



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original breve

Factores clínicos asociados a aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes con neumopatías crónicas y aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp.

Juan José Castón^{a,*}, María José Linares^b, Antonio Rivero^c, Manuel Casal^b y Julián Torre-Cisneros^c

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^c Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de marzo de 2012

Aceptado el 5 de julio de 2012

On-line el xxx

Palabras clave:

Aspergilosis

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Asma bronquial

Fibrosis pulmonar

Factor de riesgo

Fluconazol

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Determinar variables clínicas para distinguir colonización de aspergilosis pulmonar invasiva (API) en pacientes con neumopatías crónicas y aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de cohortes donde se incluyeron pacientes con aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp. durante un período de 10 años. La API se definió mediante los criterios de Bulpa. Para determinar los factores de riesgo de API se recogieron variables clínicas y se realizó un análisis de regresión logística múltiple.

Resultados: Se incluyeron 83 pacientes con aislamiento de *Aspergillus* spp. El 68,7% (n = 57) de los pacientes presentaba enfermedad pulmonar respiratoria crónica, el 18% (n = 15) fibrosis pulmonar y el 13,3% (n = 11) asma bronquial. Veintidós pacientes (26,6%) reunieron criterios de API. El fluconazol (OR 4,49; IC 95% 1,5-13,4; p = 0,007), la insuficiencia respiratoria grave (OR 4,64; IC 95% 1,46-14,72; p = 0,009) y el tiempo de hospitalización (OR 1,05; IC 95% 1,01-1,1 p = 0,006) se asociaron con mayor riesgo de API.

Conclusiones: En los pacientes con neumopatías crónicas con aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp., el uso de fluconazol, la insuficiencia respiratoria grave y el tiempo de hospitalización se asocian con mayor riesgo de que el aislamiento se corresponda con API.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical factors associated with invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic pneumopathies and respiratory isolation of *Aspergillus* spp.

ABSTRACT

Keywords:

Aspergillosis

Chronic obstructive pulmonary disease

Bronchial asthma

Pulmonary fibrosis

Risk factor

Fluconazole

Background and objective: To determine clinical variables to distinguish invasive pulmonary aspergillosis (IPA) from colonization in patients with chronic pneumopathies with positive culture of *Aspergillus* spp. in respiratory samples.

Patients and methods: Retrospective cohort study including patients with respiratory isolations of *Aspergillus* spp. during a period of 10 years. IPA was evaluated according to the Bulpa criteria. Clinical variables were collected and a multiple logistic regression analysis was carried out.

Results: Eighty-three patients with isolation of *Aspergillus* spp. from respiratory samples were included; 68.7% (n = 57) of the patients had chronic obstructive pulmonary disease, 18% (n = 15) pulmonary fibrosis and 13.3% (n = 11) bronchial asthma. Twenty-two patients (26.6%) had IPA. The use of fluconazole (OR 4.49; CI 95% 1.5-13.4; P = .007), severe respiratory failure (OR 4.64; CI 95% 1.46-14.72; P = .009) and hospitalization time (OR 1.05; CI 95% 1.01-1.1; P = .006) were associated with IPA.

Conclusions: Prior use of fluconazole, severe respiratory failure and hospitalization time are associated with IPA in patients with chronic pneumopathies with respiratory isolation of *Aspergillus* spp.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjoco2005@yahoo.es (J.J. Castón).

Introducción

Aspergillus spp. es un hongo filamentosos responsable de manifestaciones clínicas que van desde la colonización asintomática hasta graves formas invasoras. Aunque la aspergilosis pulmonar invasiva (API) se presenta fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos¹, recientemente asistimos a un incremento de los casos de API en pacientes considerados de bajo riesgo, como los pacientes con neumopatías crónicas². En estos enfermos, el diagnóstico de API puede retrasarse debido a que el aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp. es considerado generalmente como colonización, no se encuentran validadas las técnicas de diagnóstico serológico y resulta complicado obtener muestras mediante procedimientos invasivos ante la presencia, en muchos casos, de insuficiencia respiratoria.

