

# Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente trasplantado renal

Román Hernández-Gallego<sup>1</sup>, Francisco Félix Rodríguez-Vidigal<sup>2</sup>, Julián Valladares<sup>1</sup>,  
Antonia Calvo-Cano<sup>2</sup>, Rocío Martínez Gallardo<sup>1</sup>, Isis Cerezo<sup>1</sup>, Sergio Barroso<sup>1</sup>,  
Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz

<sup>2</sup> Servicio de Patología Infecciosa. Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz

NefroPlus 2019;11(1):68-72

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

El planteamiento inicial de este caso clínico cerrado y los comentarios de los lectores pueden consultarse en la dirección:  
<https://www.revistanefrologia.com/es-caso-cerrado-7>

## INTRODUCCIÓN

Los agentes inmunosupresores actuales han hecho que las infecciones fúngicas aparezcan mayoritariamente sobre el sexto mes postrasplante, aunque el momento también depende del agente causal<sup>1</sup>. En el trasplante renal se ha comunicado la aspergilosis invasiva (AI) entre el 0,7 y el 4% de los receptores<sup>2</sup>.

Se presenta el caso de un paciente con un segundo trasplante renal que acude a urgencias por síndrome febril y síntomas inespecíficos.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 52 años de edad, trasplantado renal, que presenta síndrome febril y sensación disneica de 15 días de evolución, a lo que se asocia malestar abdominal, anorexia y pérdida de peso de 3 kg en dicho tiempo.

Antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a glomerulonefritis focal y segmentaria. Primer trasplante renal de donante en muerte encefálica (ME) en 2002, que perdió tras 7 años por nefropatía crónica del injerto; durante este desarrolló neumonía por *Rhodococcus equi* resuelta de forma satisfactoria. En 2015 recibió su segundo injerto renal de donante en ME, con el que presentaba 4 incompatibilidades HLA. Se indujo con timoglobulina + prednisona + tacrolimus + micofenolato mofetil y, tras posoperatorio satisfactorio, fue alta con creatinina sérica: 2 mg/dl (MDRD [del inglés *modification of diet in renal disease*,

modificación de la dieta en la enfermedad renal]: 38 ml/min). En los 2 años postrasplante desarrolló una meningitis secundaria a criptococo y 2 neumonías adquiridas en la comunidad.

Acude a urgencias del hospital de referencia por los síntomas descritos, niega hemoptisis. En la exploración física destaca sequedad cutánea, tendencia a hipotensión arterial y saturación basal de oxígeno del 91%. En la auscultación pulmonar presenta hipofonesis en base izquierda y crepitantes secos bilaterales. Dados sus antecedentes infectológicos se solicita una tomografía computarizada (TC) de tórax urgente, que presenta hallazgos radiológicos compatibles con neumonía basal bilateral (fig. 1) e inicia tratamiento antibiótico empírico con trimetoprim/sulfametoxazol (160/800 mg cada 12 h intravenosos [i.v.]). Se determinan inmunoglobulinas séricas, niveles de inmunosupresor y proteína C reactiva (PCR) de citomegalovirus (CMV), entre otros (tabla 1).



**Figura 1. Tomografía computarizada de tórax. Infiltrados bilaterales difusos en ambos campos pulmonares. Neumonía basal bilateral.**

**Correspondencia: N. Roberto Robles Pérez-Monteoliva**

Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de Badajoz.  
Avda. de Elvas, s/n.  
06080 Badajoz.  
nrublesp@senefro.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

**Tabla 1. Pruebas complementarias analíticas iniciales**

Parámetro	Resultado al ingreso	Valores de referencia (adultos)
Hemoglobina (g/dl)	9,9	13-17,5
Plaquetas (/μl)	216.000	150.000-450.000
Leucocitos (/μl)	8.100	4.000-11.000
VSG (mm/1. <sup>a</sup> hora)	62	< 5
IgG/IgA/IgM (ml/dl)	284/169/43,5	600-1.700/90-410/55-350
PCR sérica (mg/l)	123	0-5
PCR de CMV (UI/ml)	44.000	Límite inferior de detección: 713
Niveles tacrolimus (ng/ml)	11,4	–

