

Narváez Hernández, Erik\*  
 Méndez Sánchez, Edgar Ramiro\*\*  
 Candolfi Arballo, Ofelia\*\*\*  
 Castillo Martínez, Nydia Alejandra\*\*\*\*  
 Dávila Lezama, Amanda\*\*\*\*\*  
 Cerón Ramírez, Lizbeth Mariela\*\*\*\*\*

## Presencia de levaduras en la citología nasal como posible causante de rinosinusitis crónica

Yeast presence in the nasal cytology as possible cause of chronic rhinosinusitis

Fecha de aceptación: junio 2014

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** Las levaduras en la citología nasal no tienen aún significado clínico, algunos trabajos lo han considerado incluso flora normal, pero existe controversia en cuanto al significado patológico.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO.** Identificar la presencia de levaduras en la citología nasal en pacientes con rinosinusitis crónica.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizaron citologías nasales en pacientes asintomáticos (grupo control) y en pacientes con rinosinusitis crónica (obstrucción nasal/ congestión nasal, rinorrea anterior/posterior, dolor/sensación de presión facial, pérdida total o parcial del sentido del olfato, en un lapso no menor de 12 semanas). Todas las muestras se inocularon directamente en medios de cultivo de rescate, Chromagar y Sabouraud. Con el objetivo de correlacionar las levaduras con la sintomatología se compararon los pacientes con sintomatología nasal y presencia de levaduras con los pacientes que no presentaron levaduras en la citología nasal, pero si presentaban sintomatología.

**RESULTADOS.** Se realizaron un total de 60 citologías, 30 de pacientes asintomáticos y 30 con rinosinusitis crónica, en el grupo control no se observaron levaduras. En el grupo de rinosinusitis crónica se observaron levaduras en un total de 11 pacientes (36.6%) y de estos 8 (72.7%) presentaron citologías con levaduras y eosinofilia y 3 (27.3%) citologías con levaduras, eosinofilia y linfocitosis. En el grupo sintomático con levaduras el 100% (n = 11) presentaron severidad de síntomas catalogado como persistente-moderada-grave. En el grupo sintomático sin levaduras (n = 19), 16 casos (84.2%) presentaron síntomas catalogados como persistente-leve y en 3 casos (15.7%) como intermitente-moderado-grave.

**CONCLUSIONES.** Este estudio piloto reveló una relación significativa entre los pacientes afectados con rinosinusitis crónica y la presencia de levaduras ( $P = .001$ ) y se observó una mayor severidad de los síntomas en presencia de levaduras comparados con pacientes sintomáticos sin levaduras.

**Palabras clave:** *rinosinusitis crónica, levaduras, citología nasal.*

### Abstract

**INTRODUCTION.** Yeasts in nasal cytology still have no clinical significance, some studies have considered normal flora but controversy exists as to the pathological significance.

**STUDY OBJECTIVE.** To identify the presence of yeast in the nasal cytology in patients with chronic rhinosinusitis.

**MATERIAL AND METHODS.** Nasal smears were performed in asymptomatic patients (control group) and in patients with chronic rhinosinusitis (nasal blockage/nasal congestion, anterior/posterior rhinorrhea, pain/facial pressure, total or partial loss of sense of smell in a period not less than 12 weeks). All samples were inoculated directly in Sabouraud Chromagar culture media cultures. With the aim of correlating the presence of yeast in the nasal cytology with nasal symptoms patients with symptoms and yeast where compared with symptomatic patients without yeast.

**RESULTS.** A total of 60 smears, 30 asymptomatic and 30 patients with chronic rhinosinusitis, in the control group no yeasts were observed. In the group of chronic rhinosinusitis group yeast were observed in a total of 11 patients (36.6%) and of these 8 (72.7%) had smears with yeast and eosinophilia and 3 (27.3%) Yeast smears with eosinophilia and lymphocytosis. In the symptomatic group with yeast 100% (n = 11) had symptoms classified as moderate-severe-persistent. In the symptomatic group without yeast (n = 19), 16 (84.2%) had symptoms classified as moderate-to-severe intermittent and in 3 cases (15.7%) persistent-mild symptoms.