Por todo ello, nuestro objetivo fue determinar variables clínicas que permitan distinguir la API de la colonización en pacientes con neumopatías crónicas que presentan aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp.

Pacientes y método

Población de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo y unicéntrico, incluyendo a todos los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial (AB) o fibrosis pulmonar (FP) y aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestras respiratorias durante un período de 10 años. Los aislamientos procedieron de: esputo (válido en presencia de < 10 células epiteliales y > 25 células polimorfonucleares), lavado broncoalveolar, aspirado bronquial, aspiración con aguja fina y biopsia pulmonar. El aislamiento de la misma especie de *Aspergillus* en más de una muestra respiratoria durante un período inferior a 30 días se consideró como un único episodio de colonización o infección.

Los casos correspondientes a aspergilosis probable o probada se determinaron mediante los criterios de Bulpa et al.³. Los pacientes que no reunieron estos criterios se consideraron como colonizados.

Para la inclusión de los pacientes en cada grupo de patología pulmonar (EPOC, AB o FP) se requirió la presencia de cada diagnóstico en al menos 2 consultas ambulatorias o en un ingreso hospitalario.

Factores de riesgo de aspergilosis pulmonar invasiva

Las variables analizadas como posibles factores de riesgo de API fueron: a) días de hospitalización previos al aislamiento de

Aspergillus spp.; b) insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica durante más de 3 días en la semana anterior o posterior al aislamiento de *Aspergillus* spp.; c) empleo de esteroides sistémicos en dosis igual > 30 mg/día de prednisona (o dosis equivalente) en el mes previo al aislamiento; d) empleo de tratamiento antibiótico durante más de 7 días en el mes previo al aislamiento; e) uso de antifúngicos (nistatina 500.000 UI/día o fluconazol 100/400 mg/día) durante más de 7 días en el mes previo al aislamiento; f) colonización o infección por *Candida* spp.; g) infección bacteriana durante la semana previa al aislamiento, y h) aislamiento nosocomial.

Análisis estadístico

Se compararon los pacientes colonizados frente a aquellos con infección probable o probada. Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media $\pm$ desviación típica con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba t de Student tras verificar que las variables seguían una distribución normal. Se compararon las variables cualitativas mediante el test de la ji al cuadrado o el test exacto de Fisher. El grado de asociación se estimó mediante la *odds ratio* (OR) y el IC 95%. El análisis estadístico se realizó mediante el *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS) para Windows (versión 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Descripción de los aislamientos y población

Se incluyeron 83 pacientes con aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp. En 22 de ellos (26,6%) se reunieron criterios de API, considerándose el resto como colonizados. La incidencia de API en el grupo de estudio fue de 1,3 casos por cada 1.000 pacientes/año. Cinco de los 22 pacientes (22%) con API reunieron criterios de aspergilosis probada (tabla 1). El mayor número de aislamientos (n = 66; 79,5%) coincidió con la realización de obras de renovación del hospital. En 59 pacientes (71%) los aislamientos procedieron de esputo, en 20 (24,1%) de broncoaspirado y en 4 (4,9%) de biopsia pulmonar. *Aspergillus fumigatus* se aisló en 67 de los 83 pacientes (80,7%), seguido por *A. niger* (n = 10; 12%), *A. terreus* (n = 3; 3,6%) y *A. flavus* (n = 3; 3,6%). Un total de 57 (68,7%) pacientes presentaban diagnóstico de EPOC, 15 (18%) de FP y 11 (13,3%) de AB. Los aislamientos que correspondieron a API fueron más frecuentes en pacientes con mayor tiempo de hospitalización (26,6 frente a 17,6 días; p = 0,01), con insuficiencia respiratoria grave (59,1 frente a

Tabla 1
Distribución de las variables entre los pacientes con colonización y aspergilosis pulmonar

Variables	Colonización		Aspergilosis pulmonar invasiva		p
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Edad, años	62,2 (15,3)		62,8 (12,9)		
Días de hospitalización	17,6 (14,1)		26,6 (13,1)		0,01
Insuficiencia respiratoria	12	19,7	13	59,1	0,001
Esteroides	49	80,3	21	95,5	
Tratamiento antibiótico	55	90,2	22	100	
Fluconazol	14	23	15	68,2	0,001
Nistatina	32	52,5	8	36,4	
<i>Candida</i> spp.	25	41	8	36,4	
Infección bacteriana	29	47,5	32	52,5	
Infección nosocomial	53	86,9	22	100	
Mortalidad ^a	3	5	20	90	0,001
Total	61	64	22	36	

Test ji al cuadrado para tablas de contingencia 2 $\times$ 2 o test exacto de Fisher.

