

RECIBIDO:
14 mayo 2021
APROBADO:
9 junio 2021

Infecciones fúngicas respiratorias: experiencia del Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile

Respiratory Fungal Infection: Experience of the Instituto Nacional del Tórax, Santiago of Chile

Alicia de la Fuente¹, Felipe Astorga^{1,2}, Francisco Arancibia^{1,2,3}, Ruvistay Gutiérrez^{1,4}, Paulette Andino^{1,5}

1. Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile
2. Facultad de Medicina, Universidad de Chile
3. Clínica Santa María
4. Universidad Andrés Bello
5. Hospital Luis Tisne

AUTOR RESPONSABLE:

Alicia de la Fuente

a.delafuente.larrain@gmail.com

Resumen

Las infecciones fúngicas respiratorias son enfermedades infrecuentes, pero graves y asociadas a alta morbilidad. Estas afectan principalmente a tres grupos de pacientes: inmunosuprimidos, de unidades críticas e inmucompetentes que viajan a lugares endémicos, sin embargo, existe poca información de estas entidades en Chile. El objetivo de este estudio es caracterizar la población de pacientes hospitalizados con infecciones fúngicas respiratorias en el Instituto Nacional del Tórax, conocer la carga de enfermedad y mortalidad e identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad intrahospitalaria. Se incluye micosis de agentes filamentosos y no filamentosos.

Métodos: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyó a pacientes hospitalizados que presentaron infección fúngica pulmonar causada por agentes filamentosos y no filamentosos, durante el periodo 2014 a 2019. Se incluyeron pacientes que cumplen criterios diagnósticos según

guías europeas. Se excluyeron los pacientes con infección por *Pneumocystis jirovecii* o aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Se determinaron factores pronósticos de mortalidad realizando una regresión logística.

Resultados: se incluyó un total de 69 casos, 71% correspondió a *Aspergillus*, 26% *Candida*, y 3% a otro microorganismo fúngico. La edad promedio fue $54,4 \pm 17,7$ años y el 52% fueron hombres. Un total de 39 pacientes (56,5%) eran inmunocompetentes y 54 (78%) requirieron hospitalización en unidad de paciente crítico, el 61% presentó coinfección bacteriana, la mayoría por Gram negativos. El 37% requirió resolución quirúrgica. La mortalidad hospitalaria fue de un 13%. La presencia de derrame pleural (OR 33,02; IC95% 1,34-389; $p=0,03$) y la admisión en UCI (OR 16,3 IC95% 1,41-190,7; $p=0,03$) fueron factores pronósticos independientes de mortalidad.

Conclusiones: las infecciones respiratorias por hongos son enfermedades emergentes que son un importante factor de morbimortalidad en pacientes de cuidados críticos e inmunocompetentes.

Palabras clave: *Aspergillus*, *Candida*, infecciones fúngicas respiratorias, UCI, inmunocompetentes.

Abstract

Respiratory fungal infections are infrequent, but serious and potentially lethal diseases, associated with high morbimortality. They mainly affect three groups of patients: immunosuppressed patients, patients in critical units and immunocompetent patients who travel to endemic places. However, little is known about these entities in Chile. The aim of this manuscript is to characterize the population of patients hospitalized in the Instituto Nacional del Tórax with respiratory fungal infections, describe the burden of disease and mortality and to identify risk factors associated with in-hospital mortality. Mycoses of fila-

mentous and non-filamentous agents are included.

Methods: A retrospective cohort of hospitalized patients which met diagnostic criteria according to European guidelines during the period of time 2014 to 2019, were included. Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) or *Pneumocystis jirovecii* infection, were excluded. The mean age was 54.4 ± 17.7 years-old and 52% were men. A total of 39 (56.5%) patients were immunocompetent and 54 (78%) required hospitalization in a critical care unit, 61% had bacterial coinfection, the majority due to Gram negatives. The 37% required surgical resolution. Hospital mortality was 13%. The presence of pleural effusion (OR 33.02; 95% CI 1.34-389; $p=0.03$) and admission to the ICU (OR 16.3 95% CI 1.41-190.7; $p=0.03$) were independent prognostic factors for mortality

Conclusions: Respiratory fungal infections are emerging diseases that are an important factor of morbidity and mortality in critical care and immunocompetent patients.

Key words: *Aspergillus*, *Candida*, Respiratory fungal infections, ICU, immunocompetent patients.

