

## Cartas científicas

**Empiema por *Aspergillus fumigatus***

***Aspergillus Fumigatus* Empyema**

Sr. Director:

El empiema pleural por *Aspergillus* es una infección fúngica invasiva poco frecuente, y potencialmente mortal<sup>1</sup>, que generalmente se origina como complicación de un aspergiloma, una aspergilosis pulmonar necrosante crónica o una cirugía de estas enfermedades<sup>2</sup>. Su incidencia en los pacientes oncológicos ha aumentado en los últimos años, lo que probablemente refleja un aumento de la complejidad de los tratamientos inmunosupresores y procedimientos quirúrgicos a los que son sometidos<sup>3</sup>. Debido a su baja prevalencia, existe incertidumbre sobre el diagnóstico y el manejo de la infección fúngica invasiva, lo cual es particularmente problemático en pacientes con una neoplasia subyacente.

Describimos un caso de empiema pleural por *Aspergillus fumigatus* en un paciente con leucemia aguda linfoblástica T, tratado en nuestro hospital. Se trata de un varón de 19 años diagnosticado 7 meses antes de una leucemia aguda linfoblástica de fenotipo T cortical de riesgo intermedio. Recibió tratamientos de inducción, consolidación y reinducción, según los protocolos establecidos, con los que se consiguió una remisión completa. Como complicaciones a los distintos tratamientos presentó: déficit de vitamina K, hipofibrinogenemia, pancitopenia (con anemia hemolítica que necesitó transfusiones), hiperglucemia e hipertransaminasemia.

A los 30 días del tratamiento de reinducción ingresa en hematología por pérdida de visión en el ojo derecho, odinofagia y fiebre. En cuanto a las constantes vitales destacaban: temperatura 37,5 °C, tensión arterial 110/60 mmHg y frecuencia cardíaca 100 lpm. Estaba eupneico en reposo, y en la exploración física llamaba la atención la palidez cutáneo-mucosa, facies cushingoide, soplo tubárico en la base del hemitórax izquierdo con crepitantes hasta campo medio, edemas en miembros inferiores y ulceración exudativa en el prepucio. La exploración abdominal era normal y no se identificaron adenopatías periféricas palpables.

Las exploraciones complementarias más relevantes fueron: analítica de sangre: hemoglobina 8,2 g/dl, hematocrito 24,9%, leucocitos  $1 \times 10^3/\mu\text{l}$  (62% neutrófilos, 35% linfocitos), plaquetas  $24 \times 10^3/\mu\text{l}$ , proteínas totales 4,5 g/dl, GOT 117 UI/l, GPT 524 UI/l, GGT 268 UI/l, fosfatasa alcalina 424 UI/l, LDH 999 UI/l, triglicéridos 371 mg/dl y colesterol 320 mg/dl. El aspirado de médula ósea, confirmó la remisión medular. En la TC de tórax, se observó una consolidación pulmonar en la base izquierda con focos lucen-tes que sugerían cavitación; múltiples micronódulos pulmonares subcentimétricos bilaterales con lucencia central en relación con cavitación, y derrame pleural izquierdo. En la ecografía abdominal se visualizaron dos lesiones hepáticas hipoecogénicas, con centro ecogénico compatibles con abscesos. La resonancia magnética

cerebral demostró múltiples lesiones focales cerebrales y cerebelosas, con realce periférico fino, necrosis central y halo de edema perilesional, compatibles con abscesos. En la exploración oftalmológica se observó una endoftalmitis derecha severa que precisó vitrectomía. El antígeno galactomanano fue positivo en líquido cefalorraquídeo y en sangre. Tras la vitrectomía, en el vítreo se observaron abundantes hifas tabicadas y se cultivó *Aspergillus fumigatus*. El derrame pleural no estaba loculado y era de aspecto purulento con pH 7,34, leucocitos  $3,6 \times 10^3/\mu\text{l}$  (69% segmentados, 31% linfocitos), glucosa 87 mg/dl, proteínas totales 3,6 g/dl, proteína C reactiva 3,08 mg/dl, procalcitonina 0,3 ng/ml, LDH 894 UI/l, adenosina desaminasa 8 U/l, interleucina-6 70.393 pg/ml. Se observaron hifas fúngicas y se cultivó *Aspergillus fumigatus*. Se puncionó un absceso tiroideo en el que se visualizaron hifas. En el cultivo de la úlcera de prepucio creció *Enterococcus faecalis* y en dos cultivos de esputo, a los 2 meses del ingreso, *Stenotrophomonas maltophilia* sensible a trimetoprim-sulfametoxazol.

