

## RELATO DE CASO/RELATO DE CASO

# Endocarditis protésica por *Aspergillus fumigatus*. Eficacia del tratamiento antifúngico exclusivo con voriconazol y caspofungina\*

*Aspergillus fumigatus* prosthetic endocarditis. Effectiveness of exclusive anti-fungal therapy with voriconazole and caspofungin

Giselle Lostaunau Costa<sup>1</sup>  
Vicente Abril López de Medrano<sup>2</sup>  
José Anastasio Montero Argudo<sup>3</sup>  
Enrique Ortega González<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica Interna Residente de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España.

<sup>2</sup> Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España.

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Cirugía Cardíaca. Hospital La Fe de Valencia. España.

<sup>4</sup> Jefe de Unidad de Enfermedades Infecciosas. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España.

Rev Panam Infectol 2009;11(4):38-40.

Conflicto de intereses: ninguno

\* Caso clínico de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (España).

Recibido en 9/1/2009.

Aceptado para publicación en 24/3/2009.

### Resumen

Se describe el caso de un varón de 16 años con síndrome de Marfan, sometido a valvuloplastia mitral y sustitución de la aorta ascendente por prótesis vascular que en el postoperatorio precoz desarrolló una endocarditis por *Aspergillus fumigatus* sobre la prótesis aórtica. Ante la dificultad del tratamiento quirúrgico, se optó por terapia médica exclusiva con Voriconazol y Caspofungina durante 6 semanas y posteriormente seis meses con Voriconazol. El ecocardiograma a los 3 meses evidenció la desaparición de los signos de endocarditis. Tras 4 años, no ha habido recidiva.

**Palabras clave:** Endocarditis, *Aspergillus fumigatus*, voriconazol, caspofungina.

### Abstract

We describe the case of a 16 year old male with Marfan syndrome, who underwent mitral valvuloplasty and replacement of the ascending aorta by vascular prosthesis. He developed an early postoperative *Aspergillus fumigatus* endocarditis on the aortic prosthesis. Due to the difficulties of surgical treatment, we opted for medical therapy exclusively with voriconazole and caspofungin for 6 weeks followed by six months with voriconazole alone. The echocardiogram 3 months later showed the disappearance of endocarditis signs. After 4 years of follow up, no recurrence has been observed.

**Key words:** Endocarditis, *Aspergillus fumigatus*, caspofungin, voriconazole.

### Introducción

El pronóstico de las endocarditis protésicas por *Aspergillus* spp. ha sido tradicionalmente desfavorable. Hasta la disponibilidad de los nuevos antifúngicos el tratamiento médico exclusivo se asociaba a una evolución fatal en la mayor parte de los casos y la cirugía representaba el principal pilar en el tratamiento de estas infecciones.

Presentamos un caso de endocarditis postoperatoria precoz

sobre material protésico por *Aspergillus fumigatus* tratado exclusivamente con la combinación de Voriconazol y Caspofungina, que tuvo una evolución favorable.

### Caso clínico

Paciente varón de 16 años con Síndrome de Marfan, sometido a cirugía programada por dilatación de la raíz aórtica y prolapso de la válvula mitral. Se realizó valvuloplastia mitral con anillo de Cosgrove y sustitución de la aorta ascendente por prótesis vascular de dacron (De Paulis) con recambio de la raíz aórtica, preservación de la válvula nativa y reimplante de *ostia* coronarios según técnica de David. A los 5 días del postoperatorio desarrolla fiebre sin afectación general ni semiología de infección esternal que no responde a varios regímenes antibacterianos que incluyen betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas. Repetidos hemocultivos fueron negativos. Tres semanas después de la intervención y ante la persistencia de la fiebre, se toman nuevos hemocultivos (BacT/Alert FN BioMérieux, Brasil) en los cuales se aísla *Aspergillus fumigatus*, comprobándose macroscópicamente el crecimiento de un hongo filamentoso en los frascos. Se realizaron al mismo tiempo dos determinaciones séricas de Galactomanano con resultados negativos. El ecocardiograma transesofágico mostró signos de endocarditis, con dos imágenes móviles de 5 y 10 mm tapizando en la vertiente endovascular la porción ascendente protésica de la aorta, sugestivas de vegetaciones. Se inició tratamiento antifúngico con Voriconazol 6 mg/kg/12 h. el primer día y 4 mg/kg/12 h. posteriormente más Caspofungina 70 mg el primer día y luego 50 mg cada 24 horas. Se planteó la posibilidad de la reintervención quirúrgica con retirada del material protésico, pero se desestimó inicialmente al considerarse técnicamente muy dificultosa y arriesgada para el enfermo. El paciente evolucionó favorablemente, desapareciendo la fiebre en 3 días y sin desarrollar insuficiencia cardíaca ni otras complicaciones. Recibió 6 semanas de terapia combinada con Caspofungina y Voriconazol endovenosos, con perfecta tolerancia continuando posteriormente seis meses con Voriconazol oral. El ecocardiograma de control a los 3 meses evidenció la desaparición de los signos de endocarditis visualizándose la raíz aórtica y válvula de características normales. Tras 4 años de seguimiento, el paciente ha permanecido asintomático y sucesivos controles ecocardiográficos no han mostrado signos de recidiva.

### Discusión

La curación de una endocarditis protésica con

tratamiento médico exclusivo es excepcional,<sup>(1)</sup> habiéndose publicado un único caso.<sup>(2)</sup> La presencia de material protésico condiciona desfavorablemente la respuesta al tratamiento médico. La mayoría de los casos tratados con Anfotericina B comunicados en trabajos clásicos tuvieron una evolución fatal aún con recambio valvular o reintervención quirúrgica. La pobre penetración de la Anfotericina en el interior de las vegetaciones<sup>(3)</sup> exige la utilización de dosis altas, de elevada toxicidad, sin que las formulaciones lipídicas hayan conseguido mejorar el pronóstico de los pacientes con endocarditis fúngica.

