

"Assessment of the microbiological techniques of the materials obtained by Fiberoptic Bronchoscopy in Diagnosis of Pulmonary Infiltrates" I/323/97
Sep/98 pg 157
Revisión

EVALUACIÓN DE LAS TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS UTILIZADAS EN EL DIAGNÓSTICO DE INFILTRADOS PULMONARES OBTENIDOS POR PROCEDIMIENTOS FIBROBRONCOSCÓPICOS EN PACIENTES CON CÁNCER.

LEONARDO REYES ORTIZ, OTTO SUSSMANN PEÑA, PILAR RIVAS PINEDO, INGRIG FERNANDEZ DE CASTRO, NORMA PAVAS

Servicio de Neumología y Microbiología

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA E.S.E. o 1997

Es un estudio observacional descriptivo:

OBJETIVO: Evaluar y estandarizar la técnica de cultivos cuantitativos para el Diagnóstico de Infiltrados Pulmonares en muestras obtenidas por procedimientos fibrobronoscópicos en pacientes con cáncer.

MATERIALES Y METODOS: Se realizó un estudio observacional descriptivo en un periodo de 5 meses en pacientes oncológicos con sospecha de neumonía, a quienes se les practicó Lavado Broncoalveolar (LBA), o Lavado Bronquial (LB), Cepillado bronquial protegido (CEP) y/o Biopsia Transbronquial (BTB). Se estandarizó la técnica de cultivos cuantitativos, empleando el método de dilución seriada y tomando como referencia los hallazgos clínicos y radiológicos.

RESULTADOS: Se recolectaron 102 muestras, de 72 pacientes, cuyo porcentaje de aislamiento fue del 27% para LB, 39% para LBA y el 40% para CEP y BTB. Con respecto a la relación de los hallazgos radiológicos con los resultados microbiológicos de los cultivos cuantitativos se encontró una asociación entre el Infiltrado pulmonar Multilobar Intersticial Nodular ($P=0.001$) y los cultivos cuantitativos del LBA. Respecto al comportamiento microbiológico, de 45 microorganismos aislados (34,5%) se encontró que los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los Gram Positivos (42%), en donde cabe resaltar el aislamiento de *Streptococcus* spp. diferentes de *S. pneumoniae* (36.8%) y los *Staphylococcus Coagulasa Negativos* (26%); seguidos por los Gram negativos (33%) predominando los gérmenes no fermentadores (53.3%) y por último el aislamiento de hongos levaduriformes (24%) con especies de *Candida* Spp. (15.5%) y el aislamiento de un *Aspergillus* spp. n 8 pacientes de los 25 cultivos positivos (32%) se encontraron aislamientos polimicrobianos en donde la asociación más frecuente correspondió a gérmenes Gram Positivos. La presencia de Fiebre ($P=0.04$), Bronquiectasia ($P=0.03$) y Neutropenia Febril ($P=0.001$) fueron estadísticamente significativos como hallazgos clínicos asociados al proceso infeccioso; el tratamiento oncológico ($P=0.04$) fue el único factor de riesgo encontrado en el estudio.

CONCLUSIONES: Aunque muy discutida, se estandarizó la técnica de cultivos cuantitativos para diagnóstico de neumonías. Se encontró relación entre el infiltrado Multilobar Intersticial nodular con el cultivo cuantitativo de LBA.

1997

INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta el estado de depresión inmunológica en que se encuentran los pacientes oncológicos al ser sometidos a tratamientos agresivos como la quimioterapia, radioterapia, antibioticoterapia, corticoterapia, etc, los cuales afectan de diversas formas las barreras naturales y las defensas orgánicas del huésped; las infecciones producidas por diferentes microorganismos en el tracto respiratorio, fácilmente conducen a un estado de enfermedad en el paciente.

En este estudio se pretende lograr una recuperación eficaz de microorganismos causantes de infección respiratoria, estableciendo un protocolo microbiológico, evaluando diferentes muestras de pacientes obtenidas por: lavado bronquial, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial y biopsias transbronquiales, permitiendo realizar un diagnóstico correcto y en corto tiempo de la infección respiratoria que afecta al paciente, para poder iniciar una terapia adecuada.

Se busca así mismo, estandarizar una técnica de cultivos cuantitativos a partir de muestras obtenidas de pacientes oncológicos con sospecha de neumonía, que permitan diferenciar si los microorganismos obtenidos, se encuentran causando realmente la neumonía, o si se trata de una contaminación, o colonización en el tracto respiratorio superior.

