# Aspergilosis en trasplante de órgano sólido

Julio 2015
Residente Dra. Carolina Iglesias
Prof. Adj.Dra. Jimena Prieto
Cátedra de Enfermedades Infecciosas

# Caso clínico

Sexo masculino, 52 años, medio rural.

Antecedentes personales:

Hipertenso. Tuberculosis pulmonar en 2001 tratamiento completo.

Nefropatía desconocida, hemodiálisis 2001-2010 fístula arteriovenosa protésica de miembro superior izquierdo.

Trasplante renal 26/07/2010, status CMV+/+

Inmunosupresión de inducción: bolos de metilprednisolona, basiliximab, timoglobulina.

Inmunosupresión de mantenimiento inicial: micofenolato mofetilo, tacrolimus, prednisona.

Profilaxis quirúrgica: ceftazidime i/v

Profilaxis selectiva para CMV valganciclovir 3 meses.

Profilaxis con Trimetropim sulfametoxazol (TMP- SMX) durante 5 meses.

Año 2012 intoxicación por anticalcineurínicos se rota inmunosupresión a everolimus 5,5 mg, tacrolimus 3 mg, prednisona 10mg.

#### Enfermedad actual:

Consulta el 01/08/14 en policlínica de trasplante.

Cuadro de 20 días de evolución de disnea de esfuerzo clase funcional II-III, tos con expectoración mucopurulenta, TAX de hasta 39 °C, por lo que se le indicó tratamiento antibiótico durante 2 semanas sin mejoría de síntomatología.

Al examen físico se destaca:

Paciente polipneico, saturación de oxígeno ventilando al aire de 92%, Pleuropulmonar: MAV +bilateral, estertores crepitantes en 1/3 inferior de ambas bases. Cardiovascular: ritmo regular 82 cpm, soplo sistólico en foco aórtico 5/6.

Miembro superior izquierdo (MSI): fístula arterio-venosa protésica sin signos fluxivos. Miembros inferiores: edemas hasta 1/3 medio de piernas con godet.

No presenta antecedentes ambientales a destacar.

Planteos diagnósticos:

Cuadro de etiología infecciosa:

Neumonia subaguda comunitaria en paciente inmunodeprimido? diagnóstico etiológico:

\_bacteriano inespecíficos/ atípicos

\_bacteriana específica:Tuberculosis pulmonar

\_viral: Influenza A o B, adenovirus

\_fúngica: Pneumocystosis

\_ Endocarditis subaguda comunitaria en paciente inmunodeprimido?

Cuadro de etiología no infecciosa:

Insuficiencia cardíaca global descompensada?

#### Conducta:

\_Se solicita Radiografía de tórax, Ecocardiograma transtorácico, hemocultivosx2.

#### Día 1

Se inicia tratamiento con ampicilina sulbactam 1,5 g i/v cada 6hs + claritromicina 500 mg v/o cada 12hs.

Leucocitos 4200/mm<sup>3</sup>, Linfocitos 1020/mm<sup>3</sup>, Hemoglobina 8,8 g/dl, Plaquetas 192.000/mm<sup>3</sup>, Tiempo de protrombina 71%.

#### Día 2

Ecocardiograma transtorácico: FEVI 60%. Masa móvil en válvula aórtica, con perforación de valva no coronaria, insuficiencia aórtica moderada.

# Día 2: Paciente valorado por Infectología

# Planteo diagnóstico:

Endocarditis infecciosa comunitaria subaguda sobre válvula aórtica nativa complicada con perforación de valva e insuficiencia aórtica en paciente inmunodeprimido portador de material protésico (fístula arterio-venosa).

#### Etiologías:

- Bacteriana inespecífica?
   Streptococcus del grupo viridans, Enterococcus faecalis y faecium, Staphylococcus coagulasa negativos/ Bacilos gram negativos exigentes HACEK
- Bacterias intracelulares? C. burnetii, Bartonella, Brucella, Chlamydia, T. whipplei
- Más alejado: Fúngica?: Aspergillus, Candida

- Día 2:
- •Se ajusta el tratamiento ATB: ampicilina-sulbactam se 3 g i/v cada 6hs, gentamicina 160 mg i/v día y vancomicina 1g i/v día
- Consulta con cirujano cardíaco
- •Se solicitan serologías para C. burnetti, Brucella y Bartonella
- Día 4: Ecocardiograma transesofágico: FEVI 62%, masa en valva no coronaria de 12mm con perforación que determina insuficiencia aórtica severa.

Hemocultivos de días 2 y 3 sin desarrollo.

- Día 7 : Se suspende vancomicina (5 días) por hemocultivos negativos para desarrollo de cocos, continúa con ampicilina-sulbactam y gentamicina.
- Día 8: Paciente con insuficiencia cardíaca, perforación de valva aórtica, indicación de tratamiento quirúrgico. Se realiza sustitución valvular aórtica x prótesis mecánica, se envía válvula para cultivo bacteriológico, no a cultivo micológico.

- Día 9: **Ingresa a CTI** en postoperatorio, requiere drogas inotrópicas y vasopresoras, terapia de sustitución renal (hemodíálisis).
- Día 10: Se extuba, presenta durante hemodiálisis episodio interpretado como bacteriemia y leucocitosis en ascenso.