Introducción

Las infecciones fúngicas pulmonares son enfermedades infrecuentes, pero graves y potencialmente letales, con una alta morbimortalidad. En el mundo, se han reportado tasas de más del 50% de mortalidad, siendo responsable de más de 500.000 muertes al año¹. Estas infecciones afectan principalmente a tres grupos de pacientes: inmunosuprimidos^{2,3}; hospitalizados en unidades críticas^{4,5} e inmunocompetentes que viajan a lugares endémicos⁶. Dado el aumento de pacientes con factores de riesgo para adquirir este tipo de enfermedades, se hace necesario conocer la epidemiología y determinar factores pronósticos.

Las infecciones fúngicas pulmonares son enfermedades consideradas clásicamente de pacientes con patologías que determinen severa inmunosupresión como: neutropenia, neoplasias hematológicas, SIDA, trasplantes de órgano sólido y uso prolongado de corticoides^{3,7}. Sin embargo, en el último tiempo también se ha considerado como grupo de riesgo a pacientes

con enfermedades graves hospitalizados en unidades de paciente crítico^{4,7,8} o a pacientes con comorbilidades considerados inmunocompetentes^{5,6}.

Aspergillus spp. es causante de una amplia variedad de enfermedades respiratorias, desde la traqueobronquitis hasta la aspergilosis pulmonar invasora^{5,9}. En cambio, *Candida spp.* ocasiona candidiasis invasiva diseminada o neumonía grave, esta última una entidad infrecuente¹⁰.

En Chile, se desconoce con exactitud la epidemiología de este tipo de infecciones a nivel pulmonar. Álvarez et al.¹¹ estiman que la población afectada en Chile por infección por candida, aspergilosis y mucormicosis alcanzaría un 0,014%.

El objetivo del presente estudio es caracterizar la población de pacientes hospitalizados con infecciones fúngicas respiratorias en el Instituto Nacional del Tórax, conocer la carga de enfermedad y mortalidad e identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad intrahospitalaria.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyó a pacientes adultos hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax que presentaron infección fúngica pulmonar causada por agentes filamentosos y no filamentosos, durante el periodo 2014 a 2019. Se incluyeron pacientes que cumplían los criterios diagnósticos microbiológicos, imagenológicos o serológicos de enfermedad fúngica pulmonar, según las últimas guías clínicas europeas.¹²

Del grupo de los hongos no filamentosos, cuya totalidad correspondió a candida, se incluyeron aquellos casos en que el microorganismo se aisló en lavado broncoalveolar (LBA), pleura o tejido pulmonar y el equipo tratante estimó que este agente cumplía un rol patogénico. Se excluyeron los pacientes infectados por *Pneumocystis jirovecii* y ABPA.

Los pacientes se identificaron a través de la revisión de tres fuentes de información complementaria: 1) registro de farmacia de medicamentos antifúngicos de la familia de los azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol), polienos (anfotericina) y lipopéptido (caspafungina); 2) registro de altas médicas con diagnósticos relacionados a enfermedades fúngicas pulmonares (entidad diagnóstica que corresponde a las categorías comprendidas entre los códigos B37-B41, B44-B49 y J17 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión)¹³; y 3) registro de casos presentados en reuniones clínicas entre 2014

y 2019. Luego se revisó la ficha clínica de cada paciente. Se registraron las siguientes variables: género, edad, año de ingreso hospitalario, sintomatología al momento del ingreso, comorbilidades, inmunosupresión (antecedente de trasplante de órgano sólido o médula ósea, infección por VIH, neutropenia, prednisona > 20 mg o equivalente por más de 2 semanas y drogas inmunosupresoras), agente fúngico, método diagnóstico, patrón imagenológico, presencia y tipo de coinfección, tratamiento farmacológico y quirúrgico, y tiempo de hospitalización. Como variable de desenlace se consideraron la necesidad de soporte ventilatorio, hospitalización en unidad de tratamiento intermedio (UTI), hospitalización en unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad hospitalaria.

Análisis estadístico

Los datos se presentaron utilizando estadística descriptiva. Para las variables categóricas se utilizaron valores absolutos y porcentajes. Se determinó la naturaleza o comportamiento de las variables mediante la prueba de Shapiro Wilks. Se utilizó el promedio y la desviación estándar (DE) para distribución normal, y mediana junto a rango intercuartílico (RIQ) para distribución no normal. Posteriormente, se realizó análisis de regresión logística univariada para determinar el grado y dirección de asociación de las diferentes variables de exposición, o explicativas, con los desenlaces establecidos. Además, se realizó un análisis de regresión logística multivariado para construir un modelo para el desenlace mortalidad, siguiendo el método backward. La capacidad discriminadora del modelo se evaluó mediante el área bajo la curva (AUC). Se consideró como umbral de significancia estadística un valor de $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA 13.0® (Stata-Corp, College Station, TX, USA).

