

Significado de los aislamientos de *Candida* spp. o *Aspergillus* spp. en muestras obtenidas con fibrobroncoscopio de pacientes no neutropénicos con infiltrados pulmonares

María Eugenia Esandi¹, Emili Díaz² y Jordi Rello²

¹Unidad de Medicina Preventiva, Servicio de Medicina de Urgencias, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Bahía Blanca, Argentina y ²Servei de Medicina Intensiva, Hospital de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

La neumonía constituye la causa más frecuente de muerte en pacientes con infecciones nosocomiales. La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica aumentan considerablemente el riesgo de neumonía, con una incidencia de neumonía asociada a ventilador (NAV) que varía entre 9% y 68%, dependiendo de la población estudiada [1].

Los microorganismos más frecuentemente implicados en esta infección son los bacilos gram negativos. Sin embargo, la colonización y en algunos casos también la infección de las vías aéreas por estafilococos meticilina-resistentes, enterobacterias multirresistentes, *Pseudomonas* y hongos se ve favorecida por condiciones como el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, hecho cada vez más frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) [1].

En este sentido, en los últimos años, el aislamiento de microorganismos como *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. ha dejado de ser un hecho inusual [2,3]. Por otra parte, el hallazgo de estas especies fúngicas en las secreciones respiratorias de pacientes no neutropénicos es cada vez más frecuente [4]. Esta situación constituye un desafío habitual para los médicos de las UCI quienes deben decidir si iniciar o no tratamiento antifúngico frente al aislamiento de *Candida* spp. de secreciones respiratorias de un paciente no neutropénico, severamente enfermo y sin respuesta al tratamiento antibiótico. La incertidumbre frente a esta situación es mayor dado que el significado clínico del aislamiento de estas especies es aún motivo de gran controversia. El hecho de que se desconociera con certeza el verdadero papel de estos microorganismos en NAV en pacientes inmunocompetentes fue destacado en la Conferencia de Consenso Internacional sobre la Investigación Clínica de NAV [4] y motivó que se la incluyera como una de las áreas a investigar en un futuro próximo.

Recientes estudios sistemáticos sobre el significado clínico del aislamiento de *Candida* spp. en secreciones respiratorias de pacientes no neutropénicos han permitido avanzar en el conocimiento de esta patología [5,6].

EPIDEMIOLOGÍA

Varios estudios han destacado un notable incremento en las últimas dos décadas de las infecciones debidas a *Candida* spp. en pacientes hospitalizados [6,7]. Sin embargo, a pesar de su frecuente aislamiento de las secreciones respiratorias la neumonía debida a este microorganismo sigue siendo aún inusual. Haron y cols. [7] realizaron un estudio sobre la frecuencia de neumonía primaria por *Candida* spp. durante un período de 20 años en un Centro Oncológico de Texas, USA. Sobre 7725 autopsias realizadas, encontraron 351 (4,5%) casos de enfermedad pulmonar invasiva, de los cuales sólo 31 (0,4%) fueron considerados como neumonías primarias. Este estudio fue una de las pocas series de casos sobre neumonía primaria por *Candida* en pacientes adultos, y aportó información importante acerca de la patogenia y aspectos clinicopatológicos de esta entidad. Sin embargo, debido a que se trata de una población mayoritariamente constituida por pacientes inmunocomprometidos, pertenecientes a un centro de referencia, estos datos no pueden extrapolarse a pacientes inmunocompetentes de UCI de hospitales generales en los que cabría esperar una frecuencia de la enfermedad mucho menor. Se necesitan estudios en poblaciones de estas características que permitan determinar la verdadera frecuencia de esta infección.

Por otra parte, la aspergillosis pulmonar invasiva (API) aún sigue siendo descrita como una enfermedad rara, que afecta casi exclusivamente a pacientes inmunocomprometidos [8]. Sin embargo, en los últimos años varios estudios han descrito la ocurrencia de la enfermedad en determinadas poblaciones de pacientes de UCI, como aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva Crónica (EPOC) con o sin tratamiento con corticosteroides [9-17]. La asistencia de este tipo de pacientes en las UCI durante el curso de descompensaciones agudas o en etapas terminales de su enfermedad es muy frecuente. Rello y cols. [9] sugirieron en su revisión sobre API, que este grupo de pacientes sea considerado también como un grupo de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

Dirección para correspondencia:

Dr. Emili Díaz
Servei de Medicina Intensiva,
Hospital de Sabadell, Gran Via s/n.
08208 Sabadell, Barcelona, España.
Tel.: +34 93 723 3923; Fax: +34 93 723 3863;
E-mail: ediaz@cspt.es

Si bien la inmunosupresión es una condición fundamental para el desarrollo de API, la exposición ambiental constituye otro factor importante en el desarrollo de esta infección. La naturaleza ubicua del hongo así como la posibilidad de exposición a grandes inóculos debido a cambios en los filtros de aire o trabajos de construcción o remodelación en las vecindades de las UCI [18], aumentan la probabilidad de ocurrencia de esta enfermedad. Frente a esta situación, la API debería agregarse a la lista de diagnósticos diferenciales en pacientes con ventilación mecánica y presencia de compromiso pulmonar rápidamente progresivo refractario al tratamiento antibiótico.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El valor del significado clínico de *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. en muestras de secreciones respiratorias obtenidas por broncoscopia en pacientes inmunocomprometidos fue extensamente estudiado [19-24]. La gran susceptibilidad de este tipo de pacientes a infecciones invasivas por estos hongos es bien conocida. Sin embargo, el hallazgo de estos hongos en las secreciones respiratorias de pacientes ventilados no neutropénicos, a pesar de ser frecuente [5,6], es aún motivo de controversia. Tampoco está bien establecido la utilidad de los cultivos cuantitativos como marcadores de infección fúngica.

Rello y cols. [6] evaluaron el aislamiento de *Candida* spp. de secreciones respiratorias obtenidas por broncoscopia en 37 pacientes no neutropénicos ingresados en la UCI durante un período de cinco años. Este fue considerado como contaminación definitiva en tres (8,1%) pacientes, probable en 30 (81%) e indeterminada en cuatro (10,8%). No se encontró ningún caso de candidiasis pulmonar invasiva (CPI), aunque 24 de 28 pacientes presentaron cultivos con crecimiento mayor o igual a 10^3 ufc/mL. Estos resultados sugieren que el aislamiento de *Candida* spp. en muestras de secreciones respiratorias obtenidas por broncoscopia de pacientes no neutropénicos no tendría consecuencias clínicas en la mayoría de los pacientes y debería ser interpretado como colonización de la vía aérea. Por otra parte, el valor de corte de 10^3 ufc/ml utilizado para indicar la presencia de infección bacteriana en muestras de secreciones respiratorias obtenidas por vía bronoscópica con cepillo protegido, no parecería ser apropiado para el diagnóstico de infección pulmonar debida a *Candida* spp.

El-Ebiary y cols. [5] obtuvieron resultados similares en otro estudio realizado también en pacientes no neutropénicos, con ventilación mecánica por período de tiempo mayor a 72 h. Sobre 25 pacientes incluidos, en 10 (40%) se aisló *Candida* spp. de muestras de secreciones respiratorias obtenidas con diferentes técnicas y biopsia pulmonar realizadas inmediatamente después de la muerte de los pacientes. En sólo dos de los pacientes se constató histológicamente la presencia de CPI. Estos resultados indican que, a pesar de que la frecuencia de aislamiento de *Candida* spp. es elevada en este tipo de pacientes, el desarrollo de compromiso pulmonar invasivo por este hongo es inusual. Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela debido a que los estudios diagnósticos fueron realizados postmortem. Al igual que en el estudio anteriormente mencionado, el uso de cultivos cuantitativos no demostró ser de utilidad para establecer la presencia de infección por este hongo. Los criterios para el diagnóstico de CPI deben aún ser definidos. El cuadro clínico no es patognomónico. Durante años el hallazgo de esta levadura en esputo o muestras de secreciones respiratorias obtenidas por broncoscopia, fue utilizado como marcador de esta infección. Sin embargo, los

resultados de los estudios mencionados con anterioridad, parecerían indicar que la presencia de *Candida* spp. en muestras de secreciones respiratorias obtenidas por vía bronoscópica de pacientes ventilados no neutropénicos, es poco probable que se asocie con enfermedad pulmonar invasiva; por este motivo, debería ser interpretada como colonización de la vía aérea. El único método diagnóstico que permite demostrar con certeza la presencia de CPI es la biopsia pulmonar, aunque debe recordarse que la biopsia transbronquial está formalmente contraindicada en pacientes ventilados, por lo que debería excluirse como método diagnóstico.