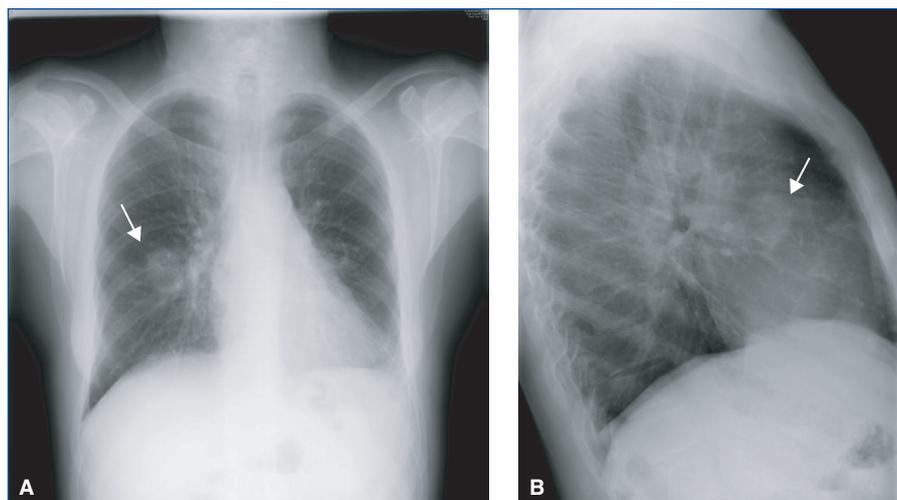
CMV: citomegalovirus; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Se consulta con la unidad de patología infecciosa y se amplía el estudio: antígeno urinario de neumococo y legionela, antígeno de criptococo, cultivo de esputo espontáneo (×2) y cultivos hematológicos básicos y para micobacterias; todos resultaron negativos. Al tratamiento de inicio se añade ganciclovir (5 mg/kg cada 12 h i.v.) y recibe una dosis de 35 g de inmunoglobulina humana inespecífica —flebogamma— por la hipogammaglobulinemia grave que presenta.

Pasada 1 semana, el paciente no mejora de forma clara desde el punto de vista clínico y respiratorio, y los reactantes de fase aguda se mantienen elevados (PCR sérica pico: 206 mg/dl). Se detecta leucopenia a expensas de neutropenia grave (435 neutrófilos), por lo que se aísla al paciente, y se le administra factor estimulante de colonias granulocíticas (filgrastim 30 MU —300 μg— ×5 dosis) y

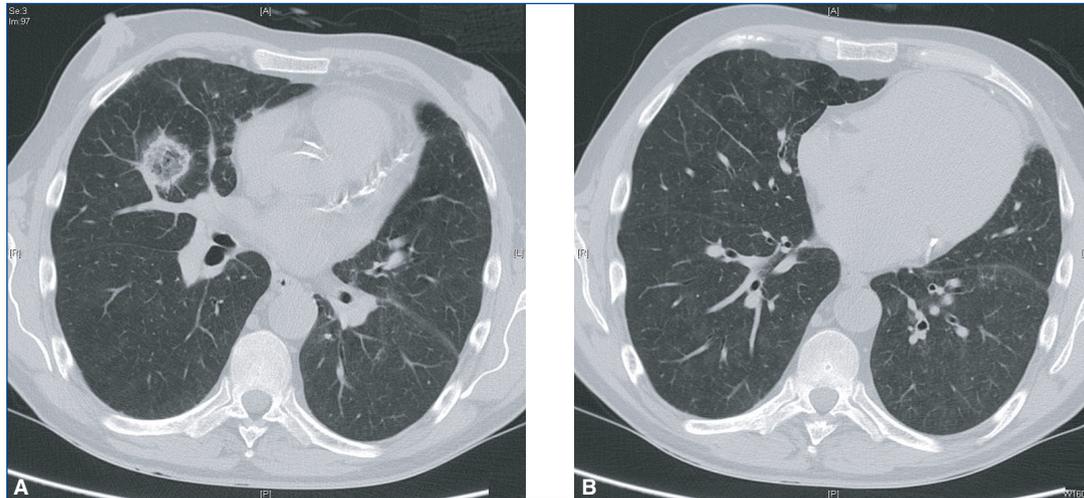
reducción de dosis del antiviral y antibacteriano pautados. Se realiza radiografía de tórax, que muestra una lesión nodular en lóbulo medio del pulmón derecho (fig. 2A y B). Se extiende el estudio radiológico con una segunda TC (fig. 3A y B), en la que se distingue lesión cavitada necrótica de reciente aparición, que morfológicamente hace sospechar invasión por *Aspergillus*. Al tratamiento previo se añade voriconazol (200 mg cada 12 h vía oral [v.o.]) y anfotericina B liposomal (200 mg/24 h i.v.) después de solicitar estudio para infección fúngica: nuevos hemocultivos para bacterias y hongos levaduriformes, galactomanano (GM) sérico, cultivo micológico de esputo, QuantiFERON, antígeno de criptococo y antígeno de GM, y cuyos resultados fueron negativos.