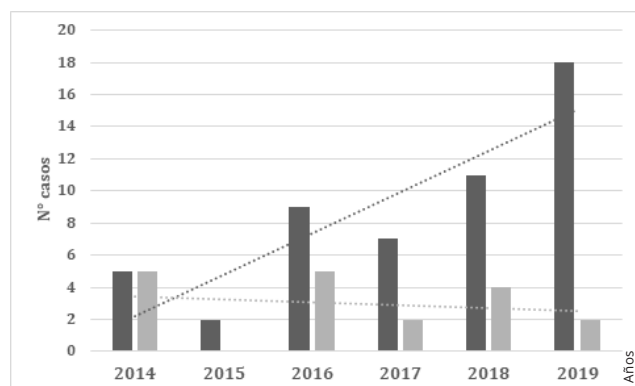
El estudio fue aprobado por el comité de ética científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente de Santiago de Chile.

Resultados

De un total de 215 registros seleccionados, 69 pacientes cumplían con los criterios de inclusión durante el periodo 2014 a 2019. En dicho periodo, el total de egresos hospitalarios del Instituto Nacional del Tórax alcanzó un número de 27.039 pacientes, lo cual resulta en una tasa de 2,5 por 1.000 egresos por enfermedad pulmonar fúngica anual.

Figura 1.

Número de casos por año con infecciones pulmonares por hongos filamentosos (barra negra) y no filamentosos (barra gris), n=69.



La edad promedio del grupo fue de $54,4 \pm 17,7$ (rango 18-62) años, el 52,2% fueron hombres, y el tiempo de hospitalización alcanzó una mediana de 33 (RIQ 14 -55) días. Más de la mitad de los pacientes tenían residencia en la región metropolitana (65,2%) y casi el 50% ingresaron a la institución entre los años 2018 y 2019 (Figura 1). Un total de 30 pacientes se encontraban inmunodeprimidos, siendo lo más frecuente el trasplante de pulmón en 16 pacientes (23%) y 11 (16%) por drogas inmunosuprimidos (por corticoides u otras drogas inmunosupresoras administradas por otras enfermedades). No obstante, un total de 39 pacientes (56,5%) se encontraban en el grupo de los inmunocompetentes, siendo las principales comorbilidades enfermedades respiratorias crónicas y diabetes mellitus.

Los síntomas más frecuentes de ingreso al hospital fueron disnea (43,5%), tos (39,1%) y compromiso del estado general (27,5%). Hemoptisis se presentó en el 18,8% y dolor pleurítico en el 8,7% de los pacientes. En la Tabla 1 se describen las características generales de los pacientes.

Microbiología

En cuanto a los microorganismos fúngicos aislados, el 73% se clasificó como hongo filamentosos con 48 casos de aspergillus, y tres casos clasificados como "otros" (2 casos de mucormicosis y 1 caso de histoplasmosis). En cambio, 21 (27%) casos se clasificó como hongo no filamentosos, correspondiendo a candida. El diagnóstico para aspergillus y candida se realizó principalmente a través de cultivo de muestra de lavado broncoalveolar. En cambio, para mucor-

Tabla 1.

Características generales de los pacientes con infección fúngica pulmonar (n = 69)

Género (Hombres) – [n (%)]	36 (52,2%)
Edad, años – promedio DE (rango)	54,4 ± 17,7 (16-82)
Hospitalización, días – [p50 (RIQ)]	33 (14-55)
Microorganismo – [n (%)]	
Aspergillus	48 (69,6)%
Candida	18 (26,1%)
Otros*	3 (4,3%)
Inmunocomprometidos [n (%)]	
Trasplante de órgano sólido	16 (23%)
Terapia inmunosupresora**	11 (16%)
Neoplasia hematológica	2 (3%)
VIH	1(1%)
Comorbilidades, n(%)	
Enfermedades respiratorias crónicas	26 (37,6)
Bronquiectasias	16 (23)
Diabetes	13 (18,8)
Secuelas pulmonares por tuberculosis	9 (13)
Otras comorbilidades***	37 (53,6)
Tabaquismo	17 (24,6)
Coinfección	
Bacterias Gram (+)	20 (28,99%)
Bacterias Gram (-)	37 (53,62%)
Micobacterias	2 (2,9%)
Virus respiratorios	4 (5,8%)
Terapia y mortalidad	
Terapia antifúngica, [n (%)]	69 (100%)
Cirugía, [n (%)]	26 (37,7%)
Ingreso a UCI/UTI, [n (%)]	35 (50,7%) / 50 (72,4%)
Mortalidad	9 (13%)

* Mucormicosis 2 casos, histoplasmosis 1 caso.

