



# Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



## Caso clínico

# Aspergilosis pulmonar en un paciente crítico no inmunodeprimido

Francisco Álvarez-Lerma\* y Ana Rey-Pérez

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2011

Aceptado el 6 de diciembre de 2011

#### Palabras clave:

Aspergilosis pulmonar

Paciente crítico

UCI

Voriconazol

Tratamiento combinado

#### Keywords:

Pulmonary aspergillosis

Critically ill patient

ICU

Voriconazole

Combined treatment

### RESUMEN

**Antecedentes:** En los pacientes no inmunodeprimidos ingresados en los servicios o unidades de cuidados intensivos (UCI) es difícil diagnosticar con seguridad una aspergilosis pulmonar, ya que los signos y los síntomas clínicos de esta enfermedad infecciosa son inespecíficos y las técnicas serológicas son poco específicas. Por este motivo, el diagnóstico es inicialmente de aspergilosis posible y el inicio del tratamiento controvertido.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de un paciente inmunocompetente que tuvo un accidente de trabajo por caída. El paciente presentó un traumatismo múltiple (cráneo, tórax y extremidades inferiores) y precisó ventilación mecánica desde su ingreso. En la segunda semana de su estancia, se observó un cuadro de infección respiratoria con fiebre, secreciones purulentas, infiltrados pulmonares bilaterales y aislamientos repetidos en secreciones bronquiales y frotis faríngeo de *Mucor* y *Aspergillus fumigatus*. Se trató de forma combinada con anfotericina B complejo lipídico y voriconazol, con excelente evolución clínica y radiológica.

**Conclusiones:** El tratamiento combinado de antifúngicos, en este caso de anfotericina B complejo lipídico y voriconazol, es una posibilidad terapéutica a tener en cuenta en pacientes que no responden al tratamiento inicial con monoterapia.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Pulmonary aspergillosis in a non-immunocompromised critically ill patient

### ABSTRACT

**Background:** In non-immunocompromised patients admitted to intensive care departments or units (ICU), it is difficult to establish a definitive diagnosis of pulmonary aspergillosis because the signs and symptoms of this infectious disease are non-specific, and serological techniques are not very specific as well. For this reason, a diagnosis of possible pulmonary aspergillosis is initially established, and the starting of the treatment is controversial.

**Case report:** An immunocompetent subject had a work-related accident after a fall, which resulted in multiple injuries (head, thorax, lower extremities). The patient required mechanical ventilation since admission. On the second week of ICU admission, he showed a clinical presentation of respiratory infection with fever, purulent secretions, bilateral pulmonary infiltrates and repeated isolation of *Mucor* and *Aspergillus fumigatus* in bronchial secretions and pharyngeal swabs. The patient was treated with amphotericin B lipid complex and voriconazole with an excellent clinical and radiological outcome.

**Conclusions:** Combined treatment of antifungal agents, in this case amphotericin B lipid complex and voriconazole, is a therapeutic possibility to be considered in patients who failed to respond to initial antifungal monotherapy.

© 2011 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

En los pacientes no inmunodeprimidos ingresados en servicios o unidades de cuidados intensivos (UCI) es difícil diagnosticar con seguridad una aspergilosis pulmonar. Los signos y síntomas clínicos de esta enfermedad infecciosa son inespecíficos, y los signos guía radiológicos son poco frecuentes, y a menudo tardíos en la evolución de la infec-

ción<sup>14,19,21</sup>. Paralelamente, las técnicas serológicas son poco específicas y los estudios de validación realizados hasta el momento no han aportado datos concluyentes<sup>5,16</sup>. Por este motivo, el diagnóstico es inicialmente de aspergilosis posible y se basa, en la mayoría de ocasiones, en la presencia de un cuadro de infección respiratoria que no mejora con tratamiento antibiótico de amplio espectro en pacientes con factores de riesgo concretos (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o utilización de corticoides de forma prolongada, cirrosis hepática, insuficiencia renal, diabetes mellitus, "casi-ahogados") que presentan

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Falvarez@parcdesalutmar.cat (F. Álvarez Lerma).

infiltrados pulmonares bilaterales, asociados al aislamiento repetido de *Aspergillus* en secreciones bronquiales o en muestras obtenidas por métodos invasivos, como el lavado broncoalveolar (LBA) o el cepillado bronquial mediante catéter telescópico protegido (CTT)<sup>6,14,21</sup>.

