

CASO CLINICO

**Aspergilosis invasora post-quirúrgica
Presentación de caso clínico**

Álvaro Rodríguez Vega¹ Margarita Sánchez Chacón¹ Rodrigo Casals Aguirre² Mirta Acuña Avila³

1. Internos de Medicina, Universidad de Chile
2. Departamento de Cirugía Infantil, Hospital de Niños Roberto del Río
3. Departamento de Infectología, Hospital de Niños Roberto del Río

Resumen

La aspergilosis invasora es una infección oportunista causada por hongos del género *Aspergillus* spp, considerándose la con peor pronóstico producida por este organismo. Presenta una elevada tasa de mortalidad a pesar del avance en los tratamientos antifúngicos, afectando principalmente a pacientes inmunosuprimidos. Dentro de las formas clínicas se encuentra la que sucede posterior a una cirugía conllevando una elevada morbi-mortalidad.

Presentamos un caso clínico del Hospital Roberto Del Río. Recién nacido de término diagnosticado de transposición de grandes vasos, quien a los 9 días de vida es sometido a cirugía correctora. Egresó de pabellón con tórax abierto y con requerimiento de drogas vasoactivas. Al décimo día postoperatorio presenta deterioro hemodinámico, se realiza ecocardiograma que muestra líquido con ecorefriencias y se realiza aseo quirúrgico, extrayendo muestra para cultivo que resulta positivo para *Aspergillus terreus*. Por consiguiente, se inicia tratamiento con voriconazol con buena respuesta clínica.

La cirugía cardíaca es la primera causa de aspergilosis invasora post-quirúrgica. El origen es por la contaminación del procedimiento quirúrgico a través de esporas de *Aspergillus* spp. en el aire. Con respecto a la terapia antifúngica, el tratamiento de elección es voriconazol como tratamiento de primera línea, pero la duración de éste no ha sido definido totalmente en base a la evidencia. En relación a la prevención, se recomienda realizar procedimiento quirúrgico en pabellones con ventilación con sistema de

filtración HEPA (High Efficiency Particle Arrestance) y adecuada técnica estéril durante la intervención.

Palabras claves: aspergilosis invasora, cirugía cardíaca, *Aspergillus terreus*

**INVASIVE ASPERGILLOSIS POST
SURGICAL
PRESENTATION OF CASE**

Invasive aspergillosis is an opportunistic infection caused by fungi of the genus *Aspergillus* spp, considered the worst prognosis produced by this organism. It has a high mortality despite progress in antifungal treatments, affecting mainly immunocompromised patients. Clinically can occur following surgery, leading to high morbidity and mortality.

We report a case of Roberto Del Río Hospital. Term newborn diagnosed with transposition of the great vessels, who at 9 days of life undergoes corrective surgery. Leaves the pavilion with open chest and requirement of vasoactive drugs. On the tenth day after surgery presents hemodynamic deterioration, the echocardiogram shows refringence and surgical cleaning is performed, a sample is removed and cultured resulting positive for *Aspergillus terreus*. Therefore, treatment with voriconazole starts with good clinical response.

Cardiac surgery is the leading cause of post-surgical invasive aspergillosis. The origin is the contamination of the surgical procedure through *Aspergillus* spp spores in the air. As

for antifungal therapy the use of voriconazole is recommended as first-line treatment but the and duration of this has not been complete defined based on the evidence.

In relation to prevention, it is recommended surgical procedure pavilions ventilation filtration system HEPA (High Efficiency Particle Arrestance) and appropriate sterile technique during the intervention.

Keywords: invasive aspergillosis, cardiac surgery, *Aspergillus terreus*

I. INTRODUCCIÓN

El género *Aspergillus* es un hongo filamentosos que abarca a más de 500 especies y se caracterizan por ser saprofitos, habitando el suelo y agua donde se encarga de la degradación de la materia orgánica, encontrándose en cualquier ambiente incluso en el hospitalario¹. A pesar de ser considerado un microorganismo oportunista, han sido identificadas más de 100 especies capaces de producir enfermedades en seres humanos que abarca desde reacciones alérgicas a infecciones graves e incluso mortales².

