

Aspergilosis pulmonar. Papel de los corticoides como factor de riesgo asociado en el bronquítico crónico

J. M. Garcés Jarque, R. Terradas Robledo, F. Álvarez-Lerma, S. Grau Cerrato, M. Salvadó Costa y J. M. Torres-Rodríguez^a

Comisión de Infecciones. Hospital del Mar. Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria (IMAS).

^aInstituto Municipal de Investigación Médica (IMIM). Barcelona

Fundamentos. Descripción de una situación de aumento del número de cultivos de secreciones bronquiales positivos para *Aspergillus fumigatus* y análisis de los factores de riesgo asociados en la aspergilosis invasora.

Métodos. Entre enero de 1999 y febrero de 2000 se efectuó un estudio prospectivo de los enfermos con cultivo de secreciones bronquiales positivo para *A. fumigatus*. Variables estudiadas: edad, sexo, diagnóstico principal, tipo de muestra cultivada, interpretación clínica (colonización/infección), probable adquisición (extrahospitalaria/ intrahospitalaria), situación al alta y factores de riesgo de infección oportunista. Se compararon los resultados entre los pacientes colonizados e infectados.

Resultados. Se detectan 52 enfermos con cultivos de secreciones bronquiales positivos a *A. fumigatus*, 43 (82,6%) colonizados y 9 (17,3%) infectados. Muestras cultivadas de esputo en 30 ocasiones (57,6%) y broncoaspirado en 22 (42,3%). Edad media: 70 años (31-84). Sexo: 40 varones (76,9%). Probable adquisición: intrahospitalaria en 18 casos (34,6%), extrahospitalaria en tres (5,7%) y en 31 (59,6%) desconocida. Mortalidad: 15 pacientes colonizados (34,8%) y 8 infectados (88,8%). Factores de riesgo con significación estadística para presentar una infección por *A. fumigatus*: diagnóstico de broncopatía crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) ($p=0,007$) y el tratamiento con prednisona en dosis superiores a 60 mg/día ($p=0,0005$).

Conclusiones. Los enfermos con cultivo de secreciones bronquiales positivas a *A. fumigatus* con EPOC y tratamiento con prednisona en dosis superiores a 60 mg/día deben considerarse con un riesgo mayor de sufrir una infección por este patógeno. Un uso más restringido y adecuado de los corticoides en estos pacientes, y un diagnóstico y tratamiento precoces ante la sospecha de infección por *A. fumigatus* en pacientes con EPOC, podría suponer una disminución de la morbimortalidad.

PALABRAS CLAVE: *Aspergillus fumigatus*, corticoides, prednisona, factores de riesgo, colonización, infección, bronquitis crónica.

Garcés Jarque JM, Terradas Robledo R, Álvarez-Lerma F, Grau Cerrato S, Salvadó Costa M, Torres-Rodríguez JM. Aspergilosis pulmonar. Papel de los corticoides como factor de riesgo asociado en el bronquítico crónico. Rev Clin Esp 2003; 203(10):472-4.

Lung aspergillosis. Role of the corticoids as associated risk factor in the patient with chronic bronchitis

Bases. Description of a situation of incidence increase of bronchial secretions with positive cultures for *Aspergillus fumigatus*, and analysis of the related risk factors in the invasive aspergillosis.

Methods. Between January 1999 and February 2000, a prospective study of the patients was conducted with culture of bronchial secretions and with positive result for *A. fumigatus*. Variables studied: age, sex, primary diagnosis, type of cultivated sample, clinical interpretation (colonization/infection), probable source (communitary/nosocomial), situation of the patient after discharge, and risk factors for opportunistic infection. The results were compared among the colonized and infected patients.

Results. Fifty-two patients showed positive cultures of bronchial secretions to *A. fumigatus*, 43 (82.6%) colonized and 9 (17.3%) infected. Cultivated sputum sample on 30 occasions (57.6%) and bronchial aspiration in 22 (42.3%). Median age: 70 years (31-84). Sex: 40 men (76.9%). Probable source of infection/colonization: nosocomial in 18 cases (34.6%), community in 3 (5.7%) and unknown in 31 (59.6%). Mortality: 15 patient colonized (34.8%) and 8 infected (88.8%). Risk factors with statistical significance for invasive infection by *A. fumigatus*: diagnosis of chronic bronchopathy (COPD) ($p=0,007$) and treatment with prednisone in dose higher than 60 mg/day ($p=0.0005$).