**CONCLUSIONS.** This pilot study revealed a significant relationship between patients with chronic rhinosinusitis and the presence of yeasts ( $P = .001$ ) and also observed was the increased severity of the symptoms in the presence of yeast compared with symptomatic patients without yeast.

**Keywords:** *rhinosinusitis, yeast, nasal cytology.*

\*Medico Otorrinolaringólogo

\*\* Odontólogo especialista en Patología Oral

\*\*\* Bióloga, Maestra en Ciencias

\*\*\*\* Químico Farmacobiólogo, Maestra en Salud Pública

\*\*\*\*\* Bióloga, Maestra en Ciencias

\*\*\*\*\* Químico Farmacobiólogo, Maestra en Ciencias

\*\*\*\*\* Adscritos al Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Valle de las Palmas, Tijuana, Baja

California, México.

“No se recibió ningún tipo de financiamiento para la elaboración de este trabajo”.

**Correspondencia:** Dr. Erik Narváez Hernández

Tel. consultorio: (664)6346118, tel. celular: (664)3317801

Dirección electrónica: erik.narvaez@uabc.edu.mx

Domicilio: Zona Rio, Calle Francisco Goitia #9927-C, C.P. 22010, Tijuana, Baja California, México.

## Introducción

La American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery propone el nombre de rinosinusitis sustituyendo los términos de sinusitis o rinitis ya que representan la inflamación del mismo epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado que tapiza la vía respiratoria.<sup>1</sup> La etiología de la rinosinusitis es muy diversa y en lo referente a lo microbiológico incluye bacterias, virus y hongos. Una de las problemáticas en el diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis de origen infeccioso es la diversa flora presente en la vía respiratoria que se pudiera considerar como normal y la consecuente dificultad para identificar a un agente microbiológico causante de enfermedad.

Actualmente está ampliamente descrita la relación de los hongos como causantes de patología en la vía respiratoria superior, sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento de las mismas continúa siendo un reto. En lo referente al diagnóstico, una de las controversias surge al intentar diferenciar la flora que se puede considerar normal de la patológica.<sup>2</sup> Algunos agentes etiológicos son ya ampliamente reconocidos como el caso de la mucormicosis y la tuberculosis, en muchos otros no es claro, ya que el ser humano dentro del proceso fisiológico de la respiración constantemente inhala diversos elementos suspendidos y arrastrados por el aire como son las levaduras, hifas y esporas, por lo tanto, la presencia de estas en las secreciones de la vía respiratoria no significa necesariamente una micosis de la vía respiratoria.<sup>3</sup>

En lo referente a los estudios de imagen, actualmente la tomografía de senos paranasales es considerada el estudio de elección, sin embargo la ausencia de una destrucción o remodelación ósea y/o la ausencia de una lesión ocupante en uno o varios senos paranasales en una tomografía de senos paranasales no diagnostica una micosis. La endoscopia nasal proporciona una excelente visualización del aspecto de la mucosa nasal, sus secreciones y la anatomía de la fosa nasal y el drenaje de los senos paranasales, pero tampoco es una herramienta concluyente para el diagnóstico de micosis.<sup>4</sup>

La identificación de hongos es todo un reto ya que requiere una adecuada toma de muestras con el equipo e instrumentos necesarios, en una cantidad suficiente, transportadas con el medio adecuado, que deberán ser procesadas en un laboratorio especializado con personal capacitado en cultivo de hongos, para esto se requiere de medios de cultivo selectivos y, dependiendo del caso, condiciones especiales para su crecimiento (tiempo adecuado para su desarrollo, temperatura específica y presencia o ausencia de oxígeno).

