

Humberto Díaz Ponce*,
 Rosa Montes Díaz*,
 Fortino Solórzano Santos*,
 Herminia Benítez Aranda**,
 Enrique López Aguilar***,
 Alejandra Ruiz Rodríguez****,
 Teresita de Jesús Guillén Cadena*****.

Upper respiratory tract *Aspergillus* colonization in pediatric patients with cancer

Colonización respiratoria por *aspergillus* en pacientes pediátricos con cáncer

Fecha de aceptación: septiembre 2009

Resumen

Se realizó un estudio prospectivo para conocer la prevalencia de colonización respiratoria por *Aspergillus* en 68 pacientes pediátricos con cáncer, ingresados al antiguo Hospital Anexo de Pediatría y 32 ingresados al nuevo Hospital de Pediatría "Siglo XXI"; se les tomaron muestras nasales cultivadas en medio de Sabouraud. El porcentaje global de aislamiento de *Aspergillus* fue de 7%, con predominio de *Aspergillus niger*; se documentó un mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en los pacientes leucémicos atendidos en el Hospital Anexo de Pediatría y en aquellos con tratamiento de quimioterapia y antibióticos, sin diferencia estadísticamente significativa; la única asociación importante fue el tiempo de evolución del padecimiento subyacente ($p = 0.043$).

Palabras clave: *Aspergillus, inmunocomprometidos, colonización nasofaringea*

Abstract

In order to know the prevalence of *Aspergillus* colonization of the upper tract airways in cancer patients a prospective study was performed. One hundred patients hospitalized at the Hospital Anexo de Pediatría ($N = 68$) and at the Hospital de Pediatría ($N = 32$) from the Centro Médico "Siglo XXI" were included. One sample from the nose of each patient was taken and cultured on Sabouraud slants. Prevalence of *Aspergillus* colonization was 7%; *Aspergillus niger* was the species most commonly isolated.

Increased risk of colonization was noted for leukemic patients hospitalized at the Hospital Anexo, and those under chemotherapy and antibiotic treatment, but without statistical significant difference; time of evolution of underlying diseases resulted as a risk statistically significant (Kruskal-Wallis, $p = 0.043$).

Keywords: *Aspergillus, immunocompromised patient, nasopharyngeal colonization*

Antecedentes

Los hongos del género *Aspergillus* comprenden 200 especies, de las cuales 20 se han reportado como patógenas en humanos. *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* son los agentes que con mayor frecuencia ocasionan la enfermedad. Otras especies comúnmente aisladas y asociadas a patología en humanos son *Aspergillus sydowii*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. versicolor*, *A. amstelodami*,

A. orizae, *A. restrictus*, *A. candidum* y *A. nidulans*.^{1,2}

Todas las especies se encuentran en el medio ambiente: no existe un área geográfica específica o condiciones ambientales propias para cada una. Estos hongos se reproducen de manera asexual por medio de conidias (esporas), a partir de las cuales se desarrollan nuevas colonias.³ Las conidias miden en promedio de 2.5 a 3 μm , y la concentración

*Departamento de Infectología,

**Departamento de Hematología,

***Departamento de Oncología,

****Laboratorio Clínico, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS,

*****Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Poli-

técnico Nacional

Correspondencia:

Dr. Humberto Díaz Ponce

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, C.P. 06720, México, D.F. E-mail: humberto.diaz2@pfizer.com

calculada a la cual se encuentran suspendidas en el aire varía de 6 a 14 por pie cúbico; en un estudio se observó que la mayor concentración de conidias en el ambiente fue en sitios sujetos a construcción (5.9 conidias/m³), en comparación con otros del mismo hospital (1.3 conidias/m³).^{4,5}

El espectro clínico de las entidades nosológicas que ocasiona *Aspergillus* sp. es amplio: desde formas localizadas hasta sistémicas. *Aspergillus* sp. llega a las vías respiratorias del hospedero por ruta aérea, con la capacidad de colonizar, infectar o producir enfermedad.^{1,2} La colonización de las vías respiratorias es la primera etapa en la patogénesis de la aspergilosis pulmonar invasiva.⁶