No está bien definida la actitud terapéutica ante una posible aspergilosis pulmonar en un paciente no inmunodeprimido con insuficiencia respiratoria. Con frecuencia los tratamientos son tardíos, ya que se retrasa la prescripción de antifúngicos a la espera de signos de seguridad o a la constatación de una mala evolución clínica con el tratamiento antibiótico. En otras ocasiones, el diagnóstico de esta infección se hace en la necropsia, sin que se haya iniciado el tratamiento antifúngico, ya sea porque no se había sospechado o porque no se logró un diagnóstico de seguridad<sup>4,22</sup>. La presencia de *Aspergillus* en las secreciones bronquiales de un paciente ingresado en la UCI con insuficiencia respiratoria y ventilación mecánica es un signo de mal pronóstico y se asocia con una mortalidad elevada<sup>14,17,22,23</sup>. Por otro lado, el tratamiento en monoterapia, con los diferentes antifúngicos aprobados actualmente para esta indicación (anfotericina B, itraconazol, voriconazol o caspofungina), se asocia con una elevada mortalidad en los casos de aspergilosis probada<sup>5,7,12</sup>.

En nuestro hospital, la experiencia con pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva probada e insuficiencia respiratoria ha sido mala (datos no publicados). La mortalidad fue elevada, al igual que la de otras series de pacientes ingresados en la UCI con necesidad de ventilación mecánica, la mayoría de ellos con enfermedad pulmonar crónica y uso previo de corticoides<sup>3,7,18</sup>. Por este motivo, se ha propuesto la estrategia de administrar de forma temprana tratamiento antifúngico en los pacientes en los que hay la sospecha razonable (posible) de una aspergilosis pulmonar<sup>6,21</sup>.

Como ejemplo de las dificultades para establecer un diagnóstico de seguridad y la incertidumbre para tomar decisiones terapéuticas, se presenta el caso de un paciente inmunocompetente que tuvo un accidente de trabajo por precipitación al vacío, con traumatismo múltiple (cráneo, tórax y extremidades inferiores) y que precisó ventilación mecánica desde su ingreso. En la segunda semana de su estancia, presentó un cuadro de infección respiratoria con fiebre, secreciones purulentas, infiltrados pulmonares bilaterales y aislamientos repetidos en secreciones bronquiales y frotis faríngeo de *Mucor* y *Aspergillus fumigatus*.

### Historia clínica

Paciente varón de 43 de años de edad, con buena calidad de vida, sin alergias medicamentosas conocidas, exfumador, sin hábitos tóxicos. Trabaja en la construcción. No refiere antecedentes patológicos de interés. Fue ingresado en el servicio de urgencias de nuestro hospital por precipitarse al vacío desde unos 8 metros de altura mientras trabajaba. En el lugar del accidente fue atendido por los servicios de emergencia que procedieron a su intubación e inmovilización. A su llegada al hospital presentaba disminución del nivel de conciencia con Glasgow de 5 y anisocoria, hemodinamia inestable con presión arterial de 90/48 mmHg y frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto. En la exploración inicial se observó hundimiento occipital bilateral y deformidad del tercio medio del muslo derecho, con rotación interna del pie derecho con pulsos periféricos presentes. Tras las medidas de reanimación iniciales (canulación de vía venosa periférica y central, aporte de cristaloides y coloides), se procedió a realizar una tomografía computarizada (TC) completa que mostró la presencia en la cabeza de un hematoma epidural en la fosa temporal anterior izquierda y de otro en la concavidad del hueso parietal izquierdo, ambos asociados a fracturas no desplazadas del ala menor del esfenoides, escama temporal y hueso parietal. Se observó también una afectación importante de las partes blandas parietotemporoccipital izquierdas, y un hematoma supraorbitario (lado derecho). En la TC cervical se observó fractura de la lámina de la C6 y de la lámina-apófisis transversa de la C7 derechas sin desplazamiento ni compresión medular. La TC torá-