**Se considera como inmunosupresión el uso de prednisona de forma diaria, independiente de la dosis, asociado a otras drogas inmunosupresoras.

***Otras comorbilidades: en esta categoría se considera: obesidad, desnutrición, enfermedad renal crónica, alcoholismo, cardiopatías, cáncer y patologías reumatológicas;

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 2.

Clasificación de los microorganismos y método diagnóstico

Subespecie	Cultivo secreción bronquial	Cultivo LBA	Cultivo muestra tejido	Biopsia pulmonar o pleural	Líquido pleural	Galactomanana en LBA	Total
<i>Aspergillus fumigatus</i>	7	16	1	1	--	9	24
<i>Aspergillus terreus</i>	--	1	--	--	--		1
<i>Aspergillus nigri</i>	--	1	--	--	--		1
<i>Aspergillus spp.</i>	2	1	1	1	--		3
<i>Candida albicans</i>	7	11	5	--	3		15
<i>Candida parapsilosis</i>	--	2	--	--	1		3
<i>Candida krusei</i>	1	1	--	--	--		2
<i>Candida glabrata</i>	--	1	--	--	--		1
<i>Candida spp.</i>	3	2	--	--	--		3
Mucormicosis				2			2
Histoplasmosis				1			1

LBA, lavado broncoalveolar

micosis e histoplasmosis el diagnóstico fue realizado por estudio histopatológico de muestra de biopsia transbronquial. En la Tabla 2 se muestran las técnicas diagnósticas usadas para identificar los diferentes microorganismos fúngicos.

Dentro de la evolución intrahospitalaria, un 62,3% de los pacientes cursó con coinfección bacteriana, siendo más frecuente la presencia de patógenos Gram negativos.

Imágenes

Los hallazgos más frecuentemente encontrados en el estudio de imágenes fueron: condensación en 17 (24,6%) casos, cuerpo libre intracavitario en 16 (23,2%), cavitación en 9 (13%), nódulos en 13 (18,8%), derrame pleural en 7 (10,1%), focos en vidrio esmerilado en 6 (8,7%) y halo inverso en 1 (1,4%). En la Figura 2 se presentan las imágenes de un paciente con infección pulmonar invasiva por *Aspergillus fumigatus*.

Presentación clínica

La presentación clínica más frecuente en la enfermedad por *aspergillus* fue el aspergiloma, seguido de la traqueobronquitis, y en el caso de la enfermedad por *candida* fue la neumonía grave y el empiema pleural. En la Tabla 3 se detallan la presentación clínica de la enfermedad fúngica respiratoria.

Tratamiento

Los pacientes que cursaron infección por *aspergillus* recibieron en su mayoría tratamiento con azoles y anfotericina, y en los pacientes con infección por *candida* el principal antifúngico utilizado fueron los azoles. Para mucormicosis y para histoplasmosis se utilizó anfotericina.

La cirugía de tórax fue realizada en 26 (38%) casos, principalmente por aspergiloma en 11 casos, 8 resecciones pulmonares y 5 casos por empiema (3 por *candida* y 2 por *aspergillus*).

Ingreso a unidad de paciente crítico y mortalidad

En cuanto a la incidencia de los desenlaces relevantes para nuestro estudio, un 78% de los pacientes requirió ingreso a una unidad de tratamiento intermedio (UTI) y un 50,7% a UCI. El 50,8% de los casos requirió alguna modalidad de soporte ventilatorio.

La mortalidad global fue del 9/69 (13%) durante la hospitalización, siendo más alta en los pacientes que presentaron infección por *candida* 5/18 (27,7%) que en aquellos con *aspergillus* 4/48 (8,3%). La mortalidad de los pacientes con inmunosupresión fue de 6/30 (20%) casos y de los considerados inmunocompetentes fue de 3/39 (7,7%) casos. De los pacientes quirúrgicos 2/26 (7,7%) fallecieron. La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes que ingresó a UCI (8/35

Tabla 3.

Clasificación de la infección fúngica pulmonar y características clínicas (n= 69).