Conclusions. The patients with positive culture of bronchial secretions to *A. fumigatus* with COPD and treatment with prednisone in dose higher than 60 mg/day should be considered with a greater risk for infection by this pathogen. A more restricted use and adequate of the corticoids in these patients, and an early diagnosis and treatment in light of the suspicion of infection by *A. fumigatus* in patients with COPD, it could imply a reduction of morbidity and mortality.

KEY WORDS: *Aspergillus fumigatus*, corticoids, prednisone, risk factors, colonization, infection, chronic bronchitis.

Correspondencia: J. M. Garcés.
Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas.
Comisión de Infecciones del IMAS.
Hospital del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29.
08003 Barcelona.
Correo electrónico: JGarcés@imas.imim.es
Apartado para su publicación el 30 de mayo de 2002.

Introducción

El género *Aspergillus* se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, pudiendo provocar distintas enfermedades en función del grado de inmunocompetencia. Las especies patógenas de este hongo cre-

cen fácil y rápidamente en los medios de cultivo rutinarios empleados para bacterias y para hongos¹. Los factores de riesgo clásicos para presentar una aspergilosis invasora los presentan principalmente los enfermos trasplantados, los afectos de leucemias, linfomas, neutropenias, sida y, en general, todos aquellos diagnosticados de enfermedades que precisan tratamiento inmunosupresor². Sin embargo, existen además pacientes con bajo o ningún riesgo aparente de infección oportunista que pueden presentar aspergilosis pulmonar invasora³⁻⁶, y aunque los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tratados con corticoides se han relacionado con infecciones por *Aspergillus*, no se ha descrito claramente a partir de qué dosis están predispuestos a presentar esta infección en la forma invasora¹⁻¹⁶.

El hecho de haber evidenciado en nuestro hospital una situación de considerable aumento en el número de cultivos de secreciones bronquiales positivos para *Aspergillus fumigatus*, y tras haber diagnosticado con certeza los primeros casos de infección pulmonar invasora en enfermos sin aparentemente ninguno de los factores de riesgo considerados clásicamente para esta infección oportunista, motivó el diseño de un estudio prospectivo de todos aquellos pacientes en los que se cultivara *A. fumigatus* en muestras procedentes de vías respiratorias con la intención de conocer las características diferenciales entre los colonizados y los infectados.

Pacientes y método

El estudio se efectuó en un hospital universitario de 450 camas. Entre los meses de enero de 1999 y febrero de 2000 se realizó un estudio prospectivo de los pacientes con cultivo de secreciones bronquiales positivo a *A. fumigatus*.

Se recogieron los datos demográficos de los pacientes, el diagnóstico principal, la ubicación en el hospital, el tipo de muestra cultivada, la interpretación clínica (si se trataba de una colonización o infección), considerando el caso clínico como infección definida cuando con clínica y radiología compatibles se demostró la afectación tisular invasora por estudio histológico (biopsia o necropsia), la adquisición (extrahospitalaria, intrahospitalaria) se documentó como probablemente intrahospitalaria cuando se dispuso de un cultivo previo de secreciones bronquiales negativo durante el mismo ingreso para *A. fumigatus*. Consideramos que el origen era desconocido o indeterminado cuando no de disponía de un cultivo previo de secreciones bronquiales negativo para *A. fumigatus*. Además se describe la situación al alta y los factores de riesgo de infección oportunista.

Adicionalmente se calculó la dosis media diaria de prednisona para aquellos pacientes que recibieron tratamiento con corticoides. Finalmente se compararon los resultados de los pacientes colonizados e infectados. Para el estudio de las variables cuantitativas se aplicó la «t» de Student, aceptándose unas diferencias con un valor para la $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyó un total de 52 enfermos con cultivos de secreciones bronquiales, esputo o broncoaspirado (BAS) positivos a *A. fumigatus*. Se observaron dos meses de máxima incidencia, 20 casos en enero de 1999 y 11 en enero de 2000.

En cuanto a la definición de caso, 43 (82,6%) se consideraron colonizaciones y 9 (17,3%) infecciones, cuyo diagnóstico fue de certeza en todos los casos (7 necropsias y dos biopsias pulmonares).