El cuadro se interpretó como una leucemia aguda linfoblástica T con aplasia medular post-quimioterapia tardía y aspergilosis diseminada (*Aspergillus fumigatus*) durante la fase de reinducción con afectación oftálmica, cerebral, pulmonar, pleural (empiema), hepática y tiroidea con co-infecciones bacterianas.

Durante el ingreso recibió diferentes pautas de tratamiento antifúngico (anfotericina, voriconazol [de hasta 9 mg/kg/12 h según niveles y también 8 dosis intravítreas], AmBisome® y caspofungina), antibacteriano (meropenem, vancomicina, linezolid, cotrimoxazol, levofloxacino, amikacina y clindamicina), dexametasona y drenaje torácico (16 F, 3 días por resolución). Globalmente la evolución fue tórpida, salvo a nivel pleural, hasta que se administraron dosis de voriconazol muy superiores a las recomendadas en ficha técnica, logrando así niveles plasmáticos en rango terapéutico. Tres meses después el paciente fue dado de alta, habiendo permanecido afebril durante el último mes.

El diagnóstico de empiema pleural por hongos plantea un dilema clínico que es particularmente inquietante en el contexto de los pacientes con cáncer severamente inmunocomprometidos. El caso que se describe cumple los criterios requeridos para el diagnóstico de enfermedad fúngica invasiva probada<sup>4</sup>, en esta ocasión por *Aspergillus fumigatus*, y es uno de los pocos en los que el líquido pleural se infecta por *Aspergillus* en un paciente inmunocomprometido<sup>5</sup>.

En un estudio reciente, el porcentaje de cultivos positivos para hongos en líquido pleural, entre los pacientes con cáncer, fue elevado (16%; 111/708). Las razones parecen deberse a una mayor incidencia de infección fúngica invasiva en pacientes con cáncer, y a una mejor detección de hongos por las técnicas microbiológicas. El *Aspergillus* spp. fue, porcentualmente, el microorganismo predominante entre los pacientes con leucemia (enfermedad que

presentaba nuestro paciente), lo cual sugiere que el tipo de neoplasia, entre otros, puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de un empiema por *Aspergillus*<sup>6</sup>.

Voriconazol es el antifúngico recomendado en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, en la mayoría de los pacientes<sup>7</sup>. A pesar de que este fármaco alcanza buenas concentraciones en líquido pleural<sup>8,9</sup>, los empiemas pleurales por *Aspergillus* suelen tratarse con una combinación de varios antifúngicos<sup>5</sup>, por su elevada mortalidad (34-73%)<sup>1,6</sup>, dependiendo de en qué momento de la evolución se evalúe esta. La estrategia de administración intrapleural solamente se ha descrito en casos aislados<sup>1,10</sup>, por lo que son necesarios más estudios que respalden su utilización. Como en todos los empiemas, el tratamiento incluye drenaje torácico, y si existe historia de hemoptisis que puede comprometer la vida del paciente, debería considerarse la cirugía de resección pulmonar<sup>11</sup>.

En resumen, ante un paciente inmunodeprimido por una neoplasia y un empiema pleural, es necesario realizar cultivos en medios adecuados para descartar una infección fúngica. El tratamiento, además del drenaje torácico, debe de incluir una combinación de varios antifúngicos, entre ellos voriconazol, durante un largo periodo de tiempo, ya que la mortalidad en estas infecciones es elevada.