Clasificación de la enfermedad	Trasplante órgano sólido	Inmunosuprimido	Inmuno-competente	Necesidad de UPC	Soporte ventilatorio	Hallazgo radiológico	Tratamiento farmacológico	Cirugía torácica	Coinfección	Fallecidos
Aspergiloma (n= 26)	5 casos	10 casos	16 casos	7 UCI 15 UTI	6 casos	1 vidrio esmerilado, 4 condensación, 5 nódulos, 8 cavitación, 1 derrame pleural, 15 cuerpo libre intra cavitario	21 azoles, 2 polienos	11 cirugía	5 Gram (+), 6 Gram (-), 1 micobacteria, 1 virus	No
Aspergilosis invasiva definitiva (n= 2)	—	—	2 casos	2 UCI, 2 UTI	2 casos	2 condensación	4 azoles, 2 polienos, 0 lipopéptidos	1 cirugía	2 Gram (-)	2 casos
Aspergilosis invasiva probable (n= 5)	4 casos	5 casos	—	2 UCI, 5 UTI	3 casos	2 vidrio esmerilado, 3 condensación, 2 nódulos, 2 halo, 2 cavitación	5 azoles, 1 lipopéptido	—	1 Gram (+), 1 Gram (-)	2 casos
Traqueobronquitis por aspergilosis (n= 12)	4 casos	6 casos	6 casos	6 UCI, 10 UTI	5 casos	5 condensación, 1 nódulos, 2 cavitación, 3 derrame pleural	12 azoles	2 cirugías	5 Gram (+), 8 Gram (-), 2 virus	3 casos
Empiema por aspergilosis (n= 2)	—	—	2 casos	1 UCI, 2 UTI	1 caso	1 cuerpo libre intracavitario	2 azoles, 2 polienos	2 cirugías	1 Gram (+), 1 Gram (-), 1 parásito	No
Neumonía bacteriana grave con cultivo <i>Candida</i> positivo (n= 13)	3 casos	5 casos	8 casos	11 UCI, 8 UTI	11 casos	2 vidrio esmerilado, 3 condensación, 2 derrame pleural	12 azoles, 1 polieno, 3 lipopéptidos	4 cirugías	5 Gram (+), 12 Gram (-), 1 micobacteria	4 casos
Empiema con <i>Candida</i> en cultivos de pabellón positivo (n= 3)	—	1 caso	2 casos	3 UTI, 3 UCI	3 casos	2 condensación, 1 derrame pleural	3 azoles	3 cirugías	1 Gram (+), 2 Gram (-)	1 caso
Lobectomía por patología neoplásica con <i>Candida</i> en cultivo pabellón (n= 2)	—	—	2 casos	1 UCI, 2 UTI	1 caso	—	2 azoles, 1 lipopéptido	2 cirugías	1 Gram (+), 1 Gram (-)	No
Neumonía cavitada por <i>Mucormicosis</i> (n=2)	—	—	2 casos	1 UCI, 2 UTI	—	1 nódulo, 2 cavitaciones	2 azoles, 2 polienos	1 cirugía	2 Gram (+), 1 virus	No
Neumonía por <i>Histoplasma</i> (n= 1)	—	1 caso	—	1 UCI	1 caso	1 vidrio esmerilado, 1 nódulo	polienos	—	1 Gram (-)	No

Azoles: fluconazol, itraconazol, voriconazol; polienos: anfotericina B y lipopéptido: caspofungina

[23%] vs. 1/34 [3%], p=0,028). Un factor adicional es la presencia de infección nosocomial por bacterias, no obstante, no hay diferencias estadísticas en la mortalidad de aquellos con coinfección bacteriana comparada con aquellos que no la tienen (7/43 [16,3%] vs. 2/26 [7,6%], p= 0,3).

Factores pronóstico

El análisis de regresión logística multivariable encuentra que la presencia de derrame pleural (OR 33,02; IC95% 1,34-389; p= 0,03) y la admisión en UCI (OR 16,3 IC95% 1,41-190; p= 0,03) fueron factores pronósticos independientes de mortalidad en pacien-

Tabla 4.

Análisis univariado y multivariado de factores predictivos de mortalidad hospitalaria.