cica mostró imágenes de laceración pulmonar (segmentos anterobasales derechos e izquierdos) con focos de contusión periféricos, y la TC abdominal una laceración hepática en el segmento VI, hematoma suprarrenal y fractura de la rama iliopubiana derecha y de cabeza, así como diáfisis espiroidea del fémur derecho. Valorado por el servicio de neurocirugía, se procedió a evacuar de forma urgente el hematoma epidural izquierdo y colocar un sensor de presión intracraneal (PIC). El servicio de traumatología valoró como estable la fractura de pelvis y procedió a efectuar la fijación de la fractura de fémur con una férula de Kramer. Se colocó un collarín de Philadelphia para inmovilizar la zona cervical. El paciente fue derivado a la UCI con estabilidad hemodinámica, sin necesidad de fármacos inotrópicos, sedoanalgesiado y manteniendo una PIC < 10 mmHg. Se inició un tratamiento profiláctico con amoxicilina-ácido clavulánico, por la posibilidad de broncoaspiración, al tratarse de un paciente con disminución de consciencia y contusión pulmonar, aunque en la radiografía pulmonar no se observaron imágenes de ocupación alveolar.

En los cultivos de vigilancia del aspirado bronquial en el cuarto día de estancia en la UCI, se aislaron *Candida* y *Mucor* (especies sin determinar), que se valoraron como colonización, por lo que no se inició ningún tratamiento antifúngico y se mantuvo el tratamiento antibiótico inicial. En el 8.º día de estancia, ante la aparición de infiltrados pulmonares, secreciones purulentas y elevación de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva 13,6 mg/dl y procalcitonina 1,27 ng/ml), se procedió a obtener nuevas muestras y se inició tratamiento con piperacilina-tazobactam y anfotericina B complejo lipídico (5 mg/kg/día). Los cultivos de frotis faríngeo y broncoaspirado cuantitativo fueron posteriormente positivos para *Aspergillus fumigatus* y *Candida*, y se observó un empeoramiento progresivo en los parámetros radiológicos e inflamatorios (proteína C reactiva 33,5 mg/dl, procalcitonina 0,71 ng/ml) que coincidió con fracaso clínico del primer intento de extubación, por lo que el día 13.º de estancia en la UCI se decidió añadir al tratamiento voriconazol por vía intravenosa (dosis de carga de 6 mg/kg y dosis de mantenimiento de 4 mg/kg/12 h). En dos ocasiones se solicitó el test de galactomanano, con resultados dentro del rango de la normalidad (0,1 ng/ml). Se repitió la TC torácica, que mostró la presencia de defecto de repleción en el interior de la vena yugular izquierda compatible con trombo flotante, moderado derrame pleural bilateral con colapso parenquimatoso pasivo asociado, hematomas pulmonares en lóbulo inferior derecho y consolidaciones parcheadas bilaterales con claro predominio anterior compatible con proceso neumónico multilobar. No se observaron evidencias de neumotórax. Después de iniciar el tratamiento combinado con los dos antifúngicos y el antibiótico de amplio espectro, se observó una buena evolución, mejorando el cuadro clínico-radiológico. Los cultivos posteriores de aspirados bronquiales fueron negativos para hongos y bacterias. Se retiró el tratamiento con anfotericina B complejo lipídico a los 15 días de su inicio y se mantuvo el voriconazol una semana más. El paciente fue extubado a los 22 días de su ingreso y fue dado de alta de la UCI a los 33 días de haber ingresado. Posteriormente fue trasladado a un centro asistencial de pacientes crónicos para proseguir la rehabilitación por secuelas neurológicas.