La edad y los días de hospitalización se expresan como media y desviación típica.

^a Mortalidad global a los 30 días de la detección del aislamiento de *Aspergillus* spp.

Tabla 2Factores de riesgo de aspergilosis invasiva en pacientes con neumopatías crónicas y aislamiento de *Aspergillus* spp. en muestras respiratorias

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Días de hospitalización	1,04 (1,01-1,2)	0,02	1,05 (1,01-1,1)	0,006
Insuficiencia respiratoria	5,9 (2,1-17,1)	0,001	4,64 (1,4-14,7)	0,009
Esteroides	5,1 (0,6-42)	0,13		
Tratamiento antibiótico	83,6 (1,5-94)	0,99		
Fluconazol	7,1 (2,5-21,1)	0,001	4,5 (1,5-13,4)	0,007
Nistatina	0,51 (0,2-1,4)	0,19		
<i>Candida</i> spp.	0,8 (0,3-2,2)	0,70		
Infección bacteriana	1,1 (0,61-1,7)	0,94		
Infección nosocomial	6,7 (0-9,3)	0,1		

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

19,7%; $p < 0,01$) y con empleo de fluconazol (68,2 frente a 23%; $p < 0,001$). Los aislamientos de *Aspergillus* spp. se acompañaron de infección por *Candida* spp. (muguet, esofagitis o candidemia) en 33 (40%) pacientes, de los cuales 29 (48%) recibieron fluconazol, y el resto nistatina en monoterapia o combinada con fluconazol.

Factores de riesgo de aspergilosis pulmonar invasiva

Se realizó un análisis univariante con las variables incluidas en el estudio y posteriormente un análisis multivariante (tabla 2). El empleo previo de fluconazol (OR 4,49; IC 95%, 1,5-13,4; $p = 0,007$), la insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica (OR 4,64; IC 95% 1,46-14,72; $p = 0,009$) y los días de hospitalización (OR 1,05; IC 95% 1,01-1,1; $p = 0,006$) se asociaron con mayor riesgo de API.

Discusión

Actualmente, el significado clínico de los aislamientos respiratorios de *Aspergillus* spp. en pacientes con neumopatías crónicas no es bien conocido. En nuestro estudio, el empleo previo de fluconazol, la presencia de insuficiencia respiratoria grave y el tiempo de hospitalización fueron predictores independientes de API.

En nuestra serie, el fluconazol fue empleado frecuentemente de forma previa a la detección de *Aspergillus* spp., siendo su uso significativamente más habitual en los pacientes que cumplieron criterios de API. La alta frecuencia de empleo de fluconazol puede deberse a la presencia de infecciones concomitantes por *Candida* spp. en casi la mitad de los pacientes como consecuencia, probablemente, del empleo de antibióticos y esteroides sistémicos. El fluconazol no presenta actividad frente a *Aspergillus* spp. y, de hecho, su empleo profiláctico en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos se asoció a un incremento en las infecciones por este hongo⁴. Nuestros resultados no indican que fluconazol sea un factor etiológico de riesgo de API. En nuestro caso, parece razonable considerar que la administración de fluconazol reduce la colonización por *Candida* spp., favoreciendo la proliferación de *Aspergillus* spp.