Variables	Univariado			Multivariado		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Agente infeccioso <i>Candida</i>	4,23	0,99 - 18,09	0,05	—	—	—
Condensación	5,00	1,16 - 21,51	0,03	—	—	—
Cavitación	0,50	0,06 - 4,39	0,53	—	—	—
Derrame Pleural	7,00	1,26 - 38,99	0,03	22,82	1,34 - 389	0,03
Cirugía Tórax	0,43	0,08 - 2,24	0,32	0,05	0,01 - 0,99	0,05
UCI	9,78	1,15 - 83,12	0,04	16,37	1,41 - 190	0,03

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

tes con infección fúngica respiratoria (Tabla 4). El área bajo la curva ROC para el modelo de regresión logística multivariable de mortalidad fue de 0,82.

Discusión

Los principales hallazgos que encontramos en nuestro estudio fueron: 1) la tasa de infecciones fúngicas respiratoria de 2,5 casos por 1.000 egresos hospitalarios del Instituto Nacional del Tórax, siendo el *aspergillus* el principal agente etiológico; 2) la mortalidad alcanzó un 13%; y 3) los factores predictores independientes de mortalidad fueron ingreso a UCI y la presencia de derrame pleural.

Se estima que más de 150 millones de personas tienen enfermedades fúngicas graves, con una mortalidad anual mayor a 1,6 millones de personas, que es similar a la de la tuberculosis¹⁴. Estas enfermedades estarían determinadas por aspectos socioeconómicos, geocológicos y el aumento de las comorbilidades respiratorias como la tuberculosis, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma^{1,15-16} que representan un factor de riesgo.

Un reciente reporte de Álvarez et al.¹¹ estima que la población afectada en Chile por candidemia, aspergilosis pulmonar crónica, aspergilosis invasiva y mucormicosis tendría una carga de 5; 6,9; 1,7; y 0,2 por 100.000 habitantes, respectivamente. Asimismo, datos reportados por Riera et al.¹⁷, en Argentina, estiman que la población afectada por candidemia, aspergilosis pulmonar crónica, aspergilosis invasiva y mucormicosis tendría una incidencia de 5; 1,1; 5,8; y 0,17 por 100.000 habitantes, respectivamente.

La incidencia observada en nuestra cohorte, que pertenece a un hospital de subespecialidad, fue bas-

tante menor, con 0,025 infecciones fúngicas respiratorias/100.000 egresos hospitalarios. Datos similares son reportados por Valenzuela et al.¹⁸ en Chile. Ellos encontraron una incidencia de enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en un hospital universitario, de 0,047/100.000 ingresos hospitalarios.

Aspergillus (un hongo filamentosos) fue la principal etiología de la infección fúngica respiratoria en nuestro estudio y esto es similar a lo encontrado por estudios nacionales¹⁸ e internacionales.¹⁹

La mortalidad por infección fúngica respiratoria es elevada. Chen et al.¹⁹ reportan una mortalidad de 36% y esta se eleva a 67% en pacientes con infección fúngica invasiva aguda. En nuestro estudio la mortalidad es menor (13%) y esto puede deberse a que en la actualidad disponemos de mejores técnicas diagnósticas, nuevas generaciones de antifúngicos, asociado a una alta sospecha diagnóstica y tratamiento más precoz.

Las infecciones fúngicas respiratorias se consideraban habitualmente en inmunocomprometidos, sin embargo, la epidemiología ha cambiado y también se presenta en pacientes de unidades paciente crítico. El estudio EPIC II⁸, realizado en 1.265 UCIs de todo el mundo, encontró que 7.087 de los 13.796 pacientes presentaron infección, siendo el pulmón el sitio más frecuente de infección (64%) y el 19% fue causado por hongos (1,4% *aspergillus* y 17% *candida*). Asimismo, en la literatura internacional se considera la patología pulmonar fúngica por aspergilosis como diagnóstico cada vez más frecuente en pacientes inmunocompetentes²⁰⁻²³. En pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, desnutrición, alcoholismo, edad avanzada, enfermedad renal crónica y enfermedades del tejido conectivo, hay un grado de disfunción del siste-

ma inmune²²⁻²⁴ y pueden desarrollar aspergilosis pulmonares crónicas²⁵⁻²⁷ e incluso formas más graves como la aspergilosis invasiva subaguda^{28,29}.

En nuestro estudio, la mayoría requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos críticos (50,7%) y se clasificó como pacientes inmunocompetentes (53%), con enfermedades crónicas avanzadas entre ellas diabetes mellitus, una población de riesgo para desarrollar estas formas de aspergilosis.²²

Otra entidad que se desarrolló de forma frecuente en nuestra muestra fue la traqueobronquitis por aspergillus. Esta enfermedad se caracteriza por síntomas de tos con expectoración abundante, disnea, y sintomatología sistémica por más de 1 mes de evolución, los cultivos de secreción bronquial positivos y abundante secreción o ulceraciones a la broncoscopia.²⁹ Uno de los factores de riesgo más importantes son las bronquiectasias, la EPOC y el asma³⁰, patologías que estaban presentes en nuestra población de estudio.

