas. Se vigiló por efectos secundarios como fototoxicidad, hipokalemia y alergia.

Se realizaron hemogramas y químicas sanguíneas continuas; a los 15 días intrahospitalarios, se reportó hemoglobina de 9.3 g/dl, hematocrito de 26%, plaquetas de 548×10^3 /ul; hemoglobina corpuscular media de 28.2 pg y volumen corpuscular medio de 93.2 fl. La química sanguínea reportó creatinina de 1.61mg/dl, transaminasa oxaloacético (TGO) de 12 mg/dl, transaminasa glutámico pirúvico (TGP) de 21 mg/dl. Al alta médica paciente con hemoglobina de 10.8 mg/dl, hematocrito de 31%, plaquetas de 290×10^3 /ul, hemoglobina corpuscular media de 30.2 pg y

volumen corpuscular medio de 87.1fl; encontrando en la química sanguínea un BUN de 19 mg/dl y una creatinina de 1.29 mg/dl. Durante su estancia intrahospitalaria se evaluó viabilidad fetal por medio de ultrasonido transvaginal, sin presentar anomalías.

El servicio de Radiología analizó la secuencia de los rayos x realizadas a la paciente, describiendo consolidación a nivel del parénquima pulmonar izquierdo, con broncograma aéreo en segmento postero apical del lóbulo superior y superior basal; en la última rayos x no se observaron las consolidaciones antes descritas. A la gestante se le da alta médica con cita control al mes, continuando con ácido fólico y sulfato ferroso. Se le indica realizar exámenes laboratoriales, USG obstétrico y rayos x de tórax, previo a la cita control.

Discusión

El espectro de la aspergilosis abarca un amplio rango de entidades clínicas, desde formas no invasivas, como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y síndromes pulmonares crónicos de aspergilosis, hasta la aspergilosis pulmonar invasiva (API) con posible diseminación generalizada. [9] Aunque con mayor frecuencia, la afectación es pulmonar [9,10]. El presente caso de aspergilosis pulmonar es concordante con el sitio de mayor frecuencia, los pulmones, sin afectación generalizada. Es importante tomar nota, que cualquier persona con neutropenia, se encuentra en riesgo de API [11]. La paciente en este caso no presentó neutropenia en ninguna ocasión desde su ingreso.

Los síntomas más frecuentes entre los pacientes no críticos son fiebre, tos seca o productiva, dolor pleurítico y disnea. Si bien la hemoptisis no se ubica entre los síntomas más frecuentes, la aspergilosis es una de sus principales etiologías en el paciente neutropénico [2]. Esto se asemeja al caso expuesto donde la paciente tenía un antecedente de tos seca, y solo recientemente desarrolló un cuadro agudo con fiebre y hemoptisis, el cual la llevó a solicitar atención médica. Los pacientes no neutropénicos presentan síntomas menos frecuentemente [2]. No hubo datos de neutropenia en la paciente, quizás por ello la larga evolución del único síntoma que presentó a largo plazo, el cual fue la tos seca.

Aspergillus fumigatus es el patógeno humano aislado más comúnmente del género *Aspergillus*, seguido por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* [12]. Esto es concordante con lo encontrado en la paciente descrita, donde se encontró *Aspergillus fumigatus* en cultivos de esputo con KOH y Giemsa. 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 [2]. Las infecciones debidas a la especie de *Aspergillus* se están volviendo más frecuentes durante la última década como resultado de un incremento de pacientes inmunocomprometidos, como sujetos VIH positivos o con trasplante de órganos, así como los que reciben agentes citotóxicos o esteroides en dosis altas [13]. En el presente caso la paciente no se encontraba inmunosupresora por ninguna de las causas mencionadas, se le realizó serología para VIH con resultado negativo. 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 [2]. Se han descrito múltiples signos radiológicos asociados con API, siendo el más frecuente la presentación de consolidación pulmonar, que presentan alrededor de 60%

de pacientes [1]. En el caso expuesto la descripción de rayos x reporta consolidación en el parénquima pulmonar izquierdo, la cual coincide con la presentación pulmonar más frecuente de API, sin embargo, se necesitan pruebas adicionales para descartar otra etiología (**Figura 1**).

El embarazo es considerado un estado de inmunosupresión [10]. De hecho, el embarazo ha sido descrito como un período de cambios en el sistema inmune, que probablemente previenen el rechazo fetal [14]. La proporción de citocinas de células T colaboradoras tipo 1 (Th1) con las tipo 2 (Th2) y los números absolutos de células CD4 de mujeres durante el embarazo están disminuidas significativamente, y han estado asociadas a infecciones diseminadas por hongos severas, como las de coccidioidomycosis, blastomicosis y cryptococosis [10]. Tomando en consideración que el embarazo está asociado a un deterioro de la respuesta inmune, infecciones sostenidas por agentes oportunistas tienen que ser tomadas en cuenta y necesitan evaluación cuidadosa [13]. Hay información emergente que indica que la misma disfunción inmune caracterizada por el predominio de respuesta celular de Th2 sobre las respuestas celulares Th1 ocurre en ratones que desarrollan aspergilosis invasiva [10]. En este caso la paciente estaba embarazada, concordando con lo expuesto anteriormente, presentó una infección oportunista a pesar de no tener un estado de inmunosupresión aparte de su gravidez. Sin embargo, su embarazo debe alertarnos a mantener vigilancia, debido a la predisposición de un estado de inmunosupresión por el embarazo.