La aspergilosis invasora es una infección oportunista aguda o crónica causada por hongos del género *Aspergillus spp*, considerándose la enfermedad con peor pronóstico producida por este organismo³. Continúa teniendo una elevada tasa de mortalidad a pesar del avance en los tratamientos antifúngicos⁴, afectando principalmente a pacientes inmunosuprimidos teniendo una mortalidad que alcanza un 35-95% de los casos (dependiendo de la enfermedad subyacente)^{5,6}. Las especies que más se asocian a esta patología son *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*, causando en el mundo aproximadamente 200.000 casos al año^{1,2}.

Dentro de las formas clínicas de aspergilosis invasora, se encuentra la que sucede posterior a una cirugía, siendo una complicación inusual y subestimada del acto quirúrgico, conllevando una elevada morbi-mortalidad asociada^{7,8}. Recientemente se

publicó un caso de aspergilosis invasora que ocurrió meses después de una cirugía cardíaca⁹. A continuación, se presenta el segundo caso clínico de aspergilosis invasora post-quirúrgica (AIPQ) que se presenta en la Unidad de Cardiocirugía del Hospital de Niños Roberto Del Río.

II. CASO CLÍNICO

Recién nacido de término de 39 semanas, proveniente de Valparaíso, pequeño para la edad gestacional, con peso de nacimiento de 2.860 grs. y talla 48 cms. Parto vaginal con APGAR 9-9. Precozmente se le diagnostica una cardiopatía congénita consistente en transposición de los grandes vasos, comunicación interventricular perimembranosa (CIV) y comunicación interauricular (CIA) ostium secundum fenestrada, por lo que se traslada a Unidad de Pacientes Críticos Cardiovascular (UPCV) de Hospital Roberto Del Río.

A los 9 días de vida se realiza cirugía correctora bajo circulación extracorpórea que dura 122 minutos con un total de duración de la cirugía de 6,5 horas. Durante el procedimiento presenta arritmia grave, con sangramiento que requirió transfusión de glóbulos rojos, plasma fresco congelado y crioprecipitado, adecuadamente aprobados por el Banco de Sangre. De pabellón egresa con apoyo de drogas vasoactivas con tórax abierto, piel cerrada, con dos drenajes pleurales y uno mediastínico, catéter de Tenckhoff y dos venosos percutáneos.

Al ingreso a la UPCV, se constata hemodinámicamente inestable, con hipotensión arterial, presión venosa central elevada, aumento de volumen en herida operatoria con drenaje mediastínico tapado. Se realiza ecocardiograma que muestra mala contractilidad miocárdica impresionando secundario a compresión externa, por lo que en UPCV se procede a apertura de piel dejando membrana con drenaje mediastínico aspirativo. Evoluciona grave, con sangrado activo, controlado parcialmente en base a volumen y alto apoyo ionotrópico. Se realizan cultivos en los cuales se informa el desarrollo de *Acinetobacter baumannii* en hemocultivo obtenido a través de línea arterial, por lo que

se cambia línea arterial y se deja tratamiento antibiótico vancomicina/meropenem, con favorable evolución.

Al 10° día post-operatorio presenta deterioro hemodinámico caracterizado por tendencia a la hipotensión, con aumento de los requerimientos de drogas vasoactivas. Se realiza ecocardiograma, destacando acumulación de líquido ecocrefringente en ventana pericárdica. Se sospecha infección de la herida quirúrgica, por lo cual se realiza aseo quirúrgico y se toma cultivo en pabellón resultando positivo las 48 horas para hongo filamentoso (*Aspergillus terreus*) por lo que se inicia tratamiento con voriconazol, en dosis estándar, evolucionando favorablemente. El 16° día post operatorio se realiza cierre de esternotomía, bien tolerado, y posteriormente se retira el catéter Tenckhoff y los drenajes pleurales. Al 21° día post-operatorio, en control ecocardiográfico destaca imágenes de vegetaciones en atrio derecho, por lo que se extiende tratamiento con voriconazol por 48 días. Dado que paciente evoluciona favorablemente, y completando 14° días de tratamiento con voriconazol, se decide traslado a centro de base para completar tratamiento antifúngico donde evoluciona de la parte infecciosa favorablemente, con resolución de vegetaciones al ecocardiograma.