La insuficiencia respiratoria grave con necesidad de ventilación mecánica es frecuente en pacientes con neumopatías crónicas y API^{5,6}. En nuestro estudio, el 30% de los pacientes presentó esta complicación. La ventilación mecánica y la intubación orotraqueal producen una agresión a la mucosa bronquial y al parénquima pulmonar, reduciendo el aclaramiento mucociliar y favoreciendo la invasión respiratoria por *Aspergillus* spp. Debido al diseño del estudio, la presencia de insuficiencia respiratoria grave en presencia de un aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp. podría interpretarse como una consecuencia más que como un factor predictor de API. Sin embargo, este resultado pone de manifiesto

que la presencia de insuficiencia respiratoria grave en estos pacientes, junto con el aislamiento de *Aspergillus* spp., podría indicar la posibilidad de API en lugar de colonización.

Nuestros resultados muestran cómo el tiempo de hospitalización se asocia con mayor riesgo de API. Ello resulta importante debido a que estos pacientes requieren hospitalizaciones frecuentes, y a menudo prolongadas. El desarrollo de API en pacientes hospitalizados se ha asociado con las obras de renovación de los hospitales⁷. De hecho, en nuestro hospital se llevó a cabo un importante proceso de reforma durante el período de estudio.

Aunque el tratamiento esteroideo se ha asociado con API en pacientes con EPOC⁸, en nuestra serie el empleo de esteroides no se asoció con mayor riesgo de API, probablemente como consecuencia de la alta frecuencia de administración de esteroides tanto en los pacientes con API como en los colonizados.

Al igual que en los estudios previos, en nuestra serie los episodios de API se asociaron con una alta mortalidad^{6,9}. Ello resalta la importancia de determinar variables clínicas que permitan interpretar el significado clínico del aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp. en estos pacientes.

En nuestro estudio incluimos como muestra válida el cultivo de esputo, a pesar de su limitado valor predictivo positivo¹⁰. Sin embargo, el aislamiento de *Aspergillus* spp. en esputo no debería considerarse sistemáticamente como colonización, especialmente en pacientes en tratamiento esteroideo con infiltrados pulmonares que no responden a antibióticos. Además, este procedimiento constituye el único posible cuando la situación clínica no permite la realización de broncoscopia. Por ello, la realización de futuros estudios para determinar el valor de los marcadores serológicos como el galactomanano en esta población podría resultar de gran utilidad.

Nuestro trabajo presenta las limitaciones inherentes a los estudios de cohorte retrospectiva, donde los resultados dependen de la calidad de los datos recogidos previamente. De la misma forma, el reducido tamaño muestral constituye una limitación importante de nuestro estudio, aunque la escasa frecuencia de API dificulta la obtención de muestras mayores. Por otro lado, nuestros resultados deben interpretarse con cautela debido a que podrían no ser aplicables a centros con diferente tratamiento de los pacientes con neumopatías crónicas.

En conclusión, en los pacientes con EPOC, AB o FP con aislamiento respiratorio de *Aspergillus* spp., el empleo de fluconazol, la insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica y el tiempo de hospitalización se asocian con mayor riesgo de que este aislamiento se corresponda más frecuentemente con API que con colonización respiratoria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido apoyado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III-Red Española para la Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Bibliografía

1. Motlló C, Ferrà C, López L, Morgades M, Batlle M, Ribera JM. Tratamiento de rescate con infliximab de la enfermedad injerto contra el huésped resistente a corticoides. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:115–8.
2. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo F, Peláez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:870–7.
3. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;30:782–800.
4. Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, Sale GE, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:246–54.
5. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care*. 2005;9:R191–9.
6. Xu H, Li L, Huang WJ, Wang LX, Li WF, Yuan WF. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case control study from China. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:403–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03503.x>.
7. Castón JJ, Linares MJ, Gallego C, Rivero A, Font P, Solís F, et al. Risk factors for pulmonary *Aspergillus terreus* infection in patients with positive culture for filamentous fungi. *Chest*. 2007;131:230–6.
8. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus* spp.: implications for pathogenesis. *Microbiology*. 1994;140(Pt 9):2475–9.
9. Muquim A, Dial S, Menzies D. Invasive aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Can Respir J*. 2005;12:199–204.
10. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt D, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10:R31, <http://dx.doi.org/10.1186/cc4823>.