  Suspende gentamicina (8vo día), continúa con ampicilina sulbactam (10mo día), se agrega vancomicina.

Planteo diagnóstico: Chucho intradiálisis, Bacteriemia→ Reservorio de microorganismo fístula arterio-venosa protésica de miembro superior izquierdo?

Día 13: Demolición de fístula arterio-venosa protésica de MSI, se coloca catéter doble luz femoral izquierdo para hemodiálisis.

Cultivo bacteriológico de válvula sin desarrollo.

#### Día 15: Ingresa a Unidad Cardiológica.

Paciente en apirexia, hemodinámicamente estable, leucocitosis en ascenso 21.000/mm<sup>3</sup>, saturación de oxígeno con máscara de flujo libre 98%, síndrome en menos en base de hemitórax derecho, herida de esternotomía sin signos fluxivos.

Radiografía tórax derrame pleural a derecha.

# Planteos diagnósticos:

\_Presencia de colecciones mediastinales/ mediastinitis como complicación postprocedimiento quirúrgico?

\_Derrame pleural de etiología infecciosa/inflamatoria?

Se solicita tomografía de tórax para descartar colecciones mediastinales y valorar magnitud y caracterísitcas de derrame pleural derecho.

Día 20 : En apirexia. Descenso de leucitosis a 16.000/mm³, PCR <3 mg/dl.

Cultivo de prótesis de FAV sin desarrollo.

Se ajusta dosis de ampicilina sulbactam a función renal 3 g iv cada 12hs y 3 g posthemodiálisis.

Tomografía de tórax: derrame pleural bilateral. Sin compromiso parenquimatoso pulmonar ni colecciones mediastinales.

Día 23: Cultivo de expectoración: *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE sensible a meropenem, imipenem y amikacina, se interpreta probable colonización de vía respiratoria por dicho microorganismo.

Día 27 : Transferencia a **Unidad de Trasplante.** 

Paciente apirético, eupneico, Saturación de oxígeno 98% ventilando al aire, mantiene derrame pleural a derecha, CV: clicks protésicos. Esternotomía sin supuración ni signos fluxivos.

- Día 28-41: Registros subfebriles, se decide solicitar

  Radriografia torax. reabsorción de derrame pleural derecho, sin foco de condensación.
  - Día 42 : Ecocardiograma transtorácico: FEVI 60%. Insuficiencia mitral moderada. Prótesis mecánica aórtica con leve fuga paravalvular (no presente en ecocardiogramas previos). Se solicita ecocardiograma transesofágico.
- Día 47: Refiere tos con expectoración mucosa, niega disnea de reposo, polipnea de 24rpm a mínimos esfuerzos, registros febriles y subfebriles.

Leucocitosis mantenida 12.000/mm3, PCT 0,24 ng/ml, PCR 44 mg/dl. .

Cultivo de catéter doble luz retirado :sin desarrollo bacteriano. Hemocultivos del 2,3, 6/08,16 y 17/09 sin desarrollo.

#### Día 47:

Planteos diagnósticos: Endocarditis precoz sobre válvula protésica.

# Diagnósticos etiológicos:

- Microorganismos inespecíficos: multirresistentes vinculados a acto quirúrgico o bacteriemia posterior a hemodiálisis?
- \_ Microorganismos intracelulares?: C. burnetii, Brucella, Chlamydia, Bartonella, T. whipplei.
- \_ Fúngica?: Aspergillus, Candida.
- Conducta:
- \_ Se suspende vancomicina y ampicilina-sulbactam (44 días),
- \_Persistencia de fiebre y fuga paravalvular se solicita consulta con cirujano cardíaco.

Día 48 :Ecocardiograma transesofágico: Insuficiencia mitral levemoderada. Prótesis mecánica aórtica con fuga paravalvular leve. En pared anterior de porción tubular de aorta ascendente pseudoaneurisma de 2,7x1,5 cm, en su pared imagen de ecogenicidad similar a la de trombos. Masa móvil de aspecto algodonoso de 0,9x0,5 cm en entrada de pseudoaneurisma.

Día 49 : Persiste con registros febriles. Valorado por cirugía cardíaca solicita angiotomografía de tórax para definir conducta terapéutica.

Se reinicia plan antibiótico: linezolid 600 mg i/v cada 12hs + meropenem 1 g i/v cada 8hs para cubrir microorganismos multirresistentes nosocomiales y *Klebsiella* BLEE de secreciones respiratorias.

Doxicilina 100 mg cada 12hs v/o para cubrir bacterias intracelulares.

Se solicita caspofungina para inicio de tratamiento antifúngico.

# Día 49: Angiotomografía de aorta:

Material de densidad metálica a nivel valvular aórtico.

A nivel de cara anterior de porción tubular aórtica imagen de adición de aprox 27x27 mm, que correspondería con pseudoaneurisma conocido, dentro de su luz su densidad es heterogénea, escasa salida de contraste hacia el espacio periaórtico en probable relación a fuga.

No se observan alteraciones en el resto de la aorta y sus ramas principales. No hay derrame pericárdico. A nivel del parénquima pulmonar se visualizan áreas de consolidación basales bilaterales, a nivel de segmentos posteriores con broncograma aéreo en probable relación a mecanismo aspirativo.