El hallazgo de *Aspergillus* spp. en pacientes no neutropénicos en ventilación mecánica no ha sido bien evaluado. Si bien su presencia habitualmente es interpretada como colonización, debe recordarse el aumento en los últimos años de reportes de casos de API en pacientes con EPOC con o sin tratamiento con corticoesteroides. En esta situación o cuando se sospecha exposición ambiental al hongo, en pacientes con deterioro pulmonar progresivo, debe considerarse el diagnóstico de API. Además, las muestras de vías respiratorias tomadas con fibrobroncoscopia, que han demostrado una alta sensibilidad para el diagnóstico etiológico de neumonía bacteriana en pacientes en ventilación mecánica [24], presentan un rendimiento muy inferior, con una sensibilidad alrededor del 40% en los estudios realizados en pacientes neutropénicos con demostración histológica de aspergilosis pulmonar, resaltando la importancia de la sospecha clínica (Tabla 1) [20,22,25].

Tabla 1. Sensibilidad de diferentes muestras respiratorias en pacientes con demostración histológica de aspergilosis pulmonar invasiva.

	Albelda [20]	M. von Eiff [22]	Robinson [25]
n	19/27	12/15	14/16
Esputo (%)	52,6	13,3	-
AT (%)	-	50	-
CT (%)	27,7	-	-
LBA (%)	36,8	36,4	21,4

n: número de pacientes a los que se realizó fibrobroncoscopia respecto el total de pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva; AT: aspirado traqueal; CT: catéter telescópico; LBA: lavado broncoalveolar.

El punto más controvertido en relación con la infección por *Candida* spp. es cuando iniciar el tratamiento antifúngico. La Sociedad Inglesa de Quimioterapia Antimicrobiana [26] recomendó el inicio de tratamiento sólo ante el cultivo de *Candida* de muestras estériles o por demostración histológica de su presencia en tejidos de pacientes de alto riesgo. Todo paciente con hemocultivos positivos o con signos de infección diseminada debe recibir tratamiento con antifúngicos, independientemente de la presencia o no de neutropenia [27].

Por otra parte, sugerimos el inicio de tratamiento antifúngico en todo paciente con infección pulmonar progresiva refractaria al tratamiento con antibióticos en quien se aisle *Aspergillus* spp. y que reúna alguna de las siguientes características: presencia de neutropenia, exposición ambiental al hongo y/o EPOC con o sin tratamiento con esteroides.

El tratamiento de elección para ambas micosis sigue siendo la anfotericina B, aunque debe tenerse en cuenta su elevada nefrotoxicidad. Las formas lipídicas constituyen una interesante alternativa, con una destacable menor toxicidad, aunque su eficacia en infecciones fúngicas graves debe ser aún establecida en estudios controlados. Se debería considerar especialmente la administración de formas lipídicas de anfotericina B en algunas circunstancias especiales:

- Pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 25 ml/min.
- Pacientes con antecedentes de reacciones adversas a anfotericina B desoxicolato.
- Fallo terapéutico de anfotericina B desoxicolato, tras una dosis acumulada de 500 mg.
- Pacientes graves que requieran la obtención de altos niveles acumulados rápidamente, por la posibilidad de administrar hasta 5 mg/kg.

CONCLUSIÓN

Si bien numerosos estudios han descrito un incremento notable de las infecciones por *Candida* en pacientes hospitalizados, el compromiso pulmonar invasivo en pacientes no neutropénicos en ventilación mecánica es un hecho inusual. Paradójicamente su aislamiento de secreciones respiratorias obtenida por broncoscopia es frecuente. Esta situación genera una gran incertidumbre, fundamentalmente en el momento de decidir si, iniciar o no, tratamiento antifúngico. Debido a que la utilización de cultivos cuantitativos no parece tener utilidad como marcador de infección fúngica, sólo debería indicarse anfotericina B de acuerdo al hallazgo de candidemia o de signos de infección diseminada, como por ejemplo, presencia de endoftalmítis.

De igual manera, el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva en este tipo de pacientes es muy difícil. Los pacientes con EPOC generalmente en tratamiento con esteroides parecerían ser un nuevo grupo de riesgo para el desarrollo de esta grave enfermedad.