La primera muestra cultivada fue esputo en 30 casos (57,6) y BAS en 22 (42,3%).

La edad media global fue de 70,3 años (31-84), la del grupo de colonizados de 70,4 (31-84) y en los infectados de 71 años (63-79).

En cuanto al sexo, 33 (76,7%) de los colonizados y 7 (77,7%) de los infectados fueron varones, sin que las diferencias tuvieran significación estadística. La adquisición fue probablemente intrahospitalaria en 14 (32,5%) del grupo de colonizados (32,5%) y en 4 (44,4%) de los infectados, sin diferencias estadísticamente significativas.

Fallecieron 8 (88,8%) de los 9 enfermos infectados, siendo atribuida en todos los casos la muerte directamente relacionada con la infección fúngica y 15 (34,8%) de los 43 colonizados, observándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,003$). Se dispuso de necropsia en tres de los fallecidos considerados colonizados, descartándose la aspergilosis invasora y en el resto de casos los clínicos definieron otras causas mediatas e inmediatas responsables del fallecimiento.

En la **tabla 1** se describen los factores riesgo de enfermedad invasora por *A. fumigatus* y se compara entre pacientes colonizados e infectados. Las únicas diferencias significativas observadas entre ambos grupos en nuestra serie de enfermos fue el hecho de ser tratados con corticoides ($p = 0,0452$) y el de presentar EPOC, siendo más frecuentes dichas diferencias en el grupo de infectados ($p = 0,007$).

La dosis media diaria de prednisona empleada fue de 39 mg/día en el grupo de colonizados (rango: 10-120 mg) y de 115 mg/día en el de infectados (rango: 60-180 mg). La diferencia de dosis entre ambos grupos resultó estadísticamente significativa ($p < 0,0005$). Al analizar la utilización de corticoides de los 52 pacientes, 38 de ellos los recibían en el momento del aislamiento (tabla 1). Seleccionando un punto de corte en

TABLA 1
Factores de riesgo de enfermedad invasora por *A. fumigatus* (un enfermo puede tener más de un criterio). Comparación entre colonizados e infectados

	Colonizados	%	Infectados	%	Total	%
Leucemia	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Linfoma	1	2,3	0	0,0	1	1,9
Otras neoplasias	2	4,6	0	0,0	2	3,8
Quimioterapia	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Corticoides*	29	67,4	9	100,0	38	73,0
Ciclosporina	1	2,3	0	0,0	1	1,9
Trasplante	1	2,3	0	0,0	1	1,9
Granulopenia	1	2,3	0	0,0	1	1,0
EPOC*	13	30,2	7	77,7	20	38,4
VIH	1	2,3	0	0,0	1	1,9

Corticoides: $p = 0,0452$; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; $p = 0,007$. *Se consideran diferencias significativas los valores de $p < 0,05$.

la dosis de 60 mg/día, de los 18 enfermos que recibieron una dosis inferior se infectó uno sólo (5,6%), sin embargo, en los 20 en que se emplearon más de 60 mg/día presentaron infección 8 (40%). La diferencia resulta significativa con una $p = 0,021$ y con un riesgo relativo no ajustado de 7,14.

Discusión

Por definición, las infecciones sistémicas producidas por *A. fumigatus* deben considerarse entre las de mayor gravedad. El porcentaje de mortalidad de los enfermos afectados de aspergilosis invasora en nuestra serie ha sido del 88,8%. En una revisión reciente realizada en España, la tasa de mortalidad se situó en el 58%, alcanzando porcentajes superiores en pacientes con trasplante de médula ósea (86,7%) y en aquellos con afectación del sistema nervioso central (SNC) o aspergilosis diseminada (88,1%)⁸.

Ninguno de los enfermos infectados en nuestra serie presentaba los factores de riesgo clásicos de infección invasora por *A. fumigatus* (granulocitopenia, linfopenia, linfoma, leucemia o trasplante reciente)⁶⁻¹⁰, lo cual está en consonancia con las características intrínsecas de nuestro hospital.