III. DISCUSIÓN

La aspergilosis invasora es una infección grave que se presenta clásicamente en pacientes severamente inmunocomprometidos, con factores de riesgo tales como: trasplante de médula ósea, de órganos sólido (hígado, pulmón corazón), neutropenia prolongada, el uso de altas dosis de esteroides o de agentes inmunosupresores, y en condiciones que conducen a alteraciones de la respuesta inmune celular como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o cánceres hematológico^{4,5}. Mientras que la aspergilosis invasora clásicamente se presenta en pacientes inmunocomprometidos, la AIPQ se presenta generalmente en pacientes inmunocompetentes sin los factores anteriormente mencionados^{10, 11}, estimándose una incidencia de AIPQ de 2 casos cada

10.000 procedimientos quirúrgicos realizados¹².

Por ser una complicación inusual, la mayoría de la información que se conoce sobre aspergilosis post-quirúrgica es a través de casos clínicos, siendo el primer caso documentado publicado el año 1933 en The Journal of the American Medical Association, en el que se presentó una infección de piel posterior a una cirugía abdominal en una mujer adulta¹³. El año 2006 se publicó la serie de casos más grande realizada hasta la fecha, en el que Pasqualotto *et al.* recopiló más de 500 casos de AIPQ. Dentro de los resultados presentados¹⁰, destaca que la cirugía cardiaca fue la primera causa de la serie, con un 20% de los casos registrados, presentándose en promedio 2,7 meses posterior a la cirugía (con intervalo de <1 a >12 meses). Por otra parte, en el 90% de los casos la cirugía involucraba la válvula mitral o aortica, presentándose como aortitis o endocarditis alcanzando esta última una mortalidad de un 92% de los casos.

En el caso de la aspergilosis invasora, la principal vía de contagio es a través de esporas, las que si no son eliminadas por el sistema inmune pueden germinar y colonizar el tracto respiratorio si son inhaladas. Por otra parte, se puede producir el contagio por directa inoculación a través de una solución de continuidad de la piel o mucosas¹⁴. En caso de AIPQ, se presume que el origen de la mayoría de las infecciones es por consecuencia de contaminación del procedimiento quirúrgico a través de esporas de aspergillus en el aire, correlacionándose una alta cantidad de spora con el riesgo de desarrollar aspergilosis invasora^{15,16}.

Sobre el diagnóstico, destaca que el *Aspergillus* spp. crece adecuadamente en medios de cultivos corriente, aunque medios de cultivo específicos para hongo aumenta el rendimiento del examen¹⁷. Una vez que crece el hongo, es necesario la confirmación microbiológica para para diferenciarlo de otros hongos filamentosos¹⁹. Dentro de inconvenientes de este examen se encuentra la dificultad en la obtención de muestra, el largo tiempo de cultivo necesario (días) y la posibilidad de que se obtenga un resultado

negativo en un contexto en el que el rápido diagnóstico puede cambiar el pronóstico del paciente²⁰. El diagnóstico definitivo requiere una biopsia de tejido con la visualización directa de la ramificación hifas septadas¹⁹.

Existen otros exámenes que se utilizan en el diagnóstico de aspergilosis invasora cuyos resultados se obtienen más rápidamente que los exámenes anteriormente descritos, dentro de los que destacan: medición de galactomanano sérico (polisacárido de la pared del *Aspergillus* el cual se eleva en presencia de enfermedad aguda), 1,3-β-D-glucano (componente de la pared celular de los hongos, inespecífico) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Aspergillus* (examen aún no estandarizado)^{17, 18, 21}.