MARCO TEÓRICO

INCIDENCIA

La neumonía es causa importante de morbilidad y mortalidad en cualquier comunidad; en Colombia por ejemplo, según el Instituto Nacional de Salud, en los últimos años ha sido ubicada dentro de los ocho primeros lugares de mortalidad con una tasa de 15,8 por 100.000 habitantes durante 1991, sin contar con las personas a las cuales se les ha diagnosticado neumonía y han sido tratadas eficazmente. (1).

La neumonía bacteriana nosocomial es una complicación común en pacientes que han requerido de hospitalización y está asociada con una alta mortalidad 10,9-14 casos por 100.000 habitantes (2), se ha estimado, que aproximadamente el 20% de pacientes internos podrían desarrollar esta infección, sobre todo pacientes con cáncer, neutropénicos, con leucemia y linfoma, quienes reciben una terapia antibiótica de amplio espectro; pacientes con nutrición parenteral total y pacientes con tumores sólidos a quienes se les ha realizado cirugía (3-9). Hallazgos en la autopsia de 2.554 pacientes con cáncer mostraron la presencia de neumonía en el 47,43 % de estos, que corresponden al 51 % en hombres y el 49 % de mujeres. (10).

Debido a la gran cantidad de infecciones que pueden adquirirse en el hospital, es necesario mejorar el rendimiento de los métodos diagnósticos de la neumonía nosocomial, con el fin de complementar una terapéutica temprana que disminuirá la morbimortalidad. Aunque el diagnóstico de las enfermedades pulmonares nosocomiales sigue basándose en las manifestaciones clínicas, éstas pueden ser inespecíficas y tardías, lo que ha motivado el uso de métodos de diagnóstico invasivo, facilitados por la broncoscopia.(6,14).

PACIENTES CON CÁNCER

El término de huésped inmunocomprometido describe un individuo quien tiene un riesgo incrementado de desarrollar infección debido a la disfunción o a la deficiencia de los mecanismos de defensa. El estado infeccioso en pacientes con cáncer, es debido a la inmunosupresión en que se encuentran. La determinación temprana de la infección respiratoria permitiría la puesta en marcha de un tratamiento antibiótico adecuado. (15).

Las enfermedades de base de los pacientes, constituyen una variable crítica en la presentación de la infección, sin embargo, en estos pacientes las infecciones varían debido a los factores predisponentes los cuales son:

- Neutropenia.
- Disfunción de la inmunidad celular.
- Deficiencias en inmunidad humoral.
- Obstrucción de los pasajes naturales (Bronquios).
- Disfunción del SNC.
- Procedimientos invasivos de catéteres urinarios e intravasculares.
- Neoplasias hematológicas.
- Edad.
- Quimioterapia.
- Drogas citotóxicas.
- Antibioticoterapia.
- Cirugía.
- Corticoides.

TÉCNICAS FIBROBRONCOSCÓPICAS

Los especímenes broncoscópicos tanto cualitativa como cuantitativamente deben ser manejados de una manera apropiada para cada caso. Cualitativamente los sitios anatómicos diferentes pueden mostrar evidencia de infección. Debido a la necesidad de pasar a través del tracto respiratorio superior o a través de tubos endotraqueales para la investigación del tracto respiratorio inferior, están sujetas a contaminación microbiana. Cuantitativamente las muestras recogidas por cepillado o biopsia están limitadas en volumen y por lo tanto el número de pruebas que pueden ser realizadas es restringido en contraste con los lavados broncoalveolares. Se utilizaron

las técnicas de LB, LBA, CEP y BTB de acuerdo a las normas de la Sociedad Colombiana de Neumología.

PROCEDIMIENTO DE CULTIVOS

Para la mayoría de tipo de organismos, los cultivos constituyen el método de diagnóstico definitivo. El medio y las condiciones de incubación deben ser apropiadas para cada grupo de organismo.

Bases del cultivo cuantitativo:

Debido a la contaminación orofaríngea que ocurre en la colección de las muestras broncoscópicas, los cultivos cuantitativos han sido usados para diferenciar contaminantes orofaríngeos presentes en una baja cantidad, de organismos infectivos en una cantidad alta.

El umbral diagnóstico propuesto para CEP y LBA es el siguiente, 10^3 CFU/ml. para CEP, el cual colecciona 0.001 a 0.01 ml de secreción (quedando una dilución de 1:1000 a 1:100 cuando es pasado a 1 ml. de diluyente), en realidad representa 10^5 a 10^6 CFU/ml. de secreciones. Similarmente, 10^4 CFU/ml. de LBA, el cual colecciona 1 ml. de secreciones en 10 a 100 ml. de diluyente, representando 10^5 a 10^6 CFU/ml, para BTB se tomará como positivo cualquier crecimiento.