Derrame pleural bilateral de distribución típica que determina atelectasia pasiva adyacente.

Día 50: Persiste febril, disnea a mínimos esfuerzos, sin crepitantes a la auscultación, sin elementos clínicos de falla cardíaca. Hemocultivos del 16, 17 y 18/09 sin desarrollo.

Se agrega caspofungina 70 mg i/v primer día, luego 50 mg i/v día. Se solicita dosificación de antígeno galactomanano en sangre.

Día 51: En apirexia, persiste con tos y expectoración mucosa.

Se realiza pedido de compra de voriconazol o anfotericina B liposomal para inicio de biterapia antifúngica en combinación con caspofungina.

Día 53: En apirexia hace 72hs (día 4 de caspofungina).

Se inicia biterapia para microorganismos intracelulares discutido en conjunto con equipo de nefrología se prefiere asociación de doxiciclina con TMP-SMX(160/800 mg i/v cada 8hs).

Se plantea tratamiento médico-quirúrgico, se solicita revaloración por cirugía cardíaca.

Día 62: Se recibe resultado de Antígeno galactomanano en sangre de 2,19 ng/ml (solicitado día 50), en paciente inmunodeprimido con hemocultivos y cultivo valvular para bacterias sin desarrollo.

# Planteo diagnóstico: Endocarditis fúngica por Aspergillus

Se plantea inicio de tratamiento con anfotericina B liposomal por insuficiencia renal Creatininemia de 2,68 mg/dl. Mantener tratamiento con caspofungina como biterapia.

Día 64: Se incia biterapia antifúngica con caspofungina + anfotericina B desoxicolato 25 mg/día i/v, hasta obtener voriconazol.

Día 66: Situación clínica incambiada. Se recibe resultado de Antígeno galactomanano en ascenso (4ng/ml solicitado el día 64). Se suspende anfotericina B. Inicia voriconazol dosis de 300 mg i/v cada 12hs 1eras 24hs, luego 200 mg i/v cada 12hs. Mantiene caspofungina.

Día 68: Se suspende meropenem y linezolid (18 dias de ambos) dado que cumplió tratamiento para neumonía aguda intrahospitalaria y la baja probabilidad de etiología bacteriana inespecífica de endocarditis

Día76: Paciente subfebril los días previos (8 y 9/10).

Sustitución de porción tubular de aorta ascendente. Resección de pseudoaneurisma aórtico.

Estudio anátomo-patológico de tejido resecado: seudohifas y levaduras, endocarditis aguda necrotizante de etiología micótica.

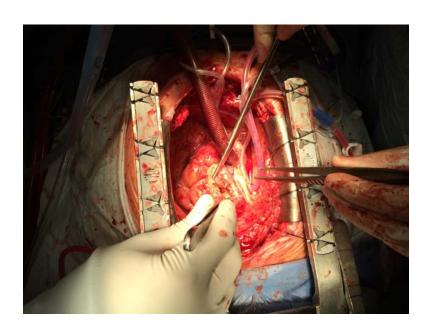
Estudio micológico: filamentos de Aspergillus fumigatus.

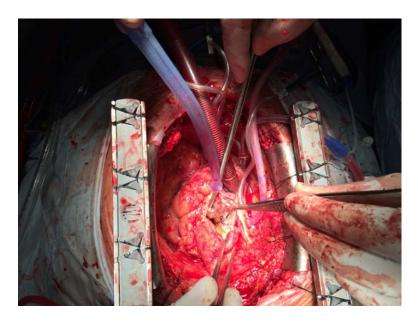
Estudio bacteriológico sin desarrollo.

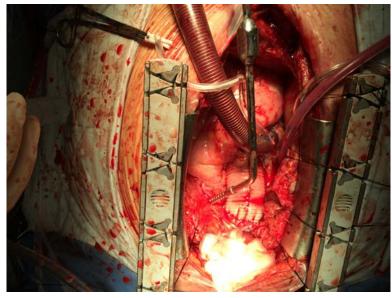
Ingresa a CTI en el post operatorio

Dia 78: Serologías *C. burnetii* y Brucelosis negativas. Se suspende doxiciclina (día 29) y TMP-SMX (día 25).









Día 81: Ingresa a Unidad Cardiológica. Sin elementos de actividad infecciosa leucocitos 9.500/mm³, asintomático en lo cardiovascular, hemodinámicamente estable sin necesidad de inotrópicos.

Día 84: Transferencia a Unidad de Trasplante.

Día 85: Persiste con registros febriles. Valorado por cirujano cardíaco plantea probable infección de sitio quirúrgica profunda, se inicia tratamiento con vancomicina i/v.