La citología nasal permite estudiar la celularidad de las secreciones de la nariz y senos paranasales, también permite obtener diagnósticos con base en la distribución de células inflamatorias y agentes patógenos encontrados. Se han realizado esfuerzos a nivel internacional para normar los resultados dentro de un rango que se pueda considerar como "normal". Se ha aceptado la presencia de cocos Gram positivos en la citología como parte de la flora normal, los eosinófilos no deben ser mayores al 20%, no hay un límite internacional establecido referente los linfoci-

tos y neutrófilos pero se sabe que su presencia nos indica un proceso inflamatorio local posiblemente bacteriano.<sup>5</sup>

El estudio realizado se lleva a cabo entre estudiantes del centro de Ciencias de la Salud en el Valle de las Palmas (CISALUD) y corresponde a la Universidad Autónoma de Baja California, se encuentra ubicado entre los límites de Tecate y Tijuana, y corresponde oficialmente a este último municipio. Es parte de un proyecto urbano considerado innovador donde se contempla la creación de una ciudad satélite de aproximadamente un millón de habitantes para el 2030.

En las prácticas de los estudiantes de laboratorio se había observado el fenómeno de citologías con abundantes levaduras correspondientes a estudiantes con cuadros clínicos de rinosinusitis crónicas, sin embargo no se observó la presencia de levaduras en estudiantes asintomáticos. Los estudiantes afectados referían presentar síntomas solo al llegar al Valle y mejoraban al retirarse del mismo o en periodo vacacional. Lo anterior lleva a formar un estudio controlado de citologías nasales con un grupo de control.

Actualmente existen cada vez más estudios en lo referente a las micosis de la vía respiratoria, en cuanto a la rinosinusitis se entiende como un proceso multifactorial donde participan elementos inmunológicos, neurológicos e infecciosos; es todo un reto demostrar que un hongo o bacteria es la única causa posible de enfermedad excluyendo los factores anteriores por completo. En este estudio se pretendió buscar una relación entre la presencia de levaduras y la sintomatología.

## Objetivo del estudio

Determinar la presencia de levaduras en la citología nasal en un grupo de pacientes conformado por estudiantes del campus Valle de las Palmas con rinosinusitis crónica y compararlos con un grupo de control asintomático.

## Material y métodos

El estudio se presentó y fue aprobado por el comité ético de la unidad. Se aplicó un cuestionario, a 200 participantes con el objetivo de conformar 2 grupos de estudio: el sintomático y el grupo de control.

El grupo de estudio sintomático (grupo 1) fue un grupo con rinosinusitis crónica caracterizado por rinorrea anterior y posterior, hisposmia y obstrucción nasal por lo menos durante 12 semanas, se excluyeron pacientes que presentaran: los síntomas anteriores en un menor periodo de tiempo, tumores nasales, cuerpos extraños, desviación nasal congénita o adquirida obstructiva, pacientes con uso de medicamentos o sustancias intranasales, mujeres embarazadas, menores de edad y pacientes fumadores.

El segundo grupo considerado control (grupo 2) fue integrado por pacientes libres de sintomatología de la vía respiratoria y se excluyeron aquellos con historial de

tumores nasales, presencia de cuerpo extraños, desviación nasal congénita o adquirida obstructiva, uso de medicamentos o sustancias intranasales, pacientes embarazadas, menores de edad y fumadores. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica y exploración física completa de cabeza y cuello para aplicar los criterios de exclusión.

Finalmente se incluyó a 30 pacientes sintomáticos y se equiparó con un grupo de control (asintomático) del mismo número. A los 2 grupos se les realizó la citología nasal que fue tomada con hisopo estéril con medio de transporte (TransPorter de HealthLink), todas las muestras fueron tomadas y procesadas en un mismo laboratorio cerrado y aislado. Las muestras fueron teñidas con técnica de Wright y observadas en microscopio 100x en búsqueda de levaduras y celularidad nasal, posteriormente registrándose en la hoja de datos. Todas las muestras se inocularon directamente en medios de cultivo de rescate, Chromagar y Sabouraud.