	CEP	LBA	LB	BTB
Cantidad de Secreciones	0.01-0.001 ml	>1 ml en 10-100 ml	>1 ml en 10-100 ml	0.1 gramos
Factor de Dilución	1:100 - 1:1000	1:10 - 1:100	1:10 - 1:120	1
Umbral Diagnóstico	1000 UFC/ml	10000 UFC/ml	10000 UFC/ml	10^0
Concentración Original	10^5 - 10^6 UFC/ml	10^5 - 10^6 UFC/ml	10^5 - 10^6 UFC/ml	—

Tabla 1. Interpretación del Resultado de los Cultivos Cuantitativos (14,20,22).

Métodos de cultivos cuantitativos:

Para los cultivos cuantitativos de CEP y BAL, han sido empleadas dos técnicas.

Dilución seriada:

Este es el esquema más común en la preparación de diluciones con volúmenes utilizados de 0.1 ml. que son esparcidos en la superficie del agar, el conteo se realiza en la dilución que contiene el mayor número de colonias que no se encuentren

superpuestas, los resultados son dados en CFU/ml. La ventaja de este método es la capacidad de muchas diluciones de las cuales se selecciona la mejor para el conteo.

Asa calibrada:

Es un método práctico similar al usado en los cultivos de orina que involucra la selección de una o dos cantidades medidas de muestra, que permite la discriminación de 10^3 CFU/ml. para CEP y 10^4 CFU/ml. para LBA. Los resultados con este método son comúnmente dados como rangos de \log_{10} .

Interpretación de cultivos cuantitativos:

Para ambos métodos, cada morfotipo presente debería ser cuantificado individualmente y reportado, la identificación y la prueba de sensibilidad pueden ser determinados sobre la base de la cuantificación de los cultivos con respecto a los umbrales de CFU/ml. dados anteriormente.

Los resultados cerca a los umbrales deberían ser interpretados cautelosamente, muchos factores técnicos, incluyendo medios, incubación adecuada, antibióticos u otros componentes tóxicos pueden influenciar los resultados.(22).

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es de tipo observacional descriptivo.

POBLACIÓN

Todos los pacientes oncológicos a los que se les haya diagnosticado una neoplasia hematolinfóide o tumor sólido en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), con sospecha de neumonía, que se les practique lavado bronquial, lavado broncoalveolar, cepillado protegido y biopsia transbronquial como procedimiento fibrobroncoscópico por el servicio de Neumología del Instituto.

VARIABLES

- Muestras : Lavado Broncoalveolar (LBA), Lavado Bronquial (LB), Cepillado Bronquial (Cep) y biopsias transbronquiales (BTB).
- Género y especie del microorganismo.
- Unidades Formadoras de Colonias.
- Tratamiento actual.
- Edad.
- Ocupación.
- Diagnóstico Oncológico (Tumor Sólido, Leucemia, Linfoma, En Estudio).

- Tratamiento Oncológico (Radioterapia, Quimioterapia, Cirugía, En Estudio).
- Enfermedad Pulmonar de Base (Infecciosa, no infecciosa).
- Antecedentes de antibioticoterapia.
- Antecedentes de infección de las vías respiratorias.
- Tiempo de Evolución de los Síntomas Respiratorios.
- Hallazgos Clínicos (Neutropenia, fiebre, tos mucosa, purulenta, no productiva, disnea, adinamia, astenia, anorexia, EPOC, hemoptisis, cefalea, bronquiectasia, escalofrío).
- Diagnóstico Radiológico (Tipo de Infiltrado).