A partir del año 2002, el voriconazol pasó a ser el fármaco de elección para el tratamiento de la aspergilosis invasiva [2]. Sin embargo, los azoles, como el voriconazol, están contraindicados durante el embarazo por su toxicidad fetal [15]. La Anfotericina B es el medicamento sistémico antimicótico más seguro en el embarazo. Este medicamento y sus derivados lípidos son considerados la piedra angular del tratamiento en cualquier infección micótica invasiva durante el embarazo [8]. La anfotericina B se usa en una dosis de 0,5 - 1,5 mg/kg/d para la aspergilosis invasiva y diseminada [4]. En el caso expuesto se utilizó este medicamento por ser el tratamiento más seguro durante el embarazo, a una dosis de 0.5 mg/kg/día, con un resultado exitoso de recuperación de la paciente y posterior alta médica. A pesar de los medicamentos antimicóticos activos que están disponibles actualmente, el resultado de la aspergilosis invasiva está estrictamente relacionado con las condiciones subyacentes del paciente; entre más inmunocomprometido esté el paciente, más alta será la tasa de mortalidad [11]. La paciente en este caso no tenía una condición aparte de su embarazo que la predispusiera a una inmunosupresión, logrando recuperación con el tratamiento administrado (**Figura 2**).



Figura 1 Rayos X PA de Tórax. Evaluadas en secuencia desde el ingreso de la paciente. Mostrando la presencia de consolidado a nivel del parénquima pulmonar izquierdo, con broncograma aéreo en segmentos postero-apical del lóbulo superior y superior-basal del lóbulo inferior.



Figura 2 Rayos X PA de Tórax. Al finalizar tratamiento con Anfotericina B. Observándose la ausencia de consolidado en pulmón izquierdo. Radiografía dentro de los parámetros de la normalidad.

El presente caso nos debe alertar en cuanto a posibles enfermedades oportunistas durante el embarazo, para poder detectar y dar el manejo pertinente a dichas patologías.

Agradecimiento

Al Dr. Leonardo Lara, Médico Especialista en Radiología e Imágenes Médicas. Unidad de Ultrasonido, Hospital Escuela Universitario; por su valioso apoyo en la Interpretación de los estudios radiológicos en este caso clínico.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Referencias

- 1 Valle JM, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Valdés LC (2010) La aspergilosis pulmonar invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Med Chile* 138: 612-620.
- 2 Burghi G, Lemiale V, Bagnulo H, BódegaE, Azoulay E (2010) Aspergilosis pulmonar invasiva en el paciente hematooncológico en las unidades de cuidados intensivos. Revisión de la literatura médica. *Med Intensiva* 2010; 34: 459-466.
- 3 Restrepo-Gualteros SM, Jaramillo-Barberi LE, Rodríguez-Martínez CE, Camacho-Moreno G, Niño G (2015) Aspergilosis pulmonar invasiva-reporte de un caso. *Biomédica* 35: 171-176.
- 4 Nuño GC, Alfonso PPP, Vásquez JCR, Gómez MMR, Prats IP, et al. (2000) Aspergilosis pulmonar: un nuevo enfoque en la reemergencia. *Acta Médica* 9: 67-72.
- 5 Morales MFS, Carrera EGR (2013) Aspergilosis diseminada: hallazgos postmortem en un caso de sepsis materna. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 56: 24-32.
- 6 Ramírez-Crescencio MA, Soto-Hernández JL (2007) Neumonía durante el embarazo. *Perinatol Reprod Hum* 21: 155-162.
- 7 Rivas AMG, Cardona-Castro N (2009) Antimicóticos de uso sistémico: ¿Con qué opciones terapéuticas contamos? *Revista CES Medicina* 23: 61-68.
- 8 Pilmis B, Jullien V, Sobel J, Lecuit M, Lortholary O et al. (2015) Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother* 70: 14-22.
- 9 Cadena J, Thompson GR, Patterson TF (2016) Invasive Aspergillosis-Current Strategies for Diagnosis and Management. *Infect Dis Clin N Am* 30: 125-142.
- 10 Klock C, Cerski M, Dargel A, Goldani LZ (2002) Case Report. Disseminated aspergillosis complicating pregnancy. *Mycoses-Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases* 45 (9-10): 408-410.
- 11 Aoki F, Sando Y, Tajima S, Imai K, Hosono T, et al. (2001) Invasive Pulmonary Aspergillosis in a Puerperant with Drug-induced Agranulocytosis. *Intern Med* 40: 1128-1131.
- 12 Binayke R, Sisodia SM (2010) Primary CNS Aspergillosis in A Primigravida. *Bombay Hosp J* 52: 265-267.
- 13 Pagliano P, Attanasio V, Fusco U, Rossi M, Scarano F et al. (2004) Pulmonary Aspergillosis with Possible Cerebral Involvement in a Previously Healthy Pregnant Woman. *J Chemother* 16: 604-607.
- 14 Kruetzelmann A, Sobottka I, Fiehler J, Tolosa E, Gerloff C et al. (2013) Relapsing cerebral aspergilloma associated with pregnancy. *Clin Neurol Neurosurg* 115: 1154-1156.
- 15 Tehrani MS, Sicre de Fontbrune F, Roth P, Allisy C, Bougnoux ME, et al. (2013) Case Report of Exposure to Voriconazole in the Second and Third Trimesters of Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 1094-1095.