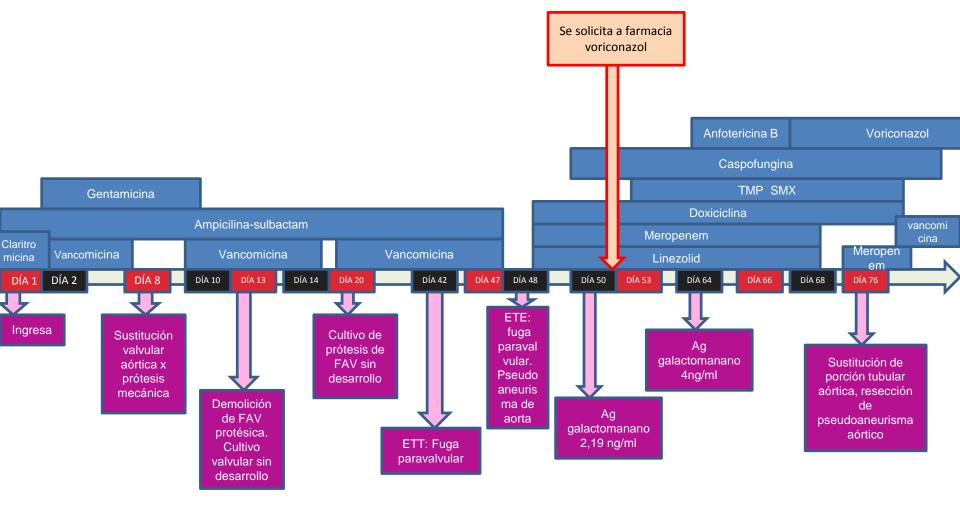
Día 90: Registros de TAX de 37,8 °C, sin elementos infecciosos en herida quirúrgica, GB 14.730/mm³, VES 18, PCR 62 mg/dl. Se plantea completar 14 días de tratamiento antibiótico.

#### Día 103.

- Buena evolución en apirexia, sin elementos de falla cardíaca.
- Completa 8 semanas posteriores a cirugía con biterapia antifúngica.
   voriconazol y caspofungina
- Alta
- tratamiento supresivo con voriconazol 200 mg cada 12 horas.
- Ag galactomanano y ecocardiograma TT mensual..

#### EN SUMA:

Endocarditis infecciosa subaguda secundaria *Aspergillus* sobre válvula nativa aórtica complicada con insuficiencia aórtica severa y perforación de valva, sustitución valvular aórtica protésica mecánica con posterior fuga paravalvular y pseudoaneurisma micótico de aorta, colocación de prótesis a en aorta tubular.



# Revisión: Aspergilosis en trasplante de órgano sólido

- 1- Generalidades
- 2- Valor diagnóstico de antígeno galactomanano en estos pacientes
- 3- Tratamiento
- 4- Efectos adversos de voriconazol a largo plazo

# Aspergillosis en trasplante de órgano sólido

- 2da infección fúngica invasiva en frecuencia. Incidencia 1-6%.
- Mediana de tiempo de aparición 184 días luego del trasplante.
- Mortalidad mayor (27,3%) en comparación con otras micosis.
- Diagnóstico a tiempo e inicio temprano de terapia antifúngica aumentan supervivencia.
- Dificultad en diagnóstico por métodos convencionales



# Invasive Aspergillosis After Kidney Transplant: Case-Control Study

Line Heylen, 1.5 Johan Maertens, 2.5 Maarten Naesens, 1.5 Eric Van Wijngaerden, 3.5 Katrien Lagrou, 4.5 Bert Bammens, 1.5 Kathleen Claes, 1.5 Pieter Evenepoel, 1.5 Björn Meijers, 1.5 Dirk Kuypers, 1.5 and Ben Sprangers 1.5

Departments of <sup>1</sup>Nephrology, <sup>2</sup>Hematology, <sup>3</sup>Internal Medicine, and <sup>4</sup>Medical Diagnostic Sciences, University Hospitals Leuven, and <sup>5</sup>Department of Immunology and Microbiology, K.U. Leuven, Belgium

Estudio retrospectivo caso-control, Hospital Universitario, Bélgica.

Objetivo primario: determinar factores de riesgo para aspergilosis invasiva en receptores de trasplante renal.

Pacientes receptores de trasplante renal con aspergilosis invasiva entre los años 1995-2003 identificados mediante archivos computarizados.

Muestras de tejido pulmonar y secreciones respiratorias de lavado bronquioloalveolar (LBA)

A partir del año 1999, el enzimo inmunoanálisis para antígeno galactomanano se aplicó a muestras séricas.

A partir del 2003 se aplicó a muestras de LBA. Valor>, a 0,5 se definió como positivo en muestras séricas y de LBA.

#### Resultados:

41 casos de aspergilosis invasiva durante periodo 1995-2003, media de edad de pacientes 61+/-12 años.

Mediana de días para el desarrollo de aspergilosis invasiva fue de 141 días luego del trasplante.

15 pacientes (37%) desarrollaron aspergilosis invasiva temprana(<3 meses del trasplante), y 26 (63%) tardía.

18 pacientes (44%) infección probada y 23 pacientes probable(56%).

5 pacientes desarrollaron infección diseminada (compromiso >,2 órganos no contiguos), todos fallecieron.

4 casos identificación de aspergilosis miocárdica en postmortem.

En los casos con cultivos positivos (38/41) Aspergillus fumigatus patógeno identificado. En 1 caso coinfección con Aspergillus niger. Galactomanano + en 14 de 15 muestras de lavado bronquioloalveolar. Galactomanano sérico + en 11 de 33 muestras.