En este momento, el paciente queda con mínima inmunosupresión: se suspende micofenolato de mofetil, mantiene tacrolimus



**Figura 2. Radiografía de tórax.**

A) Proyección posteroanterior. B) Proyección lateral.



**Figura 3. Tomografía computarizada de tórax.**

A) Lesión cavitada necrótica en lóbulo medio. B) Neumonía basal bilateral en resolución radiológica.

para niveles de 5 ng/ml y prednisona 10 mg al día. Se lleva a cabo broncofibroscopia con lavado alveolar, y se obtienen muestras para microbiología (resultados negativos) y anatomía patológica (*Aspergillus fumigatus*).

Dos semanas después del ingreso (1 después del inicio del tratamiento antifúngico empírico), se confirma la mejoría clínica y el descenso de los reactantes de fase aguda (PCR sérica: 96 mg/dl), pero el paciente mantiene determinaciones de temperatura de entre 37 y 38 °C. Se sospecha un síndrome de reconstitución inmune, y se incrementa la dosis de prednisona a 40 mg/24 h, cuyo efecto se dejó ver tras la segunda dosis; por primera vez desde el ingreso, no tiene fiebre ni febrícula. Posteriormente se hizo pauta descendente de esteroides de 1 semana hasta alcanzar los 10 mg/24 h que tenía basal.

*Evolución tras el alta hospitalaria.* Después de 25 días de ingreso, se marchó en biterapia inmunosupresora (tracrolimus + prednisona), con voriconazol 200 mg/8 h, trimetoprim/sulfametoxazol 80/400/24 h y valganciclovir 450 mg/24 h durante 3 meses. Además recibió 35 g de inmunoglobulina inespecífica cada 30 días durante medio año. En la última revisión permanecía asintomático desde el punto de vista respiratorio, sin antifúngico, antibacteriano ni antiviral en el tratamiento, con niveles de inmunoglobulinas corregidos y leve deterioro de la función del injerto renal (creatinina sérica: 2,55 mg/dl al ingreso y 2,64 mg/dl en última consulta), con niveles de tacrolimus en 5,25 ng/ml y cero copias de CMV.

## DISCUSIÓN

Se describe el caso de una aspergilosis pulmonar invasiva (API) en un paciente trasplantado renal e inmunodeprimido de larga evolución. Es sabido que los hongos patógenos más frecuentes en trasplante son *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y micosis endémicas<sup>3,4</sup>. Los factores de riesgo incluyen una colonización previa, neutropenia, intensidad de inmunosupre-

sión, depleción de células T, coinfecciones virales (CMV, VHH6 e infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad), diabetes, antibioterapia de amplio espectro, enfermedades críticas y disfunciones renal y hepática. En nuestro paciente coexistían varios factores importantes, como ser trasplantado de órgano sólido, presentar coinfección por CMV y desarrollar una neutropenia grave secundaria a fármacos, que se corrigió de forma rápida y precoz. El control de estas infecciones fúngicas mejora con la reducción de los esteroides y los nuevos agentes antifúngicos cuando se asocian a una correcta monitorización de los fármacos y se realizan test de susceptibilidad<sup>5</sup>.

*Aspergillus* es un hongo ambiental ubicuo que puede provocar infecciones letales en el huésped inmunocomprometido; su vía de entrada más usual es la inhalación de las esporas<sup>6</sup>. *A. fumigatus* es la especie aislada más común (73%) y la mayoría de los casos (74-78%) de AI está limitada a los pulmones<sup>2</sup>.

La mortalidad de la AI se estima entre el 20 y > 50%<sup>7</sup>. Las tasas de infecciones por *Aspergillus* varían según el centro médico y órgano, incluyendo hígado (1-9,2%), corazón (1-14%) y riñón (0,7-4%)<sup>5</sup>.