Los pacientes con trasplante de pulmón representaron un grupo importante en la infección por aspergillus. Hay evidencia de que esta asociación sería un importante riesgo para el desarrollo de bronquiolitis obliterante (CLAD, obstructive chronic lung allograft dysfunction)³¹.

Se presentaron dos casos de empiema por aspergillus que es una entidad bastante infrecuente y en la literatura se describe en contexto de la ruptura de una remoción quirúrgica de un aspergiloma³². Sin embargo, en los dos casos de empiema de nuestra serie no fue esa la causa.

La neumonía por *Candida albicans* es una causa infrecuente en adultos inmunocompetentes y existe controversia en su diagnóstico. Meersseman et al.⁴ reportaron una incidencia de 0%, en cambio El-Ebiary et al.³⁴ encontró un 8% de neumonía por candida en pacientes críticos en ventilación mecánica y Kontoyannis et al.³⁵ encontraron un 14% en pacientes con cáncer. Las guías europeas recomiendan una confirmación histológica para el diagnóstico de neumonía por candida¹⁰, por cuanto los cultivos de esputo y lavado broncoalveolar (LBA) tienen una baja especificidad y un bajo valor predictivo positivo³⁴⁻³⁶. Sin embargo, en muchos pacientes la biopsia pulmonar no es posible, sobre todo en pacientes críticos. No obstante, descartando otras causas de fiebre y ante la presencia de factores del huésped, un criterio clínico y un criterio microbiológico como podría ser un cultivo en LBA positivo, el diagnóstico de enfermedad invasiva por candida es un diagnóstico probable³³ y autoriza

a iniciar terapia empírica antifúngica¹⁰, lo que sucedió en la mayoría de nuestros pacientes con infección por candida.

Por otro lado, los pacientes colonizados con candida están asociados a un peor pronóstico y una mayor incidencia de neumonía bacteriana¹⁰. En estudios experimentales en ratas, en los que se les instiló *Pseudomona aeruginosa* y *Candida albicans*, los macrófagos producían menos radicales libres y mayor cantidad de citocinas proinflamatorias como el interferón gama, el TNF y la interleukina 6³⁷. En otro estudio realizado en ratas, en que se les instiló *Candida albicans* endotraqueal seguido de *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, se demostró un aumento de la producción de interferón gama, una disminución de la fagocitosis bacteriana por parte de los macrófagos alveolares y mayor incidencia de neumonía bacteriana versus los controles³⁸.

Las limitaciones de este estudio son que al ser un estudio retrospectivo hay un sesgo en el registro y también es posible que hubiera casos de infecciones fúngicas respiratorias subdiagnosticadas. Por otro lado, es probable que nuestros datos no sean extrapolados a hospitales generales por ser un hospital de subespecialidad. No obstante, pensamos que nuestro estudio aporta información valiosa de la carga de enfermedad, mortalidad y factores de pronóstico de mortalidad de las infecciones fúngicas respiratorias.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Referencias

1. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: Human fungal infections. *Sci Transl Med* 2012;4(165). doi:10.1126/scitranslmed.3004404
2. Latgé JP. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(2):310-350. doi:10.1128/cmr.12.2.310
3. Eades CP, Armstrong-James DPH. Invasive fungal infections in the immunocompromised host: Mechanistic insights in an era of changing immunotherapeutics. *Oxford University Press. Medical Mycology* 2019;57:S307-S317. doi:10.1093/mmy/myy136
4. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerdert E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):621-625. doi:10.1164/rccm.200401-093OC
5. Tudesq JJ, Peyrony O, Lemiale V, Azoulay E. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Nonimmunocompromised Hosts. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40(4):540-547. doi:10.1055/s-0039-1696968
6. Di Mango AL, Zanetti G, Penha D, Menna Barreto M, Marchiori E. Endemic pulmonary fungal diseases in immunocompetent patients: an emphasis on thoracic imaging. *Expert Rev Respir Med* 2019;13(3):263-277. doi:10.1080/17476348.2019.1571914
7. Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. *Respirology* 2012;17(6):913-926. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02150.x
8. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA - J Am Med Assoc* 2009;302(21):2323-2329. doi:10.1001/jama.2009.1754
9. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillo-