En cuanto a la etiología, si bien *Aspergillus fumigatus* es el agente causal más común en aspergilosis invasora, tal como ocurrió en el primer caso reportado dentro del servicio⁸, sin embargo, *Aspergillus terreus* sigue siendo un agente etiológico importante^{22,23}. La importancia clínica del *Aspergillus terreus* radica en la resistencia *in vitro/in vivo* al tratamiento con Anfotericina B²⁴, por lo que su manejo antifúngico es más complejo, presentando mayores tasas de mortalidad en comparación a los otros géneros de *Aspergillus*²³.

Con respecto al tratamiento antifúngico, la importancia de la sospecha inicial radica en que las drogas antifúngica funcionan mejor mientras el inóculo y el riesgo de diseminación a otros órganos sea bajo²⁵. Para *Aspergillus* spp, se pueden emplear antifúngicos de la familia de los azoles (excepto fluconazol), equinocandinas o polienos, siendo el tratamiento de elección en aspergilosis invasora el voriconazol, el cual tiene mejor respuesta clínica, mayor sobrevida y menos efectos adversos en comparación al tratamiento con anfotericina B, además de encontrarse en formulación oral y endovenosa^{26, 27}. Como tratamiento alternativo de segunda línea se recomienda el uso de anfotericina B, el cual además puede asociarse a voriconazol en determinados casos.

En caso de AIPQ, el éxito del tratamiento depende de la excisión del tejido infectado, disminución de factores de inmunosupresión (como minimizar las dosis de corticoides sistémicos) y el uso de terapia antifúngica sistémica, en el tratamiento de elección y duración de este no ha sido definido en base a la evidencia, aunque se recomienda el uso de voriconazol como tratamiento de primera línea¹⁸ por un plazo no menor a 3 meses desde el fin de la infección activa¹⁰. En el caso de endocarditis, se recomienda una intervención quirúrgica temprana asociado a terapia fúngica endovenosa para prevenir complicaciones embólicas o descompensación cardiovascular²¹.

Por último, dentro de las medidas de prevención de AIPQ se recomienda: realizar procedimiento quirúrgico en pabellones con ventilación con sistema de filtración HEPA (High Efficiency Particle Arrestance) capaces de filtrar las esporas de *Aspergillus* velando por el mantenimiento de los equipos, técnicas de desinfección adecuada del material quirúrgico y evitar el contacto de la herida operatoria con agua de la llave¹⁰.

IV CONCLUSIÓN:

La AIPQ es una complicación quirúrgica infrecuente con una elevada morbi-mortalidad, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico e inicio del tratamiento adecuado. Con respecto al diagnóstico, *Aspergillus* spp crece adecuadamente en medios de cultivo corriente y para hongos. Además, se han desarrollado otros exámenes como el galactomanano sérico, 1,3-β-D-glucano que permiten realizar un diagnóstico más precoz, aunque no siempre están disponibles en todos los centros. En cuanto al tratamiento, el éxito de éste depende de la excisión del tejido infectado, disminución de factores de riesgo para aspergilosis invasora y el uso de terapia antifúngica sistémica, siendo el Voriconazol el tratamiento de elección con una duración no menor a 3 meses, aunque falten estudios que avalen esta recomendación empírica. Por último, dentro de las medidas de prevención de AIPQ se recomienda realizar cualquier acto quirúrgico con técnica aséptica y en

pabellones con ventilación con sistema de filtración HEPA.

Bibliografía:

1. Buendía B, López-Brea M. ¿Qué debemos saber sobre *Aspergillus*? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19(3):142-144. doi:10.1016/S0213-005X(01)72592-X.
2. Kniemeyer, O., Ebel, F., Bacher, P., Scheffold, A., Luo, T., Strassburger, M., & Brakhage, A. A. (2016). Immunoproteomics of *Aspergillus* for the development of biomarkers and immunotherapies, 1–12. <http://doi.org/10.1002/prca.201600053>
3. Perfect J.R., Cox G.M., Lee J.Y., Kauffman C.A., de Repentigny L., Chapman S.W. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;1(33):11. 1824–33. Epub. October 22, 2001.
4. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. 2011;49(March 2010):7-12. doi:10.3109/13693786.2010.505204.
5. Maertens J, Vreboos M, Boogaerts M. Assessing risk factors for systemic fungal infections. In: *European Journal of Cancer Care*. Vol 10. ; 2001:56-62. doi:10.1046/j.1365-2354.2001.00241.x.
6. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009;52:197–205.
7. Parody R, Martino R, Sanchez F, et al. Predicting survival in with invasive aspergillosis during therapy for hematological malignancies or after hematopoietic stem cell transplantation: single-center analysis and validation of the Seattle, French, and Strasbourg
8. Torres-narbona M, Mun P, Jensen J, Pela T. Post-surgical invasive aspergillosis: An uncommon and under-appreciated entity *. 2010. doi:10.1016/j.jinf.2009.11.005
9. Acuña M, Farfán F, Cofré F, Benadof D. Mediastinitis por *Aspergillus fumigatus* en un paciente pediátrico inmunocompetente posterior a una cardiocirugía. *Revista Chilena Infectología* 2016; 33 (1): 75-78
10. Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2006 Nov;12(11):1060e76.
11. Wattier RL, Dvorak CC, Hoffman JA, et al. A Prospective , International Cohort Study of Invasive Mold Infections in Children. 2014:1-10. doi:10.1093/jpids/piu074.
12. J, Guinea J, Torres-Narbona M, Munoz P, et al . Post-surgical invasive aspergillosis: an uncommon and under-appreciated entity. *J Infect* 2010; 60 : 162 – 167.
13. Frank L, Alton OM. Aspergillosis: a case of post-operative skin infection. *JAMA* 1933; 100: 2007–2008.
14. American Academy of Pediatrics. Aspergillosis. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW
15. Mun, P., & Blanco, J. L. (2004). Nosocomial invasive aspergillosis in a heart transplant patient acquired during a break in the HEPA air filtration system.
16. El-Hamamsy, N. Dürrleman, L.M. Stevens, L.P. Perrault, M. Carrier. *Aspergillus* endocarditis after cardiac surgery *Ann Thorac Surg*, 80 (2005), pp. 359-364
17. Cadena, J., Iii, G. R. T., & Patterson, T. F. (2016). Invasive Aspergillosis Management. *Infectious Disease Clinics of NA*, 30(1), 125–142. <http://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.015>
18. Frange, P., Bougnoux, M.-E., Lanternier, F., Neven, B., Moshous, D., Angebault, C., Blanche, S. (2015). An update on pediatric invasive aspergillosis. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 45(6), 189–198. <http://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.04.006>
19. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of

- America. Clin Infect Dis. 2008;46(3):327-360. doi:10.1086/525258.
20. Roilides E. Early diagnosis of invasive aspergillosis in infants and children. *Med Mycol* 2006;44 Suppl:S199-205.
 21. Patterson, T. F., Iii, R. T., Denning, D. W., Fishman, J. A., Hadley, S., Herbrecht, R., ... Wingard, J. R. (2016). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, 63, 433–442. <http://doi.org/10.1093/cid/ciw444>
 22. Aspergillus terreus infections in haematological malignancies: molecular epidemiology suggests association with in-hospital plants. Lass-Flörl C, Rath P, Niederwieser D, Kofler G, Würzner R, Krezy A, Dierich MP. *J Hosp Infect.* 2000 Sep; 46(1):31-5.
 23. Epidemiology and outcome of infections due to Aspergillus terreus: 10-year single centre experience. Lass-Flörl C, Griff K, Mayr A, Petzer A, Gastl G, Bonatti H, Freund M, Kropshofer G, Dierich MP, Nachbaur D. *Br J Haematol.* 2005 Oct; 131(2):201-7.
 24. In vitro activities of various antifungal drugs against Aspergillus terreus: Global assessment using the methodology of the European committee on antimicrobial susceptibility testing. Lass-Flörl C, Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Perkhofer S, Rodriguez-Tudela JL. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Feb; 53(2):794-5.
 25. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Treatment principles for the management of mold infections. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(4). doi:10.1101/cshperspect.a019737.
 26. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408–15.
 27. Lat A, Thompson GR 3rd. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist* 2011;4:43–53.