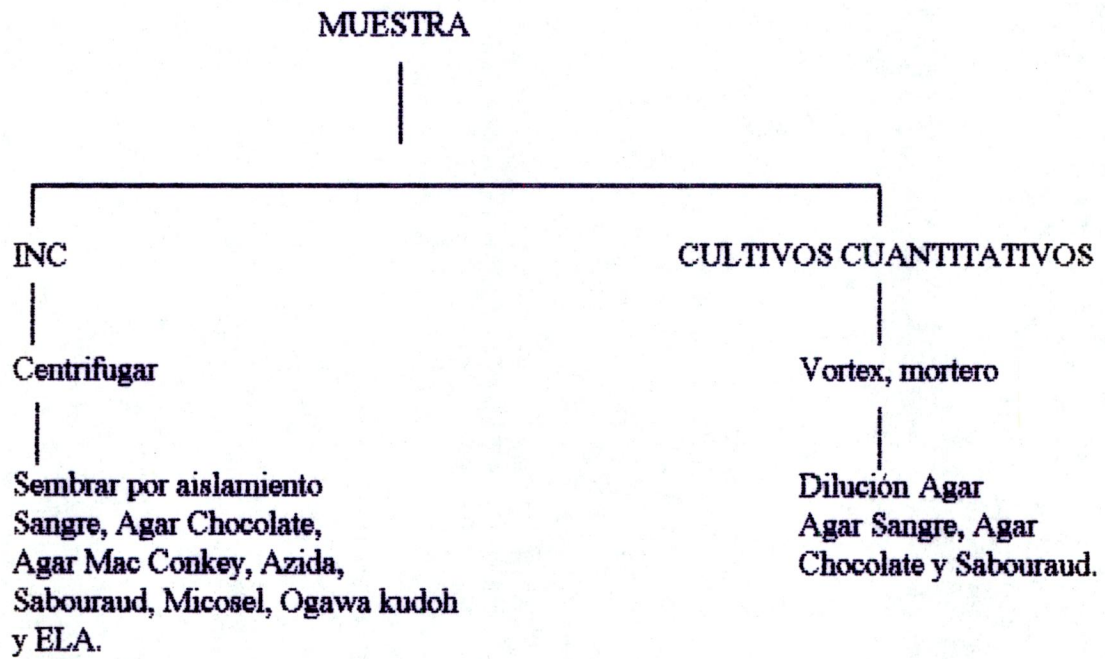
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información fue recopilada por medio de una encuesta en una base de datos en el programa Epi Info CDC versión 6.04 y donde a su vez se hizo el análisis estadístico. Se realizó un análisis univariado y bivariado para establecer la relación entre cada una de las variables y el proceso infeccioso con una significancia $\alpha < 0.05$ y un intervalo de confianza de 95 %, también se determinó el Riesgo Relativo (RR). En algunos de los casos se realizó la prueba exacta de Fisher.

PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

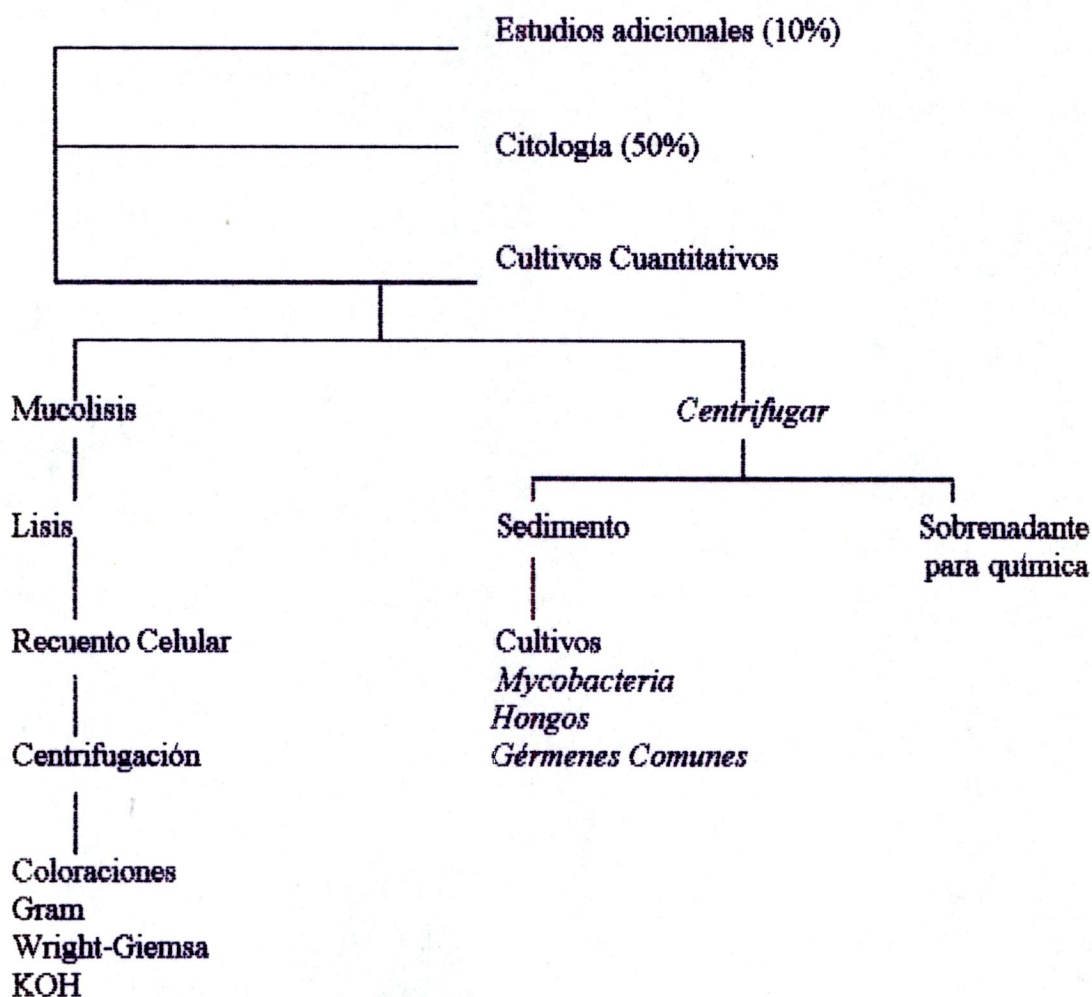
La muestra para el INC se centrifugó y se sembró por aislamiento en medio de Agar Sangre, Chocolate, Mac Conkey, Azida, Sabouraud, Mycosel, Ogawa-kudoh, ELA. Para la técnica de cultivos cuantitativos las muestras de lavados y las diluciones de cepillados se sometieron a vortex y las biopsias fueron maceradas en mortero y se diluyeron en solución salina, se sembraron por el método de dilución seriada ilustrado en el esquema, en Agar Sangre, Agar Chocolate y Sabouraud, como se recomienda en las publicaciones de Meduri y Baselski (21,22). (Diagrama 1)