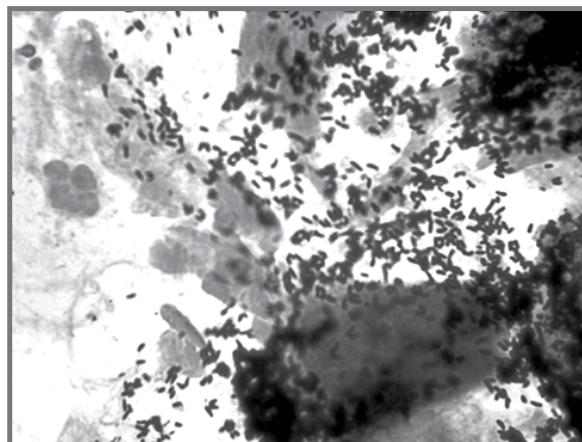
Con el objetivo de correlacionar las levaduras con la sintomatología se compararon los pacientes con sintomatología nasal y presencia de levaduras frente a aquellos que no presentaron levaduras en la citología nasal, pero si presentaban sintomatología. Para ese fin se clasificaron a los pacientes afectados de acuerdo con la severidad de su sintomatología utilizando la clasificación propuesta en la Actualización de Rinitis Alérgica y su impacto en el Asma<sup>6</sup> (ARIA 2008) quedando clasificados en dos categorías: Leve (intermitente o persistente) y Moderada-Grave (intermitente o persistente).

## Resultados

El grupo de estudio fue de 60 pacientes dividido en dos grupos de 30 personas, grupos 1 y 2. El grupo 1 correspondió al grupo de pacientes con rinosinusitis crónica y fue conformado por 10 (33.3%) mujeres y 20 (66.6%) hombres, edad media de 20.6 (18 a 24). Un total de 11 (36.6%) pacientes presentaron levaduras en la citología nasal de los cuales: 8 (72.7%) presentaron levaduras con eosinofilia y otros 3 (27.3%) presentaron levaduras, linfocitosis y eosinofilia concomitante. El grupo 2 correspondió al grupo de control (asintomático) de los cuales: 10 mujeres (33.3%) y hombres 20(66.6%), edad media de 21.4 (17 a 27). En este grupo ninguno de los pacientes presentó levaduras, solo 2 pacientes presentaron eosinofilia y linfocitosis en la citología nasal. Al correlacionar las levaduras con la presencia de rinosinusitis crónica se demostró significativa ( $P=.001$ ) y al correlacionar la presencia de levaduras con eosinofilia también fue significativo ( $P=.001$ ). Los medios de cultivo no presentaron desarrollo en medios de cultivo de rescate, Chromagar y Sabouraud.

En lo referente a la severidad de los síntomas cuando se compararon los grupos sintomáticos con levaduras y sin levaduras se observó lo siguiente: en el grupo sintomático con levaduras el 100% ( $n=11$ ) presentaron síntomas catalogados como Persistente-Moderada-Grave; en el grupo sintomático sin levaduras ( $n=19$ ), 16 casos (84.2%) presentaron síntomas catalogados como persistente-leve y 3 casos (15.7%) intermitente-moderado-grave.

**Figura 1**  
Levaduras en la citología nasal



## Discusión

Inicialmente se consideró que el origen de las levaduras sería *Candida albicans* pero no se presentó crecimiento en medios específicos para ello, por lo anterior se concluye que es poco probable la participación de Candida. Actualmente se han descrito más de 900 especies de levaduras, cada una con un patrón específico de crecimiento y desarrollo, en una segunda fase del estudio se utilizarán medios de identificación de microorganismos basados en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), que son útiles para diferenciar entre especies.<sup>7</sup> Se tiene que tomar en cuenta que la rinosinusitis es una entidad multifactorial presentándose en un paciente diversos factores de tipo alérgico y no alérgico (rinitis vasomotora, rinitis no alérgica eosinofílica y otras condiciones) así como de tipo infeccioso (bacteriano o micótico), lo que hace que sea todo un reto el aislar un agente único agresor del epitelio nasal al momento de realizar cultivos en lavados de secreciones nasal.<sup>8</sup>