Los síntomas son inespecíficos y pueden remedar una neumonía (fiebre que no responde a antibióticos, tos con expectoración y disnea). Además, puede asociarse dolor torácico pleurítico por trombosis debidas a invasión vascular, que llevan a pequeños infartos pulmonares, así como hemoptisis<sup>8</sup>. La existencia de convulsiones, infartos y hemorragias cerebrales o lesiones con halo en pruebas de imagen sugiere afectación del sistema nervioso central e infección metastásica, lo que supone una urgencia médica.

El síndrome de reconstitución inmune puede desencadenarse por multitud de microorganismos, entre los que se encuentran los hongos, y no tiene estándar de oro o biomarcador que lo diagnostique de forma precisa. Hay varias corrientes que proponen diferentes criterios diagnósticos, aunque como mínimo deben

cumplir que haya una relación temporal entre el inicio del tratamiento y el desarrollo de signos/síntomas clínicos consistentes con proceso inflamatorio y evidencia de una restauración inmune<sup>9</sup>.

En los receptores de un trasplante, el diagnóstico de la infección fúngica puede ser desconcertante debido a los síntomas imprecisos y a la falta de especificidad de los test hemáticos y hallazgos radiológicos<sup>1</sup>. Los cultivos de las secreciones respiratorias tienen poca sensibilidad y *Aspergillus* aislado, en ocasiones, solo se detecta en fases avanzadas de la enfermedad<sup>2</sup>. De cualquier modo, es esencial un diagnóstico específico precoz, dado que el retraso es una causa fundamental de falta de éxito en el tratamiento.

Los pacientes en los que se sospeche infección requieren, generalmente, una prueba de imagen consistente en una TC, una muestra obtenida por broncoscopia (lavado broncoalveolar) o biopsia para cultivos y test de sensibilidad antifúngica. La TC puede revelar imágenes de consolidación, nódulos con o sin halos, así como lesiones cavitadas, como fue el caso de nuestro paciente.

La prueba del GM puede detectar la aspergilosis antes de que aparezcan los síntomas, pero su sensibilidad y especificidad en receptores de trasplantes de órganos sólidos son menores que en pacientes hematológicos<sup>10</sup>. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico de AI, de modo que se recomienda repetir los test. En receptores de trasplante renal se ha observado una sensibilidad del GM sérico que oscila entre el 58 y el 68%<sup>11,12</sup>. Además, para monitorizar la respuesta terapéutica según los niveles del antígeno GM, se debe tener un resultado basal y evaluarlo cada 2 semanas. En ocasiones pueden obtenerse resultados falsos negativos debidos al descenso de estos antígenos como respuesta al tratamiento antimicrobiano<sup>13</sup>. Los cultivos sanguíneos son generalmente negativos para *Aspergillus*. Si se dispone de ello, la PCR sérica puede ser útil cuando es positiva. Generalmente, la antigenemia de GM en suero no funciona bien en receptores de órganos sólidos, y se prefieren las muestras de GM en el lavado broncoalveolar<sup>5</sup>.