Diagrama 1



MANEJO DE LAS MUESTRAS (20,21,22).

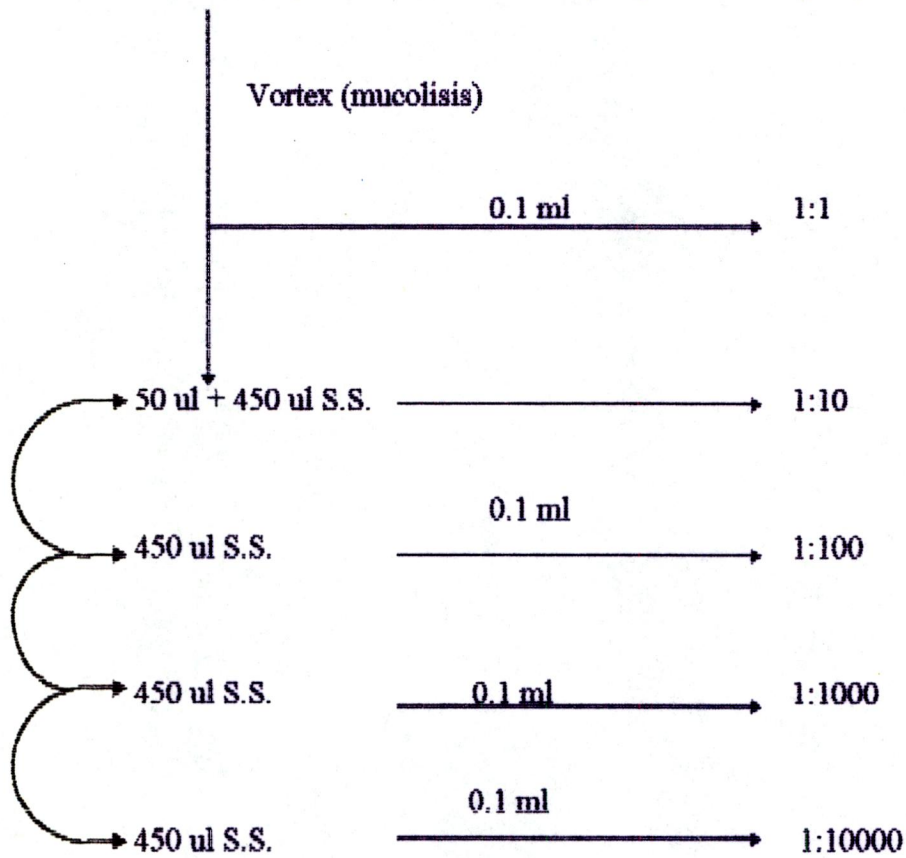
LAVADO BRONCOALVEOLAR Y LAVADO BRONQUIAL



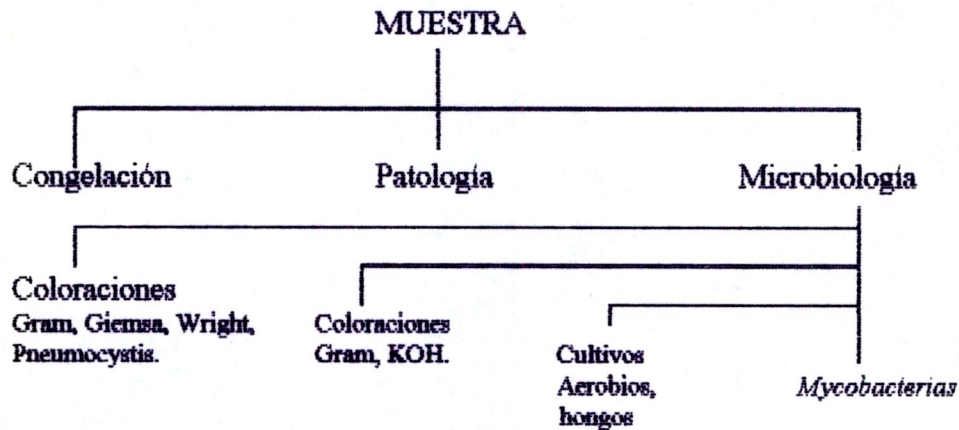
CULTIVOS CUANTITATIVOS (20,21,22).