Table 2. Risk Factors for Early and Late Invasive Aspergillosis by Univariate Logistic Regression Analysis

	Early IA		Late IA	
Variable	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)
Sex	.305	1.786 (.590-5.403)	.766	1.146 (.468–2.806)
Age <sup>a</sup> , y	.281	1.028 (.977-1.082)	.255	1.024 (.983-1.066)
Smoking <sup>a</sup>	.190	3.289 (.555-19.499)	.273	2.337 (.512-10.658)
Diabetes mellitus <sup>a</sup>	.456	1.624 (.454-5.807)	.592	1.340 (.459-3.908)
Chronic respiratory disorder <sup>a</sup>	.332	2.369 (.415-13.525)	.056	3.667 (.970-13.866)
Duration RRT <sup>a</sup> , y	.042	1.192 (1.006-1.413)	.564	0.935 (.744-1.175)
Total HLA mismatch	.271	1.239 (.846-1.815)	.712	1.059 (.781-1.437)
HLA antibodies	.910	0.881 (.098-7.893)	.893	1.121 (.211-5.954)
CMV-seropositive recipient	.667	1.277 (.419–3.895)	.056	2.794 (.974-8.015)
CMV-seropositive donor	.207	0.364 (.076-1.748)	.009	3.677 (1.388-9.743)
CMV D+/R-	.326	0.345 (.041-2.882)	.768	1.208 (.343-4.259)
Use of CMV prophylaxis	.305	1.786 (.590-5.403)	.324	1.562 (.643-3.796)
Induction therapy	.216	2.067 (.655-6.523)	.795	1.142 (.419-3.112)
FEV <sub>1</sub> < 90%	.068	3.720 (.909-15.220)	.988	0.992 (.341-2.888)
FEV <sub>1</sub> /FVC < 70	.883	1.136 (.209-6.159)	.504	1.573 (.416-5.940)
TLC < 90%	.928	1.071 (.242-4.743)	.339	1.750 (.555-5.514)
DLCO < 60 %	.990	1.010 (.232-4.399)	.533	1.496 (.422-5.300)
FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 or TLC < 90% or DLCO < 60%	.526	1.548 (.401-5.975)	.227	2.212 (.610-8.019)
CMV infection <sup>b</sup>	.999		.318	1.750 (.583-5.251)
Acute rejection <sup>b</sup>	.084	2.712 (.874-8.420)	.996	0.998 (.368-2.704)
Leukopenia <sup>b</sup>	.039	3.346 (1.063-10.527)	.122	2.022 (.828-4.936)

A P < .05 is considered significant (values in bold).

Abbreviations: CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; DLCO, diffusion capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; HLA, human leukocyte antigen; IA, invasive aspergillosis; OR, odds ratio; RRT, renal replacement therapy; TLC, total lung capacity.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> In the first 3 months posttransplant for early IA risk factor analysis and at any time point posttransplant for late IA risk factor analysis.



<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> At transplant time point.

Table 3. Risk Factors for Week 12 Mortality of Invasive Aspergillosis by Univariate Cox Proportional Hazards Analysis

Variable	<i>P</i> Value	HR (95% CI)
Sex	.460	1.448 (.543-3.863)
Age at diagnosis of IA, y	.111	0.970 (.934-1.007)
Smoking <sup>a</sup>	.069	3.457 (.909-13.143)
Diabetes mellitus <sup>a</sup>	.075	0.159 (.021-1.202)
Chronic respiratory disorder <sup>a</sup>	.201	0.267 (.035-2.023)
Duration RRT <sup>a</sup> , y	.453	1.063 (.906-1.248)
Total HLA mismatch	.749	1.061 (.737-1.528)
HLA antibodies	.578	1.523 (.346-6.710)
CMV-seropositive recipient	.180	0.511 (.192-1.365)
CMV-seropositive donor	.154	2.052 (.763-5.516)
Use of CMV prophylaxis	.664	1.251 (.455-3.443)
Induction therapy	.347	0.581 (.187-1.802)
FEV <sub>1</sub> < 90%	.320	0.547 (.167-1.796)
FEV <sub>1</sub> /FVC < 70	.228	0.030 (.000-8.969)
TLC < 90%	.987	1.010 (.285-3.584)
DLCO < 60 %	.938	1.057 (.264-4.233)
FEV <sub>1</sub> /FVC < 70 or TLC < 90% or DLCO < 60%	.789	0.827 (.207–3.313)
CMV infection prior or during IA	.884	0.896 (.203-3.947)
IA following acute rejection	.257	1.774 (.658-4.778)
Leukopenia at clinical presentation of IA	.022	3.198 (1.183–8.649)
Disseminated vs localized IA	.003	5.080 (1.740-14.830)
Proven vs probable IA	.104	2.319 (.841-6.393)
Early vs late IA	.971	0.981 (.356-2.700)
GM index in serum	.002	1.371 (1.123–1.674)
GM index in BAL	.243	1.742 (.687-4.421)
IA after 2002	.001	0.156 (.053-0.454)
Therapy containing voriconazole	.079	0.340 (.102-1.133)

A P < .05 is considered significant (values in bold).

Abbreviations: BAL, bronchoalveolar lavage fluid; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; DLCO, diffusion capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; GM, galactomannan; HLA, human leukocyte antigen; HR, hazard ratio; IA, invasive aspergillosis; RRT, renal www.infectologia.edu.uy replacement therapy; TLC, total lung capacity.