- sis: A clinical review. *Eur Respir Rev* 2011;20(121):156-174. doi:10.1183/09059180.00001011
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2015;62(4):e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933
 11. Alvarez Duarte E, Denning DW. Serious fungal infections in Chile. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(6):983-986. doi:10.1007/s10096-017-2925-8
 12. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1367-1376. doi:10.1093/cid/ciz1008
 13. World Health Organization. (2015). International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>
 14. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi* 2017;3(4). doi:10.3390/jof3040057
 15. Denning DW. Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2016;371(1709). doi:10.1098/rstb.2015.0468
 16. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis* 2017;17(11):e334-e343. doi:10.1016/S1473-3099(17)30303-1
 17. Riera FO, Caeiro JP and Denning DW. Argentina Burden of Serious Fungal Infections in Argentina. *J Fungi (Basel)* 2018; 4(2): 51.
 18. Valenzuela P, Rabagliati R, Legarraga P. Epidemiology of Invasive Fungal Disease by Aspergillus in a University Hospital in Santiago – Chile, During the Period 2005–2015. *Open Forum Infect Dis* 2017;4(suppl_1):S87-S88. doi:10.1093/ofid/ofx163.044
 19. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary fungal infection: Emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest* 2001;120(1):177-184. doi:10.1378/chest.120.1.177
 20. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: Complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:i39-i47. doi:10.1093/jac/dkx032
 21. Burton L, Baumgart K, Novakovic D et al. Fungal pneumonia in the immunocompetent host: A possible statistical connection between allergic fungal sinusitis with polyposis and recurrent pulmonary infection detected by gastroesophageal reflux disease scintigraphy. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2020;29(2):72-78. doi:10.4274/mirt.galenos.2020.32154
 22. Knapp S. Diabetes and Infection: Is There a Link? - A Mini-Review. *Gerontology* 2013;59(2):99-104. doi:10.1159/000345107
 23. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging* 2010;5:207-216. doi:10.2147/cia.s9664
 24. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 SUPPL. 2):S195-S203. doi:10.1016/j.jaci.2009.08.040
 25. El-Baba F, Gao Y, Soubani AO. Pulmonary Aspergillosis: What the Generalist Needs to Know. Published online 2020. doi:10.1016/j.amjmed.2020.02.025
 26. Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J* 2011;37(4):865-872. doi:10.1183/09031936.00054810
 27. Denning DW, Cadranet J, Beigelman-Aubry C et al. Chronic pulmonary aspergillosis: Rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47(1):45-68. doi:10.1183/13993003.00583-2015
 28. Danion F, Rouzaud C, Duréault A et al. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Med Mycol* 2019;57(S2):S94-S103. doi:10.1093/mmy/myy081
 29. Muldoon EG, Strek ME, Patterson KC. Allergic and Noninvasive Infectious Pulmonary Aspergillosis Syndromes. *Clinics in Chest Medicine* 2017;38:521-524. doi:10.1016/j.ccm.2017.04.012
 30. Chrdele A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, Baxter CG, Felton T, Denning DW. Aspergillus bronchitis without significant immunocompromise. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272(1):73-85. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06816.x
 31. Weigt SS, Copeland CAF, Derhovanessian A et al. Colonization with small conidia aspergillus species is associated with bronchiolitis obliterans syndrome: A two-center validation study. *Am J Transplant* 2013;13(4):919-927. doi:10.1111/ajt.12131
 32. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:25-31. doi:10.1111/j.1469-0691.2001.tb00006.x
 33. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-1821. doi:10.1086/588660
 34. 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.
 35. Kontoyannis DP, Reddy BT, Torres HA et al. Pulmonary Candidiasis in Patients with Cancer: An Autopsy Study. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:400-3.
 36. Rello J, Esandi ME, Diaz E et al. The role of Candida spp. Isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998;114:146-9.
 37. Roux D, Gaudry S, Dreyfuss D et al. Candida albicans impairs macrophage function and facilitates Pseudomonas aeruginosa pneumonia in rat. *Crit Care Med* 2009;37(3):1062-1067. doi:10.1097/CCM.0b013e31819629d2
 38. Roux D, Gaudry S, Khoy-Ear L et al. Airway fungal colonization compromises the immune system allowing bacterial pneumonia to prevail. *Crit Care Med* 2013;41(9). doi:10.1097/CCM.0b013e31828a25d6