Como grupo de enfermedades, es más frecuente en personas con factores de riesgo, sobre todo en pacientes con cáncer y en los sujetos a trasplante.^{6,7} Se ha reportado que por medio de cultivos nasales es posible identificar a los pacientes con mayor riesgo de enfermedad invasiva pulmonar o sistémica.⁸ El consenso general es que el aislamiento de *Aspergillus* sp. de las vías respiratorias no guarda valor diagnóstico para la enfermedad, pues es un agente que por su ubicuidad y permanencia en el aire ambiente se relaciona más con la simple colonización.^{1,2}

El cultivo de muestras nasales es el protocolo común para el estudio de colonización por *Aspergillus* en pacientes inmunocomprometidos.⁶ Dos estudios en grupos de alto riesgo de aspergilosis, reportan frecuencias de aislamiento de *Aspergillus* sp. de 8.5% y 6.9%, respectivamente.^{9,10}

En este estudio se determinó la frecuencia de colonización respiratoria por *Aspergillus* en pacientes pediátricos con cáncer.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo, en el que se incluyó a 100 pacientes con diagnóstico de cáncer. En las primeras 48 horas de estancia hospitalaria se obtuvo la muestra con un hisopo humedecido en solución salina, ambos estériles; para cada caso, el hisopo se introdujo a la altura del antró nasal, se rotó con suavidad y se retiró, después de lo cual se le transportó de inmediato en un tubo con solución salina estéril. La siembra se realizó en medio de Sabouraud, y por cada lote de muestras se incluyó como control, un tubo con medio de cultivo inoculado, con solución salina estéril. Los cultivos se incubaron a temperatura ambiente durante cuatro semanas, después de las cuales se consideró negativos aquellos que no presentaron crecimiento de colonias de hongos filamentosos. En los cultivos positivos que mostraban colonias cuya morfología macroscópica sugiriese hongos filamentosos se identificó el género y especie conforme a la evaluación de características macroscópicas de las colonias y microscópicas de los órganos reproductivos; esto último se efectuó después de procurar el crecimiento de cada cepa mediante la técnica de microcultivo.

Como pruebas estadísticas en las variables categóricas se utilizó la razón de tasas de prevalencia (RTP) con intervalos de confianza de 95%, así como la prueba de chi cuadrada (χ^2). En las variables continuas se utilizó la prueba de T de Student y Kruskal-Wallis.

Resultados

Durante 12 meses se incluyó a 100 pacientes con diagnóstico establecido de cáncer de los servicios de Oncología y Hematología: 68 pacientes del Hospital Anexo de Pediatría y 32 del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI". En cuanto a variables universales, el estudio incluyó a 65 hombres y 35 mujeres, con edades comprendidas entre 3 meses y 17 años (promedio de 8.6). Asimismo, 47 pacientes tenían diagnóstico de leucemia; 15, tumores del sistema nervioso central; 10, linfoma; nueve, tumores óseos; tres, tumores gonadales; y 16, otro tipo de tumores (cuadro 1). El tiempo de evolución de la patología subyacente fue de un mes a 69 (promedio de 9.2). En el momento de la muestra, 50 pacientes recibían quimioterapia, y 30, algún tipo de antimicrobiano (cuadro 2).

Cuadro 1

Pacientes estudiados	
Padecimiento	Cantidad
Leucemia	47
Tumores SNC	15
Linfoma	10
Tumores óseos	9
Tumores gonadales	3
Otros	16
Total	100

Cuadro 2
Comportamiento de las variables en la población estudiada

Variable Tipo de cáncer	Población general	Población colonizada
Neoplasia hematológica	47	4
Neoplasia sólida	53	3
Quimioterapia	50	2
Terapia con antibióticos	30	3
Hospital Anexo de Pediatría	68	5
Hospital de Pediatría	32	2
Tiempo de evolución del cáncer (promedio de meses)	9.2	15.7

En 93 casos, el cultivo resultó negativo para *Aspergillus*, de la misma forma que los cultivos de control; en 7 casos, los cultivos resultaron positivos (cuadro 3). Las diferentes especies aisladas correspondieron a *Aspergillus niger* en tres casos, y *Aspergillus niger* y *terreus*, *Aspergillus flavus*,

Aspergillus versicolor y *Aspergillus* sp. en un caso cada uno (cuadro 4). De las variables identificadas en cada paciente con cultivo positivo, la patología subyacente correspondiente fue leucemia en cuatro pacientes, linfoma en uno, glioma del puente en uno, y carcinoma testicular en uno (cuadro 5); la edad comprendida fue de 4 a 14 años (promedio de 8.2); resultaron cinco pacientes femeninos y dos masculinos; la evolución del padecimiento de uno a 30 meses (promedio de 15.7) (cuadro 2); dos pacientes recibían quimioterapia, y otros tres, algún tipo de antimicrobiano. Los aislamientos positivos de los pacientes del Hospital Anexo de Pediatría representaron 7.3%, y el Hospital de Pediatría, 6.5%.