Mortalidad a las 12 semanas fue del 39% (73% previo al 2003 y 19% posterior al 2003, año en el que se incluye voriconazol para tratamiento).

El valor óptimo de galactomanano sérico para predecir riesgo de muerte fue de 2.0.

At transplant time point.

#### Bronchoalveolar Lavage Galactomannan in Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis among Solid-Organ Transplant Recipients<sup>∇</sup>

Cornelius J. Clancy, 1,24 Reia A. Jaber, 1 Helen L. Leather, 1 John R. Wingard, 1 Benjamin Staley, 3 L. Joseph Wheat, 4 Christina L. Cline, 1 Kenneth H. Rand, 1 Denise Schain, 1 Maher Baz, 1 and M. Hong Nguyen, 2

Department of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainetville, Florida<sup>1</sup>; North Florida/South Georgia Veterans Health Systom, Gainetville, Florida<sup>2</sup>; Shands Teaching Hospital Department of Pharmacy, Gainetville, Florida<sup>3</sup>; and MiraVista Diagnostics, Indiana<sup>4</sup>

Received 10 January 2007/Returned for modification 14 March 2007/Accepted 2 April 2007

Revisión de casos de receptores de trasplante de órgano sólido en el Shands Teaching Hospital, en la Universidad de Florida, periodo setiembre 2004-setiembre 2006.

Objetivo: Revisión de la experiencia con detección de galactomanano en LBA en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido y evaluación de su utilidad en el diagnóstico de aspegilosis pulmonar invasiva.

Definición de caso probado, probable y posible de aspergilosis pulmonar invasiva según criterios modificados de EORTC-MSG.

Definición de resultado positivo de galactomanano en lavado bronquiolo-alveolar: punto de corte de 0.5.

TABLE 4. Performance of diagnostic tests

TD	% (no. with indicated result/total)			
Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
BAL GM				
Cutoff, $\geq 0.5$	100 (5/5)	84.2 (64/76)	29.4 (5/17)	100 (64/64)
Cutoff, $\geq 1$	100 (5/5)	90.8 (69/76)	41.7 (5/12)	100 (69/69)
Cutoff, $\geq 1.5$	100 (5/5)	92.1 (70/76)	45.4 (5/11)	100 (70/70)
Cutoff, ≥2	100 (5/5)	93.4 (71/76)	50 (5/10)	100 (71/71)
Cutoff, $\geq 2.5$	80 (4/5)	93.4 (71/76)	44.4 (4/9)	98.6 (71/72)
Serum GM (single	25 (1/4)	97 (33/34)	50 (1/2)	91.7 (33/36)
value, $\geq 0.5$ )	( , ,	/	( , ,	/
Positive cytology	50 (2/4)	93.2 (69/74)	28.6 (2/7)	97.2 (69/71)
Positive culture for	40 (2/5)	93.4 (71/76)	28.6 (2/7)	95.9 (71/74)
Aspergillus sp.	(-,-)	(,)		(,)
Positive cytology	60 (3/5)	90.8 (69/76)	30.0 (3/10)	97.2 (69/71)
or culture	00 (5/5)	30.0 (03/10)	20.0 (2/10)	37.2 (03/71)
Cavity seen on	80 (4/5)	100 (73/73)	100 (4/4)	98.7 (73/74)
chest CT	00 (4/5)	100 (15/15)	100 (4/4)	20.7 (15/14)
CHEST C.1				

81 receptores de trasplante de órgano sólido.

5 pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva, 2 casos probados y 3 probables. Los 5 pacientes presentaron niveles de galactomanano en lavado bronquiolo-alveolar >,2,1.

#### **Annals of Internal Medicine**



# Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis A Randomized Trial

Kieren A. Marr, MD; Haran T. Schlamm, MD; Raoul Herbrecht, MD; Scott T. Rottinghaus, MD; Eric J. Bow, MD, MSc; Oliver A. Cornely, MD; Werner J. Heinz, MD; Shyla Jagannatha, PhD; Liang Piu Koh, MBBS; Dimitrios P. Kontoyiannis, MD; Dong-Gun Lee, MD; Marcio Nucci, MD; Peter G. Pappas, MD; Monica A. Slavin, MD; Flavio Queiroz-Telles, MD, PhD; Dominik Selleslag, MD; Thomas J. Walsh, MD; John R. Wingard, MD; and Johan A. Maertens, MD, PhD

- Ensayo randomizado multicéntrico, doble-ciego, placebo control.
- Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de la terapia combinada voriconazol y anidulafungina para el tratamiento de aspergilosis invasiva en paciente hemato-oncológicos y en trasplante de células hematopoyéticas.
- Pacientes asignados en proporción 1:1 a recibir voriconazol con anidulafungina o placebo por un mínimo de 2 semanas/ voriconazol monoterapia fue continuado hasta completar 6 semanas.