Existe una significancia estadística en los pacientes con rinosinusitis crónica y la presencia de levaduras, razón por la cual nos hace pensar que existe la posibilidad de que la presencia de estas levaduras pueda favorecer el proceso inflamatorio y sintomático; esto se vuelve más evidente al ver el comportamiento clínico cuando se comparó entre pacientes con sintomatología con levaduras y sin levaduras. En lo referente al grupo de pacientes sintomáticos se observó que la presentación clínica más agresiva correspondió al grupo de pacientes con levaduras sin excepción; en la clasificación ARIA la definen como síntomas persistentes durante más de 4 días a la semana y durante más de 4 meses consecutivos caracterizados por alteración del sueño, deterioro de las actividades sociales, escolares o laborales así como referir que sus síntomas son molestos para el desarrollo de su vida diaria. Esta tendencia hace evidente la relación entre la severidad de los síntomas y la presencia de levaduras y no una simple asociación.

Otro factor que se observó es la presencia de eosinófilos en todos los casos donde había levaduras, indicando

algún tipo de proceso alérgico subyacente. Si tomamos en cuenta que el Valle de las Palmas es un territorio extenso y que nunca había sido habitado por el hombre, esto hace necesario un estudio de los aeroalergenos locales que pudieran causar procesos inflamatorios de origen alérgico adyacente como en el caso de la rinitis alérgica eosinofílica.<sup>9</sup> Por lo anterior, este estudio abre la puerta a una mayor investigación de la región y cómo se cohabita con ella, también vemos en nuestra salud las consecuencias de habitar espacios nuevos en busca de una mayor urbanidad.

En este estudio piloto se logró evidenciar que en un grupo de pacientes de Valle de las Palmas la presencia de levaduras no es solamente un fenómeno aleatorio y puede ser una condicionante de enfermedad. Existe actualmente controversia respecto a las presencia de hongos en la vía respiratoria y su rol en el mecanismo inmunológico, el cual pudieran estimular; por lo tanto no se puede considerar inmediatamente la presencia de levaduras como un elemento normal.<sup>10</sup>

Una importante debilidad en este estudio fue la no identificación de las levaduras por la falta de desarrollo en los medios de cultivo utilizados; se considera que sí fueron los medios indicados de manera preliminar, pero considerando la enorme variedad de levaduras existentes, se concluyó que en otra fase del estudio corresponderá la identificación mediante la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) que al momento del desarrollo del estudio no fue posible realizar por carecer del equipo y reactivos necesarios para su determinación; sin embargo se decidió buscar la publicación de este estudio ya que nos dio un avance que consideramos importante al ver una relación directa entre las levaduras en la citología nasal y la sintomatología en este grupo de pacientes de Valle de las Palmas.

Un último punto de este trabajo es retomar la citología nasal sobre todo en casos en que el paciente es aparentemente refractario al tratamiento médico, considerando que es un estudio rápido, indoloro y de bajo costo para el paciente;<sup>11,12</sup> en otro estudio en donde se utilizaron las citología nasales como medio diagnóstico, también comentan

la utilidad de la citología nasal tanto en un escenario preoperatorio como transoperatorio.<sup>13</sup> Este estudio puede dar una mejor orientación en su manejo, sobre todo considerando que las micosis respiratorias pueden simular procesos alérgicos<sup>14,15</sup> y no responder clínicamente a los múltiples tratamientos con antibióticos disponibles, a los que son sometidos estos pacientes, con sus respectivos efectos farmacológicos secundarios y el potencial al desarrollo de una multirresistencia bacteriana agregada.

## Conclusiones

Este estudio piloto reveló una relación significativa entre los pacientes del Valle de las Palmas afectados con rinosinusitis crónica y la presencia de levaduras. Esta se da por la presencia de síntomas cuando hay levaduras en la citología nasal en comparación con un grupo de control asintomático. También se observa una correlación entre el empeoramiento de los síntomas en el grupo sintomático con levaduras, comparado con los casos en donde se presentó sintomatología, pero sin levaduras.