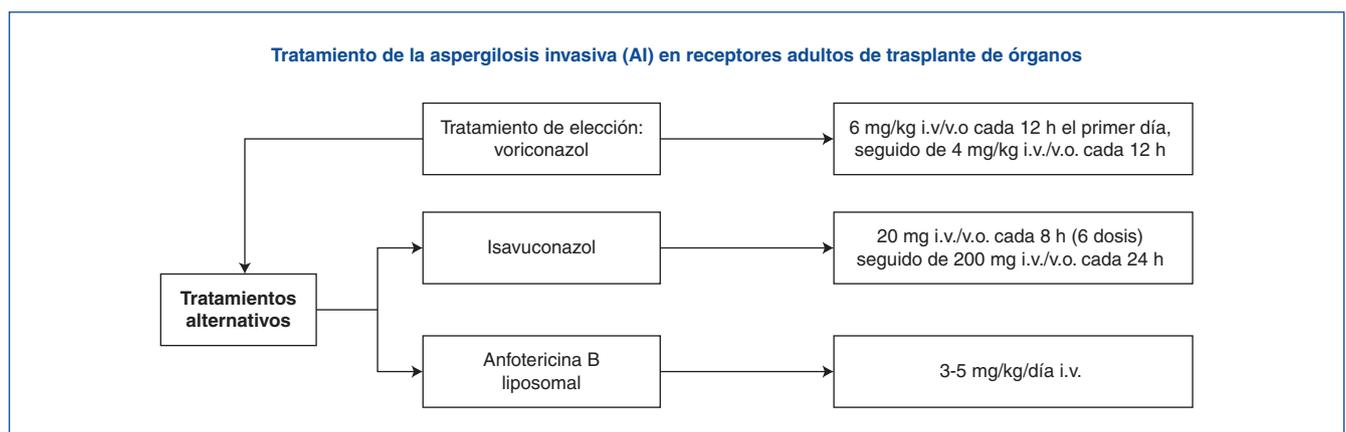
Actualmente se utilizan 3 familias de fármacos antifúngicos en el tratamiento de la AI: las equinocandinas, la anfotericina B liposomal y los triazoles (fig. 4). Entre ellos, los últimos son el fármaco de primera elección en el tratamiento de la aspergilosis. El desarrollo de resistencia a fármacos de *Aspergillus* spp. ha sido limitado. Cuando se da la resistencia a los azoles, se debe fundamentalmente a 2 mecanismos: mutaciones en la proteína diana Cyp51A y exposición previa a azoles fungicidas utilizados en el medioambiente (p. ej., en agricultura)<sup>14</sup>. La duración del tratamiento frente a la AI debe individualizarse en cada paciente atendiendo a las respuestas clínica y radiológica, y se puede prolongar durante meses y hasta más allá del año. La resección quirúrgica tiene un papel limitado, excepto en situaciones de invasión de hueso, cicatrices/suturas (trasplante pulmonar), localización pulmonar cercana a grandes vasos o pericardio y pacientes que requieran inmunosupresión a largo plazo<sup>15</sup>. Para finalizar, en el trasplante renal, hoy día, no se recomienda realizar profilaxis frente a *Aspergillus*.

### CONCLUSIONES

Un amplio espectro de patógenos puede infectar a huéspedes inmunocomprometidos, como los receptores de órganos sólidos. El riesgo de infecciones serias viene determinado por la exposición epidemiológica del paciente y su estado neto de inmunosupresión. Los hongos más frecuentes en el trasplante son *Candida*, *Aspergillus* spp., *C. neoformans* y micosis endémicas; sin embargo, la reducción de los corticoides y los nuevos agentes antifúngicos han mejorado los resultados al tratar las infecciones por estos gérmenes.

### Conflicto de intereses

Los Dres. Román Hernández-Gallego, Francisco Félix Rodríguez-Vidigal, Julián Valladares, Antonia Calvo-Cano, Rocío Martínez Gallardo, Isis Cerezo, Sergio Barroso y Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva declaran que no tienen conflictos de interés.



**Figura 4.** Posibles alternativas de tratamiento si hay intolerancia o contraindicación de los previos, así como en infecciones refractarias a los tratamientos de primera línea: anidulafungina, 100 mg/día i.v.; caspofungina, 50 mg/día i.v.; micafungina, 100-150 mg/día i.v.; posaconazol, 300 mg/día i.v./v.o.

i.v.: intravenoso; v.o.: vía oral.

Adaptada de Khan et al<sup>1</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Fungal infections in renal transplant patients. *J Clin Med Res.* 2015;7:371-8.
2. Husain S, Camargo JF; AST Infectious Diseases Community of Practice. Invasive Aspergillosis in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019:e13544. doi: 10.1111/ctr.13544. [Epub ahead of print].
3. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANS-NET). *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101-11.
4. Singh N, Husain S. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:228-41.
5. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:856-79.
6. Camargo JF, Husain S. Immune Correlates of Protection in Human Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:569-77.
7. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e1-60.
8. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis. Influence of bone marrow recovery in patients with acute leukemia. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:115-20.
9. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res.* 2011;134:866-77.
10. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1417-27.
11. Hoyo I, Sanclemente G, De la Bellacasa JP, Cofán F, Ricart MJ, Cardona M, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of invasive aspergillosis in renal transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:951-7.
12. Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, Van Delden C, Merino E, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC), the Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), and the Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study. *Am J Transplant.* 2016;16:3220-34.
13. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood.* 2001;97:1604-10.
14. Van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15:661-74.
15. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* 2011;20:156-74.