Cuadro 3
Características de las muestras

Característica	Cantidad
Desarrollo negativo	93
Desarrollo positivo	7
Total	100

Cuadro 4
Especies aisladas de *Aspergillus*

Especie	Cantidad
<i>A. niger</i>	3
<i>A. flavus</i>	1
<i>A. terreus</i>	1
<i>A. versicolor</i>	1
<i>A. sp.</i>	1
Total	7

Cuadro 5
Padecimiento en el grupo con aislamiento positivo

Padecimiento	Cantidad
Leucemia	4
Linfoma	1
Glioma del puente	1
Cáncer testicular	1
Total	7

En los pacientes con leucemia, la RTP, fue de 1.50; es decir, un riesgo 50% mayor de colonización por *Aspergillus* en relación con quienes padecían otro tipo de cáncer. Sin embargo, con la prueba de χ^2 no se demostró una asociación estadísticamente significativa. Al evaluar como riesgo la administración de quimioterapia no se documentó en esos pacientes un mayor RTP para colonización por *Aspergillus*. En cuanto a los antimicrobianos, se identificó 75% de mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en quienes

se encontraban recibiendo ese tratamiento, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se registró 18% mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en los pacientes del Hospital Anexo de Pediatría que en los del hospital nuevo (cuadro 6). La media de edad en el grupo colonizado por *Aspergillus* fue de 100 meses, y en el grupo no colonizado, de 92.43 meses, con una prueba de T de Student no significativa. Por último, al establecer la diferencia en el tiempo de evolución del padecimiento subyacente, se observó que la mediana del grupo colonizado por *Aspergillus* fue de 14 meses, y de dos meses para el grupo sin colonización, con una relación estadísticamente significativa de $P = 0.043$ mediante la prueba de Kruskal-Wallis (cuadro 7).

Cuadro 6
Comportamiento estadístico de las variables categóricas

Variables	RTP	IC	χ^2
Tipo de cáncer (leucemia respecto de otra neoplasia)	1.50	(0.35 - 6.37)	NS
Quimioterapia (sí respecto de no)	0.40	(0.08 - 1.97)	NS
Terapia con antibióticos (sí respecto de no)	1.75	(0.42 - 7.35)	NS
Hospital de origen (Hospital Anexo de Pediatría respecto del Hospital de Pediatría)	1.18	(0.24 - 5.74)	NS

RTP= Razón de tasas de prevalencia

IC= Intervalo de confianza

χ^2 = Prueba chi cuadrada

Cuadro 7
Comportamiento estadístico de las variables continuas

Variable media Desviación estándar T de Student
Edad (promedio de meses) (colonización+) 100 51.21 NS (colonización-) 92.4 53.29
Variable Mediana Kruskal-Wallis
Evolución de la neoplasia (promedio de meses) (colonización+) 14 P = 0.043 (colonización-) 2

Discusión

Respecto a la frecuencia de colonización por *Aspergillus* en el tracto respiratorio de pacientes pediátricos con cáncer, se encontró una prevalencia global de 7%, similar a la de otros estudios no pediátricos en países desarrollados.^{8,9} La

especie más aislada fue *Aspergillus niger*, lo cual difiere de los resultados de otros estudios² en los que *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus* fueron las especies más frecuentes; no obstante, esto quizás dependa de factores epidemiológicos locales.