Otra observación fue la relación constante de levaduras con eosinófilos en la citología nasal que puede sugerir que esté involucrada una reacción de tipo alérgico.

Este trabajo invita a retomar la citología nasal para el estudio de los pacientes con rinosinusitis crónica sin respuesta a los tratamientos convencionales al ser un estudio accesible por ser económico, no invasivo, rápido y que no requiere de una técnica compleja o un equipo específico que debe ser realizado por personal especializado.

Es importante estudiar detenidamente a los pacientes con rinosinusitis crónica para evitar tratamientos con uso de múltiples antibióticos de manera injustificada que pueda resultar en complicaciones generadas por efectos secundarios de estos antibióticos y un aumento en la resistencia microbiana a los mismos.

## Referencias

- Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D et al. "Clinical practice guideline: adult sinusitis", *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Sep;137(3 Supl):S1-31.
- Brook I. "Microbiology of sinusitis". *Proc Am Thorac Soc.* ,2011 , Mar, 8:90-100.
- ZHAO Li; YE Ping; JIN Peng; ZHANG Liqiang; DUAN Chen; SHI Li. "Correlation between subjective evaluation and objective examination in patient with fungal rhino-sinusitis"; *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery;* 2014-02.
- Groppi E, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. "Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Oct;137:1005-10
- Stuttgart, Rhinologic Diagnosis and Treatment. Primera edición, Estados Unidos de América: Thieme,1997. 193-212
- Bousquet J et al, "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)". *Allergy.* 2008 Abr; 63, Supl. 86: 8-160
- Gosiewski T, Jurkiewicz-Badacz D, Sroka A, Brzychczy-Włoch M, Bulanda M.A "Novel, nested, multiplex, real-time PCR for detection of bacteria and fungi in blood". *BMC Microbiol.* 2014,Jun 14:144.
- D. Norbäck , R. Wålinder, G. Wieslander, G. Smedje, C. Erwall, P. Venge "Indoor air pollutants in schools: nasal patency and biomarkers in nasal lavage", *Allergy* ,2008, 55: 163–170.
- Laury AM, Wise SK. "Allergic fungal rhinosinusitis". *Am J Rhinol Allergy.* 2013 May-Jun;27 Supl 1:S26-7.
- 10.-Fedorovskaia EA, Rybal'skaia AP, Skachkova NK, Mel'nik EA, Nemirovskaia LN, Nagornaia SS, Babich TV, Polishchuk LV. "Characteristic of the yeast isolated from

- patients with leukaemia". *Mikrobiol Z*, 2008, 70:18-24.
11. Ozgür A, Arslanoğlu S, Etit D, Demiray U, Onal HK. "Comparison of nasal cytology and symptom scores in patients with seasonal allergic rhinitis, before and after treatment". *J Laryngol Otol*. 2011, 27:1-5.
12. Salih Canakcioglu, MD, PhD, Rauf Tahamiler, MD, Gkioukxel Saritzali, MD, Yalcin Alimoglu, MD, Huseyin Isildak, MD, Melih Guven Guvenc, MD, Gul Ozbilen Acar, MD, Ender Inci, MD. "Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study". *American journal of Otolaryngology, Head and neck surgery*, 2009, 30: 312-317.
13. Rane SR, Kadgi NV, Agrawal SA, Kavatkar AN. „Nasal discharge cytology an important diagnostic method for allergic fungal sinusitis: report of three cases". *J Clin Diagn Res*. 2014 Mar, 8,121-2
14. Soler ZM, Schlosser RJ. "The role of fungi in diseases of the nose and sinuses". *Am. J. Rhinol . Allergy*, 2013,26,351-8.
15. Liu CM, Soldanova K, Nordstrom L, Dwan MG, Moss OL, Contente-Cuomo TL, Keim P, Price LB, Lane AP. "Medical therapy reduces microbiota diversity and evenness in surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis". *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013,