### Discusión

La ausencia de una prueba diagnóstica de seguridad (histología o aislamiento en una muestra estéril) y la falta de datos radiológicos y serológicos específicos impiden diagnosticar en nuestro paciente una aspergilosis pulmonar probada o probable. La coexistencia de aislamientos repetidos de *Aspergillus* en muestras respiratorias de vías bajas —asociada con la ausencia de respuesta a un tratamiento previo e imágenes radiológicas de infiltrados pulmonares— suponen el nivel más bajo de sospecha diagnóstica. La decisión de iniciar un tratamiento antifúngico en esa situación es controvertida y las recomendaciones que se han realizado en esta situación clínica son ambiguas y poco clarificadoras<sup>6,21</sup>.

En nuestro hospital se ha consensuado iniciar el tratamiento antifúngico específico en esta situación clínica en los pacientes que reúnan las condiciones de: a) presencia de uno o más de los factores de riesgo de colonización por *Aspergillus* (enfermedad pulmonar obstructiva crónica con uso prolongado de corticoides, altas dosis de corticoides-equivalente a más de 20 mg de prednisona durante más de 3 semanas, insuficiencia renal crónica con utilización de técnicas de depuración extrarrenal, cirrosis hepática, diabetes mellitus y "casi-ahogados"); b) manifestaciones clínicas de una infección respiratoria grave; c) necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva; d) fracaso clínico de un tratamiento antibacteriano de amplio espectro empírico o dirigido, y e) cultivos de muestras respiratorias repetidamente positivos a *Aspergillus*. Nuestro paciente cumplía todos los criterios anteriores, excepto la presencia de factores de riesgo para la colonización por *Aspergillus*. Sin embargo, se trataba de un paciente que realizaba su trabajo en un ambiente de riesgo (obrero de la construcción) y el accidente tuvo lugar en una zona ambiental con elevada probabilidad de existencia de esporas de *Aspergillus* y otros hongos ambientales.

En nuestro caso, se inició el tratamiento con anfotericina B complejo lipídico por el aislamiento previo de *Mucor* en las muestras respiratorias. La falta de respuesta clínica a los 5 días de iniciado el tratamiento y la identificación repetida de *Aspergillus* en las muestras respiratorias, motivó la asociación con voriconazol. La propuesta de utilización de un tratamiento combinado en la aspergilosis pulmonar, en pacientes críticos con fallo respiratorio y necesidad de ventilación mecánica, se basa en los pobres resultados que han publicado diferentes investigadores, a pesar de emplear los mejores antifúngicos disponibles hasta hace poco. Diferentes series han documentado en estos pacientes mortalidades entre el 90 y el 100%<sup>3,7,18,19</sup>, por lo que algunos investigadores se han cuestionado su ingreso en la UCI<sup>3</sup>. En los últimos años, se han publicado varias revisiones en las que se demuestra la actividad in vitro de diferentes combinaciones de antifúngicos<sup>2,8,13,15</sup>. Paralelamente, se han presentado series de casos en los que se ha utilizado tratamiento combinado para tratar infecciones por *Aspergillus* en pacientes oncohematológicos<sup>20</sup> con aceptables tasas de curación, aunque no hay datos de su utilización en pacientes no inmunodeprimidos.

Una de las principales ventajas del voriconazol en los tratamientos combinados es la posibilidad de administrarse por vía oral. En nuestro caso, se administró inicialmente por vía intravenosa, a partir del quinto día por sonda nasogástrica y, finalmente, por vía oral después de la extubación. La tolerancia del voriconazol suele ser aceptable a pesar de metabolizarse por vía hepática a través del citocromo P-450. La posibilidad de interacción metabólica con un gran número de fármacos tiene una escasa expresividad clínica. El conocimiento de las posibles interacciones facilita su control, y la disminución o el aumento de las dosis de los fármacos con los que puede interactuar puede limitar los efectos adversos y asegura su efectividad. En este caso, no se detectaron efectos adversos que pudieran relacionarse con la administración simultánea de los dos antifúngicos, a pesar de la existencia de contusión hepática inicial y de la alteración de los marcadores de la función hepática al inicio del tratamiento con la anfotericina, que se normalizaron durante el tratamiento.