Variable	Deaths, n/N (%)*		Treatment Difference (95% CI),	
	Monotherapy	Combination Therapy	percentage points†	
Overall	39/142 (27.8)	26/135 (19.5)	-8.3 (-19.0 to 1.5)	
Overall 12-wk mortality	55/142 (39.4)	39/135 (29.3)	-10.1 (-21.4 to 1.1)	
Allogeneic HCT				
Yes	12/42 (28.6)	10/44 (22.7)	-5.9 (-24.3 to 12.6)	
No	27/100 (27.5)	16/91 (17.9)	-9.6 (-21.5 to 2.2)	
Reduced-intensity conditioning	5/15 (33.3)	4/19 (21.1)	-12.2 (-42.4 to 17.8)	
Non-reduced-intensity conditioning	7/27 (25.9)	6/25 (24.0)	-1.9 (-25.5 to 21.6)	
HLA-matched/related donor	7/17 (41.2)	2/14 (14.3)	-26.9 (-56.6 to 2.8)	
HLA-mismatched/unrelated donor	5/25 (20.0)	8/29 (27.6)	7.6 (-15.0 to 30.2)	
High-dose corticosteroids‡	3/6 (50.0)	3/9 (33.3)	-16.7 (-67.2 to 33.8)	
Neutropenia§				
Yes	21/86 (24.4)	18/77 (23.5)	-0.9 (-14.0 to 12.2)	
No	15/47 (33.2)	7/52 (13.7)	-19.5 (-36.1 to -2.8)	
Geographic region				
Europe	21/83 (25.6)	14/75 (18.9)	-6.7 (-19.6 to 6.3)	
Asia/Australia	8/33 (25.0)	6/33 (18.3)	-6.7 (-26.7 to 13.3)	
North America	7/17 (41.2)	5/20 (25.3)	-15.9 (-46.1 to 14.4)	
South America/Latin America	3/9 (33.3)	1/7 (14.3)	-19.0 (-59.3 to 21.1)	



HCT = hematopoietic cell transplantation.
\* Deaths shown are at 6 wk unless otherwise indicated. Percentage of deaths is based on the Kaplan-Meier product limit estimator for each variable.

<sup>†</sup> Combination therapy - monotherapy. ‡ Prednisone equivalents, ≥1 mg/kg/d, for >3 wk. § Absolute neutrophil count <0.500 × 10° cells/L.

Table 3. Data Review Committee-Adjudicated Outcomes in the Modified Intention-to-Treat Population, by Regimen

Outcome	Monotherapy $(n = 142)^*$	Combination Therapy $(n = 135)^*$	Treatment Difference (95% CI), percentage points†
Deaths attributed to IA at 6 wk	33/39 (84.6)‡	23/26 (88.5)‡	3.9 (-12.9 to 20.6)
Global response at 6 wk			
Success (overall)	61 (43.0)	44 (32.6)	-10.4 (-21.6 to 1.2)
Complete response	17 (12.0)	8 (5.9)	_
Partial response Failure	44 (31.0)	36 (26.7)	-
Stable response	19 (13.4)	26 (19.3)	_
Failure of response	7 (4.9)	8 (5.9)	_
Not evaluable	55 (38.8)	57 (42.3)	_
Expired before 6 wk	39 (27.5)	26 (19.3)	_
Missing information	16 (11.3)	31 (23.0)	_

IA = invasive aspergillosis.

- En el grupo de terapia combinada mayor número de pacientes con efectos adversos hepatobiliares.
- Aunque la mortalidad fue menor en el grupo de terapia combinada, la respuesta global a las 6 semanas fue de 44/135(32,6%) para la terapia combinada y de 61/142(43%) para la monoterapia.
- Conclusión: Tratamiento combinado (voriconazol+anidulafungina) en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de células hematopoyéticas se asoció a un beneficio en la supervivencia no significativo pero si clínico.

Values are numbers (percentages) unless otherwise indicated.

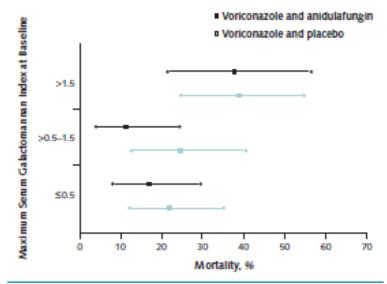
<sup>†</sup> Combination therapy - monotherapy.

<sup>‡</sup> Values are numbers/totals (percentages).

Table 4. Results of Multivariate Analysis of Baseline Factors of Prognostic Significance for Mortality at 6 wk\*

Variable	HR (95% CI)†	P Value
Kamofsky score (unit increase = 10)	0.72 (0.60-0.85)	< 0.001
Maximum baseline serum GM antigen	1.07 (1.02-1.11)	0.003
index (unit increase = 0.5)		
Baseline platelet count (unit increase = 5)	0.96 (0.93-1.00)	0.026
BMI (unit increase = 5)	0.80 (0.61-1.04)	0.093
T-cell immunosuppressants (no vs. yes)	2.27 (0.84-6.14)	0.107
Diagnosis criteria (probable based on GM	0.62 (0.33-1.16)	0.132
antigen positivity vs. all others)		
Age (unit increase = 5)	1.08 (0.97-1.21)	0.157
Underlying disease		
Allogeneic HCT vs. no allogeneic HCT	1.95 (0.93-4.06)	0.075
and AML		
Allogeneic HCT vs. no allogeneic HCT	1.56 (0.80-3.04)	0.191
without AML		
No allogeneic HCT and AML vs. no	0.80 (0.40-1.59)	0.53
allogeneic HCT without AML		

AML = acute myelogenous leukemia; BMI = body mass index; GM = galactomannan; HCT = hematopoietic cell transplantation; HR = hazard ratio.