## Bibliografía

- Ko SC, Chen KY, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Fungal empiema thoracis: An emerging clinical entity. *Chest*. 2000;117:1672-8.
- Shiraishi Y, Katsuragi N, Nakajima Y, Hashizume M, Takahashi N, Miyasaka Y. Pneumectomy for complex aspergilloma: Is it still dangerous. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:9-13.
- Pagano L, Cairra M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91:1068-75.
- De Pauw B, Walsh JT, Donnelly JP, Stevens AD, Edwards EJ, Calandra T, et al., European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
- Walsh TJ, Bulkley BH. *Aspergillus* pericarditis: Clinical and pathologic features in the immunocompromised patient. *Cancer*. 1982;49:48-54.
- Nigo M, Vial MR, Munita JM, Jiang Y, Tarrand J, Jiménez CA, et al. Fungal empyema thoracis in cancer patients. *J Infect*. 2016;72:615-21.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.
- Matsuda M, Koreeda Y, Mataka H, Taira T, Noma S, Higashimoto I. A case of *Aspergillus* empyema successfully treated with combination therapy of voriconazole and micafungin: Excellent penetration of voriconazole and micafungin into pleural fluid. *Inter Med*. 2010;49:1163-9.
- Stern JB, Girard P, Caliandro R. Pleural diffusion of voriconazole in a patient with *Aspergillus fumigatus* empiema thoracis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1065.
- Baquero-Artigao F, Garcia-Miguel JM, Hernández F, Hernández N, del Castillo F. Combined systemic and intrapleural treatment of *Aspergillus* plmonary empiema after invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:471-3.
- Hillerdal G. Pulmonary *Aspergillus* infection invading the pleura. *Thorax*. 1981;36:745-51.

Lucía Ferreiro<sup>a,b,\*</sup>, M. Luisa Pérez del Molino<sup>c</sup>,  
Marta Sonia González-Pérez<sup>d</sup> y Luis Valdés<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>b</sup> Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lferfer7@gmail.com (L. Ferreiro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.11.009>

0300-2896/

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## ¿Es útil un hospital de día de enfermedades respiratorias en pacientes graves?



### Is a Respiratory Day Hospital Useful in Patients with Severe Disease?

Sr. Director:

Los hospitales de día de enfermedades respiratorias (HDER) constituyen una forma de hospitalización alternativa útil<sup>1</sup>. Sin embargo, no hay estudios que hayan demostrado que en ellos se puedan manejar las exacerbaciones de pacientes respiratorios graves. A continuación presentamos nuestra experiencia al respecto.

Entre diciembre de 2013 y noviembre de 2014 llevamos a cabo un estudio observacional, longitudinal y cuasi experimental (los pacientes eran controles de sí mismos) de todos los pacientes que acudieron al HDER (2 o más ingresos/asistencias a Urgencias por descompensación de una enfermedad de base respiratoria en el año previo). A todos se les siguió durante un año y los datos del año anterior se obtuvieron a través de la historia clínica. El Comité de Ética aprobó el estudio (registro 2016/424). Para establecer el diagnóstico de EPOC, asma y bronquiectasias y determinar los niveles de actividad física, grado de disnea, deterioro del estado de salud, índice BODE, test de la marcha de 6 minutos, clasificación de los

pacientes con EPOC y definición de sepsis, se siguieron criterios ampliamente aceptados<sup>2-12</sup>.

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes, comparación de las asistencias a Urgencias/hospitalizaciones entre el año anterior y el posterior a la inclusión del paciente en el HDER (test no paramétrico de Wilcoxon para datos pareados) y se investigó qué variables se asociaron al ingreso. Se estimó que la media anual de eventos (asistencias a Urgencias e ingresos) en estos pacientes sería de 9-10, y que con la implantación del HDER podría disminuirse en un 25%. Fijando una potencia del 85% sería necesario estudiar 125 pacientes para encontrar diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre el número de eventos antes y después de implantar el HDER.

Durante el periodo de estudio se recogieron 1.053 asistencias al HDER por agudizaciones de 129 pacientes (EPOC [87], bronquiectasias [12], asma [7] y otras [23]). En la figura 1 se muestra el nivel de actividad física (bajo/moderado en 112/129) (fig. 1A), el grado de disnea (3-4 de la mMRC en 71/129) (fig. 1B), el test de marcha de 6 minutos (42/129 caminaban <250 m) (fig. 1C), y el FEV<sub>1</sub> (84/129 <50%) de toda la población estudiada (fig. 1D). En los pacientes con EPOC, 57/87 tenían un índice BODE >4 (fig. 1E), 82/87 eran un estadio GOLD D (fig. 1F), 76/87 presentaban un fenotipo agudizador de la GeEPOC (fig. 1G), 76/87 tenían un CAT  $\geq$  10, 5/87 un índice de masa corporal <21, 5/87 presentaban un déficit de