- Dilución seriada

MUESTRA (Lavado broncoalveolar y cepillado bronquial)



PROCEDIMIENTOS PARA BIOPSIA DE PULMÓN (20,21,22).



BIOPSIA TRANSBRONQUIAL

Se obtiene aproximadamente 0.1 g de muestra, la cual se macera y se siembra en agar Chocolate.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 26 de junio y el 20 de noviembre de 1996, se recolectaron y procesaron un total de 102 muestras correspondientes a 72 pacientes (38 mujeres, 34 hombres) con un rango de edad entre 16 y 82 años y con una media de 54 años, obtenidas por procedimientos fibrobroncoscopicos por el grupo de Neumología del INC.

En la figura 1 se observa la distribución del diagnóstico oncológico recibido por los pacientes del estudio, encontrándose el tumor sólido en primer lugar (50%), seguido por cáncer broncogénico (18%), linfoma (15%), en estudio (10%), leucemia (6%) y otros desórdenes hematológicos (1%).

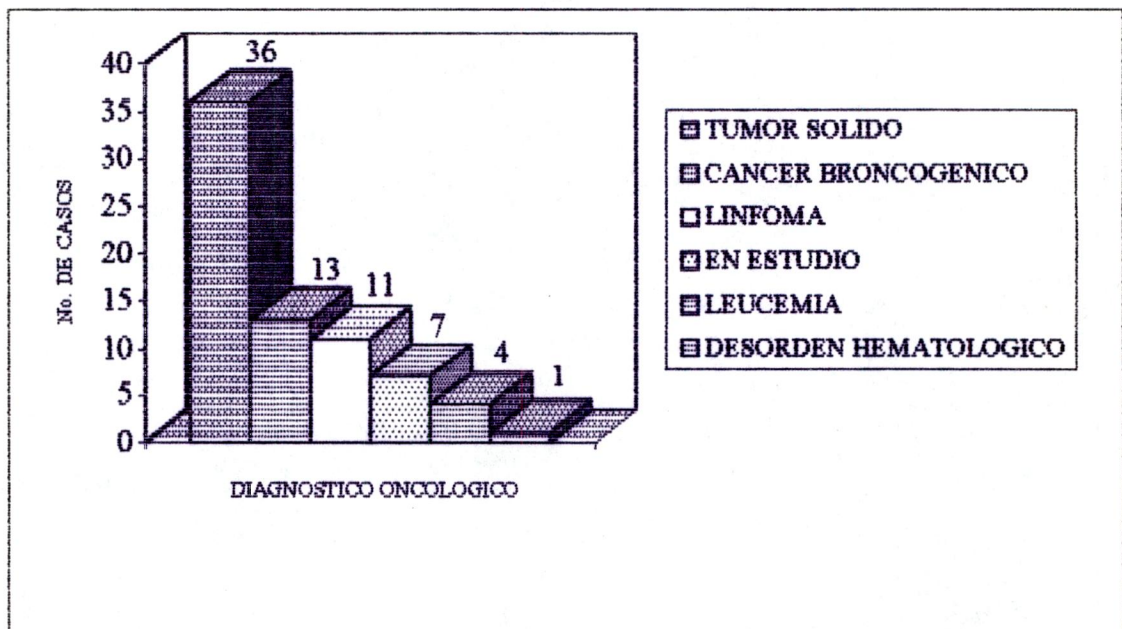
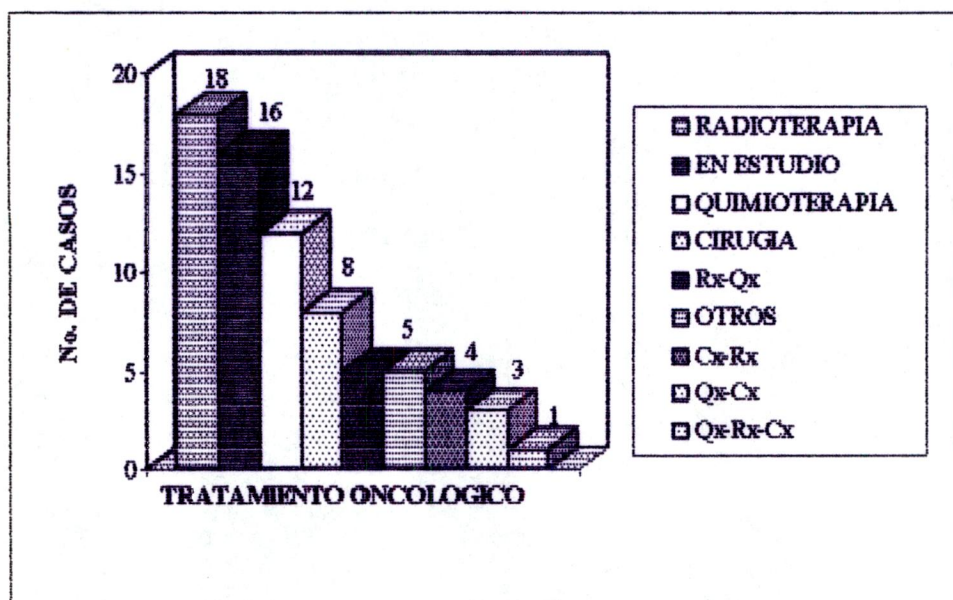