RESUMEN

En los pacientes con una vía aérea artificial la colonización respiratoria es uniforme y puede conllevar una gran dificultad discernir colonización de infección (y el inicio de tratamiento antifúngico), como sucede en el caso de algunas especies de hongos que se aíslan en muestras de vías respiratorias bajas. En la mayoría de casos, ante la sospecha de neumonía no se dispondrá de una muestra de tejido pulmonar, y la filiación etiológica se realizará, en el mejor de los casos, con la obtención de cultivos cuantitativos en muestras respiratorias. El aislamiento por estos métodos de *Candida* spp., incluso en contajes elevados de catéter telescópico, en pacientes no neutropénicos se debería considerar una colonización. La indicación de tratar con antifúngicos en base al aislamiento de *Candida* spp. en este tipo de muestras no parece justificada si concomitantemente no se identifica en muestras estériles. En el caso de aislamiento de *Aspergillus* spp., al tratarse de un oportunista, el catéter telescópico tampoco aporta nada, mientras el lavado broncoalveolar presenta menos del 40% de sensibilidad. Dada la gravedad del cuadro y la dificultad diagnóstica, se recomienda iniciar tratamiento en pacientes de riesgo con aislamientos de *Aspergillus* spp., incluyendo tratamiento con esteroides o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, a la espera de la confirmación diagnóstica.

Bibliografía

1. Rello J, Ausina V, Ricart MT, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994;104: 1230-1235.
2. Pfaller M. Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis* 1994;19 (Suppl. 1):S8-S13.
3. Rogers TR. Epidemiology and control of nosocomial fungal infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1995; 8:287-290.
4. Pfaller M, Herwaldt L. The clinical microbiology laboratory and infection control: emerging pathogens, antimicrobial resistance, and new technology. *Clin Infect Dis* 1997; 25:858-870.
5. El-Ebiary M, Torres A, Fàbregas N, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:583-590.
6. Rello J, Esandi ME, Díaz E, Mariscal D, Gallego M, Vallés J. The role of *Candida* sp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146-149.
7. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey G. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine* 1993; 72:137-142.
8. Yu V, Muder R, Poorsattar. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Results from a three-year prospective study. *Am J Med* 1986; 81: 249-254.
9. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Vallés J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1473-1475.
10. Palmer LB, Greenberg HE, Schiff MJ. Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. *Thorax* 1991; 46:15-20.
11. Conesa D, Rello J, Vallés J, Mariscal D, Ferreres JC. Invasive aspergillosis: a life-threatening complication of short-term steroid treatment. *Ann Pharmacother* 1995;29:1236-1237.
12. Pittet D, Huguenin T, Dharan S et al. Unusual case of lethal pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1996; 154:541-544.
13. Thommi G, Bell G, Liu J, Nugent K. Spectrum of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *South Med* 1991; 84:828-831.
14. Crean J, Niederman M, Fein A, Feinsilver S. Rapidly progressive respiratory failure due to *Aspergillus* pneumonia: a complication of short-term corticosteroid therapy. *Crit Care Med* 1992;20:148-150.
15. Tankanow L, Eichenborn MS. Disseminated *Strongyloides stercoralis* and *Aspergillus fumigatus* presenting as diffuse interstitial pneumonitis in a steroid-dependent chronic obstructive pulmonary disease patient. *Henry Ford Hosp Med J* 1988;36:41-43.
16. Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992; 93:29-34.
17. Wiest PM, Flanagan T, Salata RA, Shlaes DM, Katzman M, Lederman MM. Serious infectious complications of corticosteroid therapy for COPD. *Chest* 1989;95:1180-1184.
18. Hay RJ, Clayton YM, Goodley JM. Fungal aerobiology: How, when and where? *J of Hosp Infect* 1995; 30 (Suppl): 352-357.
19. Horvath J, Dummer S. The use of respiratory tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100: 171-177.
20. Albelda S, Talbot G, Gerson S, Miller W, Cassileth P. Role of fiberoptic bronchoscopy of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1984; 76: 1027-1034.
21. Pisani R, Wright A. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin Proc* 1992;67: 221-227.
22. Von Eiff M, Roos N, Fegeler W, et al. Hospital-Acquired *Candida* and *Aspergillus* pneumonia- diagnostic approaches and clinical findings. *J Hosp Infect* 1996; 32:17-28.
23. LaRocco M, Burgert S. Fungal Infections in the transplant recipient and laboratory methods for diagnosis. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14:143-146.
24. Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Crit Care Med* 1994;150:570-574.
25. Robinson LA, Reed EC, Galbraith TA, Alonso A, Moulton AL, Fleming WL. Pulmonary resection for invasive *Aspergillus* infections in immunocompromised patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1182-1197.
26. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care units patients. *Intensive Care Med* 1994;20:522-528.
27. Pittet D, Garbino J. Fungal infections in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care* 1995;1:369-380.