Al comparar la mayoría de variables estudiadas, no hay diferencias significativas entre colonizados (43 casos) e infectados (9 casos), excepto en la mortalidad, estar diagnosticado de EPOC y por último en el uso y la dosificación de prednisona. En series procedentes de nuestro país se han descrito algunos casos de enfermos con aspergilosis invasora que presentaban únicamente como enfermedad de base la EPOC o fibrosis pulmonar idiopática, que exigía en ambos casos la utilización de corticoides para su control, sin que coexistieran neutropenia ni otras condiciones inmunodepresoras⁹.

A diferencia de lo característico en los pacientes con mayor grado de inmunodepresión, como son los trasplantados de médula ósea en los que el cuadro clínico de la aspergilosis invasora es agudo^{10,11}, en nuestros 9 enfermos la cronología clínica fue lenta, la evolución clínica tórpida, y sus características, al no pertenecer a grupos reconocidos de mayor riesgo de infección oportunista, provocó un grado bajo de sospecha diagnóstica, con el consiguiente retraso en el inicio del tratamiento antifúngico. Todo ello, junto a los propios factores intrínsecos a esta grave infección, justificarían la elevada mortalidad de los pacientes infectados en nuestra serie.

La incidencia de estas formas subagudas de aspergilosis invasora es menor que la de las formas agudas y las condiciones predisponentes incluyen el sida¹²,

el alcoholismo¹³ y los pacientes con EPOC tratados con corticoides¹⁴⁻¹⁸.

Según nuestra experiencia, además de los enfermos clásicamente considerados de alto riesgo de adquirir infecciones oportunistas, han de incluirse a los broncopatas crónicos en tratamiento con prednisona a dosis superiores a 60 mg/día, y en caso de utilizar otro tipo de corticoide, su equivalente. Un uso más selectivo de éstos fármacos (adecuación de las dosis y de la duración del tratamiento), y un mayor grado de sospecha de infección por *A. fumigatus* al disponer de un cultivo de secreciones bronquiales positivo a este patógeno potencial podría suponer un diagnóstico y tratamiento específico precoz^{19,20} y por tanto una disminución de la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Denning DW. *Aspergillus* Species. En: Mandell, Douglas, Bennett's, editores. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 2000; p. 2674-8.
2. Denning DW. Invasive aspergilosis. Clin Infect Dis 1998;26:781-805.
3. Karam GH, Griffin FM Jr. Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised, nonneutropenic hosts. Rev Infect Dis 1986;8:357-63.
4. Karim M, Alam M, Shah AA, Ahmed R, Sheikh H. Chronic invasive aspergillosis in apparently immunocompetent hosts. Clin Infect Dis 1997;24:723-33.
5. Hovenden JL, Nicklanson F, Barnes RA. Invasive pulmonary aspergillosis in non immunocompromised patients. Br Med J 1991;302:583-4.
6. Voseger M, Wanders A, Haas A, Ruckdeschel G. A four-year review of fatal Aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:42-5.
7. Buendía B, López-Brea M. ¿Qué debemos saber sobre *Aspergillus*? Enf Infecc Microbiol Clin 2001;19:93-8.
8. Lin SJ, Scharanz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. Clin Infect Dis 2001;32:358-66.
9. Rivero Marcotegui M, Torroba Álvarez L, Urbiola Mascilla E, Pérez García C, Mateos Rodríguez MC. Aspergilosis invasora: estudio de 20 casos. Rev Clin Esp 2000;200:15-20.
10. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis: the spectrum of the disease in 98 patients. Medicine (Baltimore) 1970;49:147-73.
11. Wald A, Leisenring W, van Burik J, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis 1997;175:1459-66.
12. Khoo S, Denning DW. Aspergillus infection in the acquired immune deficiency syndrome. Clin Infect Dis 1994;19:S541-8.
13. Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1993;95:177-87.
14. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis. Review of 2121 cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147-201.
15. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. Medicine (Baltimore) 1982;61:109-24.
16. Latgé J-P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999;12:310-50.
17. Bulp PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, González MR, Egrad PA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? Intensive Care Med 2001;27:59-67.
18. Klein NC, Chi Hiong-U Go, Cunha BA. Infections associated with steroid use. Infect Dis Clin North Am 2001;15:1-10.
19. Pahissa Berga A. Criterios diagnósticos y actitudes terapéuticas en las fungemias. Rev Clin Esp 2001;201:234-7.
20. Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. Clin Infect Dis 1998;26:1473-5.