La administración del tratamiento antifúngico se asoció con una mejoría clínica y radiológica, y la posible aspergilosis pulmonar del paciente no progresó hacia la insuficiencia respiratoria hipoxémica y el fracaso multiorgánico, como ha sucedido en otros pacientes en los que coexistía un aislamiento de *Aspergillus* y ventilación mecánica. En esos casos, el diagnóstico de seguridad de aspergilosis pulmonar se obtuvo en la necropsia.

El voriconazol es el fármaco de primera elección en el tratamiento de las aspergilosis invasivas, dado que es el único antifúngico que ha demostrado mejor eficacia clínica y mayor supervivencia de los pacientes en comparación con la anfotericina B desoxicolato<sup>10</sup>. Incluso en los casos de insuficiencia renal o hepatopatía moderada, debería utilizarse el voriconazol inicialmente hasta demostrar un empeoramiento de la función renal o hepática<sup>1</sup>. Su administración combinada con equinocandinas o anfotericina B ha demostrado aumentar su efectividad

en estudios de cohortes, por lo que, a pesar de no haber ningún estudio aleatorizado, actualmente es una posibilidad terapéutica a considerar en los casos de mala evolución en pacientes no inmunodeprimidos.

### Conflicto de intereses

Francisco Álvarez Lerma es consultor de las compañías Novartis, Astellas Pharma, Pfizer y Bactiguard (Grupo Petrone), y ha impartido conferencias subvencionadas por las compañías Cephalon, Gilead, Astellas Pharma, Pfizer, Novartis, Ges, Covidien Spain y MSD. Además, ha recibido honorarios de Pfizer en relación con el desarrollo de este manuscrito.

### Bibliografía

1. Álvarez Lerma F. El papel de voriconazol en pacientes críticos con micosis invasoras. Rev Iberoam Micol. 2007;24:209-12.
2. Baddley JW, Pappas PG. Antifungal combination therapy: clinical potential. Drugs. 2005;65:1461-80.
3. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? Intensive Care Med. 2001;27:59-67.
4. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berré J, Eddafali B, Salmon I, Vincent JL. Disseminated aspergillosis in intensive care unit patients: an autopsy study. J Chemother. 2003;15:71-5.
5. Garban F, Hamidfar R, Ambroise-Thomas P, Grillot R. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. J Clin Microbiol. 2003;41:2184-6.
6. Fortun J, Carratalá J, Galvadá J, Lizasoain M, Salavert M, De la Cámara R, et al. Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasora por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. Enferm Infect Microbiol Clin. 2011;29:435-54.
7. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, Leon C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. Crit Care. 2005;9:R191-R199.
8. Gellen-Dautremet J, Lanternier F, Dannaoui E, Lortholary O. Associations antifongiques dans les infections fongiques invasives. Rev Med Interne. 2010;31:72-81.
9. Khasawneh F, Mohamad T, Moughrabieh MK, Lai Z, Ager J, Soubani AO. Isolation of *Aspergillus* in critically ill patients: a potential marker of poor outcome. J Crit Care. 2006;21:322-7.
10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347:408-15.
11. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis. 2001;32:358-66.
12. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. Clin Infect Dis. 2004;39:1563-71.
13. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2004;39:797-802.
14. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:621-5.
15. Ostrosky-Zeichner L. Combination antifungal therapy: a critical review of the evidence. Clin Microbiol Infect. 2008;14(Suppl 4):65-70.
16. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a metaanalysis. Clin Infect Dis. 2006;42:1417-27.
17. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, De Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. Clin Infect Dis. 2001;33:1824-33.
18. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. Clin Infect Dis. 1998;26:1473-5.
19. Shi Y, Liu HZ, Wang XT, Liu Y, Rui X, Tang B, et al. The clinical significance of *Aspergillus* isolation from airway samples in critically ill patients. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2009;32:444-9.
20. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. Transplantation. 2006;81:320-6.
21. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. Intensive Care Med. 2007;33:1694-703.
22. Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. J Hosp Infect. 2004;56:269-76.
23. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. Crit Care. 2006;10:R31.