Con el diagnóstico de leucemia se encontró a más de la mitad del grupo colonizado por *Aspergillus*, tendencia ya observada y reportada durante las últimas décadas, por lo que se considera al paciente leucémico en particular, susceptible a la colonización por hongos oportunistas, con una frecuencia siete veces mayor en relación con el resto del grupo en riesgo.^{1,2} Nosotros encontramos 50% de mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en el paciente leucémico; se desconoce la explicación para este fenómeno, pero puede deberse a un incremento de la supervivencia y por ende a la mayor posibilidad de exposición y colonización en un paciente con factores de riesgo tales como hospitalizaciones prolongadas y frecuentes, tratamientos repetidos con antibióticos, y quimioterapia y sus efectos colaterales; así, se documentó una relación directa entre la evolución del padecimiento y la colonización por *Aspergillus*, con 14 meses en el grupo con colonización por *Aspergillus* y 2 meses en el grupo sin colonización. Por otra parte, se encontró un mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en pacientes que recibían quimioterapia y antibióticos.

En relación con la edad con mayor prevalencia de

colonización, no existen reportes en la bibliografía, y no encontramos ninguna relación significativa asociada a esta variable. *Aspergillus* es un hongo ubicuo en la naturaleza, y se le asocia como contaminante de los medios de cultivo, lo cual no representó problema alguno, pues todos los cultivos de control resultaron negativos.^{1,2}

Se ha propuesto documentar la colonización respiratoria por *Aspergillus* en pacientes con cáncer como predictivo de enfermedad invasiva en pacientes inmunocomprometidos,⁷ lo cual en nuestra población amerita el seguimiento del grupo en riesgo para su estudio posterior. La aspergilosis se contrae por vía aérea, y el riesgo se relaciona con la concentración de conidias en el aire, fenómeno determinado por factores responsables de la liberación de esporas fúngicas a la atmósfera (presencia de materia orgánica, deterioro de los sistemas de ventilación y aire acondicionado, material aislante de calor y ruido, y trabajos de construcción y demolición en áreas cercanas o interiores del hospital); por otra parte, se ha documentado una disminución en la incidencia de colonización por *Aspergillus* en pacientes de hospitales de construcción reciente;^{4,11} en nuestro medio existen todos los factores descritos como determinantes para la colonización por *Aspergillus*, y se documentó 18% mayor riesgo de colonización por *Aspergillus* en los pacientes del antiguo Hospital Anexo de Pediatría en comparación con los hospitalizados en el nuevo.

Bibliografía

1. Bennet J. "Aspergillus species". En Mandel G, Douglas G, Bennett J. *Principles and practice of infectious diseases*. 3a. ed. Nueva York, Churchill Livingstone, 1990, 1558-1561.
2. Bodey G, Vartivarian S. "Aspergillosis". *Eur J Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 413-437.
3. Swatek F, Halde C, Rinaldi M, Shadomy J. «Aspergillus species and other opportunistic saprophytic hyaline hyphomycetes». En Lennette E, Balows A, Husler W, Shadomy J, *Manual of clinical microbiology*, 4a. ed., Washington, D.C., American Society for Microbiology, 1985, 584-587.
4. Arnow PM, Andersen RL, Mainous PD, Smith EJ. "Pulmonary aspergillosis during hospital renovation". *Am Rev Resp Dis* 1978; 118: 49-53.
5. Arnow PM, Sadigh M, Costas C, Weil D, Chudy R. "Endemic epidemic aspergillosis associated with in-hospital replication of *Aspergillus* organisms". *J Infect Dis* 1991; 164: 998-1002.
6. Sherertz R, Belani A, Barnett M et al. "Impact of air filtration on nosocomial *Aspergillus* infections". *Am J Med* 1987; 83: 709-717.
7. Aisner J, Murillo J, Schimpff S et al. "Invasive aspergillosis in acute leukemia: Correlation with nose cultures and antibiotics use". *Ann Intern Med* 1979; 90: 4-9.
8. Treger T, Visscher M, Bartlett M. "Diagnosis infection caused by *Aspergillus*: Usefulness of respiratory cultures". *J Infect Dis* 1985; 152: 572-576.
9. Raccah R, Martino P, Gentile G et al. «*Aspergillus* colonization of the nose and pulmonary aspergillosis in neutropenic patients: A retrospective study». *Haematologica* 1989; 74: 263-265.
10. Jenicek M, Cleroux R. *Epidemiología: Principios, técnicas y aplicaciones*, 1a. ed., Barcelona, Salvat, 1987, 77-122.
11. Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicken RC. "Analysis commands". En *Epi Info, version 6: A word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers*. USD, Stone Mountain, Georgia, 1994, 313-362.