Figura 1. Diagnóstico Oncológico de los Pacientes en Estudio.

La figura 2 muestra el tipo de tratamiento al que se encontraban sometidos estos pacientes, de los cuales un 25 % recibió Radioterapia (Rx), un 22 % se encontraban En Estudio, un 17 % en Quimioterapia (Qx), al 7 % se les había practicado Cirugía (Cx), un 11 % Rx-Qx, al 7 % no se les realizó ningún tratamiento, un 6 % Cx-Rx, un 4% Qx-Cx y al 1 % los tres tratamientos (Qx-Rx-Cx).



Otros: Sin Tratamiento.

Figura 2. Tratamiento Oncológico.

La comparación de la técnica de Cultivos Cuantitativos con la técnica microbiológica de cultivos utilizada en el Instituto Nacional de Cancerología, demostró que hubo relación en 34 de los 35 aislamientos positivos y en 63 de los 67 aislamientos negativos. (Ver tabla 2).

TÉCNICA	CASOS POSITIVOS	CASOS NEGATIVOS
* Cultivos Cuantitativos	35	67
INC	38	64

Tabla 2. Correlación entre las Técnicas.

Los tipos de muestras recolectadas se relacionan en la tabla 3, en 35 de estas se aisló algún tipo de microorganismo con un recuento final de 10^4 , para Lavado Broncoalveolar (LBA), por encima de 10^3 para Cepillado Protegido (CEP), para Biopsia Transbronquial (BTB) se estableció como positivo cualquier Unidad Formadora de Colonias. De estos aislamientos 13 fueron obtenidos a partir de LBA, 12 de Lavado Bronquial, 6 de BTB y 4 de Cepillado Protegido. (Figura 3).

TIPO DE MUESTRA	No. DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Lavado Bronquial	44	43
Lavado Broncoalveolar	33	32
Cepillado Protegido	15	15
Biopsia Transbronquial	10	10
TOTAL	102	100

Tabla 3. Tipo de muestras Obtenidas

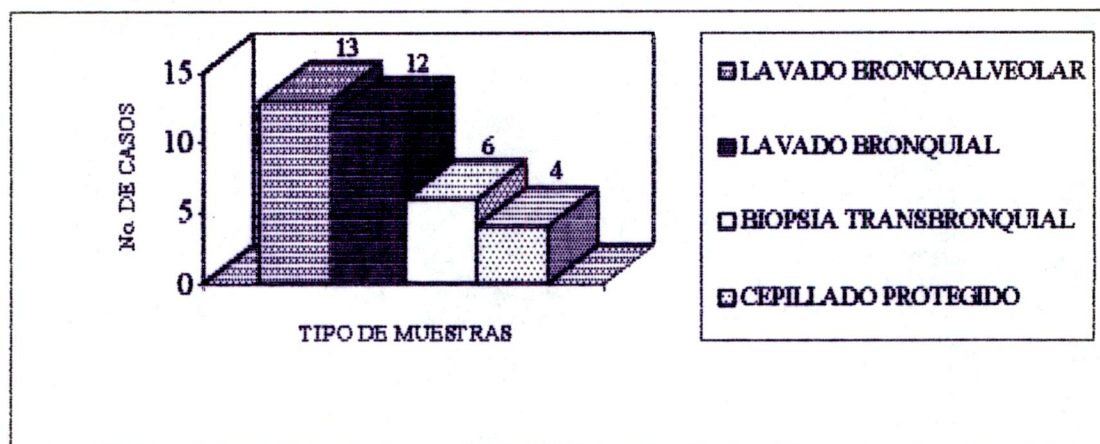


Figura 3. Tipo de Muestras Obtenidas de los Pacientes en Estudio.