Top. Cumulative incidence of death in the modified intention-to-treat population with probable invasive aspergillosis based on radiographic abnormalities and positive galactomannan antigen. Log-rank, P = 0.049. Bottom. 6-week mortality rate by range of maximum serum galactomannan index values at baseline. The middle boxes indicate the point estimate of the mean and the outer circles are the 95% Cls for that point estimate.

Only statistically significant (2-sided P < 0.20) predictors of overall survival from the proportional hazards model are listed. The Supplement (available at www.annals.org) shows details of model building.
 † HR is for hazard of death at 6 wk.

# Efectos adversos de voriconazol a largo plazo

- Encefalopatía y hepatopatía en 1er mes de tratamiento
- A nivel óseo:

Periostitis:

- \_ Formaciones óseas densas, de compromiso difuso de huesos largos, ausencia de simetría e hipocratismo digital.
- Dolores óseos, artralgias, deformaciones óseas, fosfatasa alcalina aumentada.

Chu HY, et al. BMC Infect Dis 2013; 13: 1-9.
Zonios D, et al. J Infect Dis 2014; 209(12): 1941-9.
Bucknor M, et al. J Radiol Case Report 2013; 7(8):10-17.
Mc Carthy K, et al. Clin Infect Dis 2007; 44: 55-6.
Lustenberg D, et al. Orthopedics 2011; 9(34): 793-6.
Wang T, et al. Am J Transplant 2009; 9(12): 2845-50.

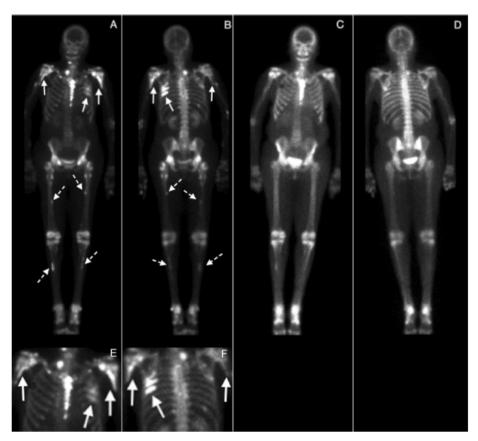


Figure 3: 60 year-old woman with voriconazole-induced periositits following heart transplant. At presentation, anterior and posterior (A, B) whole body views were obtained 3 hours following the intravenous injection of 19 mCi of Tc-99m MDP (ADAC Vertex Gamma Camera), with coned down views of the thorax from A and B shown in E and F, respectively. There are multiple abnormal scattered foci of uptake, most prominent at the medial left proximal humeral neck and the left sixth and seventh ribs (arrows) but also involving the medial right humeral neck (arrow); the bilateral proximal femoral diaphyses, inferior to the lesser trochanters (dashed arrows); and the proximal tibial diaphyses (dashed arrows). Five months following discontinuation of voriconazole, anterior and posterior whole body views (C and D) were obtained 3 hours following the intravenous injection of 20.1 mCi Tc-99m MDP which demonstrate marked interval resolution of the previously noted abnormal foci of uptake (ADAC Vertex Gamma Camera).

Musculoskeletal Radiology: Voriconazole-induced periostitis in two post-transplant patients

Bucknor et al.



Figure 2: 60 year-old woman with voriconazole-induced periositiis following heart transplant. Anteroposterior views of the left humerus (A) and bilateral hips (B, C) demonstrate multifocal, dense, irregular periosteal new bone formation along the medial aspect of the left humeral neck; the medial proximal right femur, inferior to the lesser trochanter; and along the medial and lateral proximal left femur, inferior to the lesser trochanter (solid arrows). The respective coned down images are shown in the second row of the figure (D, E, F).

#### Manifestaciones cutáneas:

- Reacciones anafilácticas, queilitis, Lupus eritematoso discoide, reacciones severas (Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
- Relacionadas a exposición solar:
  - \_Porfiria cutánea tarda, pseudoporfiria, fotosensibilidad y fototoxicidad, eritema, hiperpigmentación de manos, quemaduras solares
  - \_Neoplasias cutáneas: carcinoma celular escamoso, carcinoma espinocelular, melanoma.

# Conclusiones

- Aspergilosis en trasplante de órgano sólido 2da infección fúngica en frecuencia.
- Importancia de diagnóstico e inicio de tratamiento antifúngico temprano, para lo cual son necesarios marcadores biológicos de ayuda diagnóstica
- Galactomanano en lavado bronquiolo-alveolar>,1 punto de corte con elevada sensibilidad y especificidad. En comparación con galactomanano sérico, presenta mayor sensibilidad pero menor especificidad.
- Galactomanano sérico elevado predictor de mortalidad en estos pacientes (>,2).
- Terapia antifúngica combinada (voriconazol+equinocandina) disminución en mortalidad pero no de significancia estadística.
- Tener en cuenta efectos adversos de voriconazol en pacientes expuestos a terapia a largo plazo.