La disponibilidad de nuevos antifúngicos con actividad aumentada frente a *Aspergillus* spp, como Voriconazol y Caspofungina, permite ofrecer una alternativa terapéutica al tradicional tratamiento médico-quirúrgico que tan pobres resultados ha obtenido. Aun así, la experiencia disponible de tratamiento antifúngico exclusivo en la endocarditis por *Aspergillus* es muy escasa.

El voriconazol es un triazol de segunda generación de espectro extendido contra levaduras y hongos filamentosos, incluyendo *Aspergillus* spp.<sup>(4)</sup> Sus formulaciones son oral e intravenosa y se dosifica dos veces al día. Voriconazol ha demostrado ser más activo que Anfotericina B en infecciones en otras localizaciones, así como poseer una excelente penetración a tejidos.<sup>(5)</sup> En un estudio randomizado comparando el Voriconazol y la Anfotericina B en pacientes con Aspergilosis invasiva, el primero demostró superioridad en la respuesta clínica, supervivencia y menor toxicidad.<sup>(6)</sup> El fármaco es, por lo general, bien tolerado aún en períodos prolongados.<sup>(7)</sup>

El uso del voriconazol asociado a tratamiento quirúrgico ha dado resultados favorables,<sup>(8)</sup> siendo esta opción la más indicada en pacientes con endocarditis fúngica, aunque la mortalidad independiente del tratamiento recibido sigue siendo alta, oscilando entre un 80-96%.<sup>(9,10)</sup>

Caspofungina es una equinocandina eficaz en terapia de rescate para Aspergilosis invasiva, pero aún no suficientemente evaluada como terapia inicial para hongos filamentosos.<sup>(11,12)</sup> Su penetración a tejidos es buena y su administración es endovenosa en dosis única diaria. Su toxicidad es poco frecuente debido a su acción específica sobre la pared fúngica y a que no se metaboliza por vía del Citocromo P450.<sup>(11,12)</sup>

El tratamiento combinado de Voriconazol con Caspofungina supone una alternativa terapéutica muy útil en determinadas micosis invasivas.<sup>(13)</sup> Estudios *in vivo* que combinan estos nuevos azoles con las equinocandinas sugieren que dicha terapia de combinación es superior a la monoterapia en base

a parámetros clínicos como la supervivencia y a la reducción de la antigenemia de galactomanano y las colonias fúngicas a nivel tisular, sin demostrar antagonismo.<sup>(14,15)</sup> La combinación de Voriconazol y Caspofungina ha sido evaluada en escasos estudios clínicos. Un estudio no randomizado en pacientes con Aspergilosis invasiva sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, comparó el tratamiento con Voriconazol en monoterapia con la combinación de éste más Caspofungina.<sup>(16)</sup> Los autores concluyeron que aquellos pacientes que recibieron la terapia combinada tuvieron una supervivencia a los tres meses mayor en relación con una reducción de la mortalidad con significación estadística. Un segundo estudio realizado en pacientes con trasplante de órgano sólido y diagnóstico de Aspergilosis invasiva, comparó el uso de Voriconazol más Caspofungina versus Anfotericina B.<sup>(17)</sup> La supervivencia a los 90 días fue de un 67.5% en el grupo de terapia combinada y de un 51% en la monoterapia con Anfotericina B.

Nuestro paciente recibió tratamiento supresivo que fue bien tolerado y representa una opción útil para el tratamiento a largo plazo de este tipo de infecciones. El tiempo de seguimiento después de la suspensión del Voriconazol permite considerar al paciente como curado.

### Referencias

1. Dennig DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 121 cases. *Rev Infect Dis* 1990;12:1147-81.
2. Maderazo E, Hickinbothom N, Cooper B, Murcia A. *Aspergillus* endocarditis: cure without surgical replacement. *South Med J* 1990;83: 351-2.
3. Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS & Rahal JJ Jr. Tissue penetration of amphotericin B in *Candida* endocarditis. *Chest* 1974;66:376.
4. Chen S, Sorrell T. Antifungal agents. *MJA* 2007;187:404-409.
5. Paterson DL. New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional host. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 Suppl 1:24-30.
6. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *New Engl J Med* 2002;347:408-415.
7. Reis L, Barton T, Pochettino A et al. Successful treatment of *Aspergillus* prosthetic valve endocarditis with oral voriconazole. *Clin Infect Dis* 2005;41:752-3.
8. Donnelly JP, De Pauw BE. Voriconazole: a new therapeutic agent with an extended spectrum of antifungal activity. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 Suppl 1:107-117.
9. Pemán J, Ortiz R, Osseyran F et al. Endocarditis por *Aspergillus fumigatus* en válvula nativa con hemocultivo positivo y galactomanano negativo. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:157-160.
10. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002;122: 302-310.
11. Boucher HW, Groll AH, Chiu C, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents. *Drugs* 2004;64:1997-2020.
12. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362: 1142-1151.
13. Baddley J, Pappas P. Combination antifungal therapy for the treatment of invasive yeast and mold infections. *Current Infectious Disease Report* 2007;9:448-456.
14. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *Journal Infect Dis* 2003;187:1834-1843.
15. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ et al. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2564-2568.
16. Marr KA, Boeckth M, Carter RA et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797-802.
17. Singh N, Limaye AP, Forrest G 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;81:320-326.

### Correspondencia

**Dra. Giselle Lostaunau Costa**

Calle Fresas nº 8, puerta 6. Código Postal 46020.  
Valencia - España.

e-mail: gislost@msn.com