De los aislamientos realizados se identificaron 45 microorganismos, con un porcentaje de aislamiento de un 34.3 % y un porcentaje de infección microbiana de 34,7 %, la figura 4 muestra la distribución según el tipo de microorganismos, en donde los gérmenes Gram Positivos ocupan el primer lugar con 19 casos, seguidos de los Gram Negativos con 15, los Hongos Levaduriformes con 10 y por último los Hongos Miceliales con un caso.

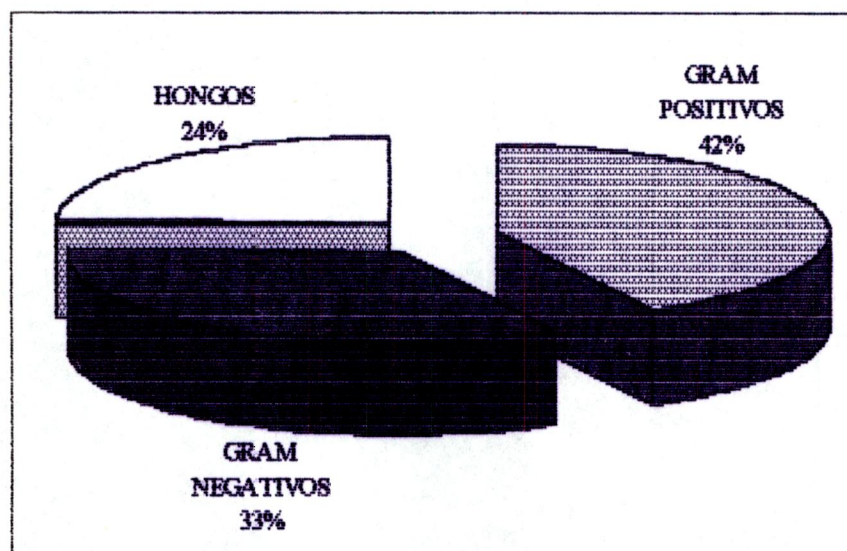


Figura 4. Distribución de Microorganismos

En la tabla 4, se muestra el genero y especie de los microorganismos aislados, la frecuencia y la muestra de la cual fueron recuperados.

GRAM POSITIVOS	FRECUENCIA	MUESTRA
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	* LB / LBA
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	* LB
<i>Streptococcus mitis</i>	2	LB / LBA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	* LB
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	LBA / BTB
<i>Streptococcus spp</i>	2	LBA / BTB
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	LB / BTB
<i>Micrococcus spp</i>	1	LBA
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	BTB
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	LB
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	BTB
GRAM NEGATIVOS	FRECUENCIA	MUESTRA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	LBA / CEP / BTB
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	LBA / CEP / BTB
<i>Serratia marcescens</i>	3	LBA / CEP / BTB
<i>Proteus mirabilis</i>	2	* LB
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	LBA
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	LB
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	LB
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	LBA
HONGOS	FRECUENCIA	MUESTRA
<i>Candida albicans</i>	5	** LBA / LB / CEP
<i>Trichosporum beigeli</i>	2	LBA / CEP
<i>Candida tropicalis</i>	2	LBA / CEP
<i>Torulopsis glabrata</i>	1	LB
<i>Aspergillus terreus</i>	1	LB

* Dos Lavados Bronquiales tomados. **Tres LBA tomados

Tabla 4. Microorganismos aislados de los pacientes en estudio.

A su vez se encontró en 8 pacientes, crecimiento de 2 gérmenes diferentes en un mismo cultivo.

PACIENTES	MUESTRAS	MICROORGANISMOS
1	LBA	Micrococcus spp, Acinetobacter lwoffii
1	BTB	Streptococcus sanguis, Staphylococcus cohnii
2	LB	Streptococcus mitis, Streptococcus salivarius
3	LB	Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae
4	LB	Streptococcus pneumoniae, Candida albicans
5	LBA - CEP *	Candida albicans, Candida tropicalis
6	BTB	Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens
7	LB	Torulopsis glabrata, Staphylococcus epidermidis
8	LBA	Candida albicans, Staphylococcus aureus

* Las muestras corresponden al mismo paciente.

Tabla 5. Aislamientos Polimicrobianos en los cultivos de los pacientes en estudio.

A los siguientes siete pacientes se les tomaron las tres muestras, obteniéndose los siguientes resultados:

PACIENTE	MUESTRAS	MICROORGANISMOS
1	LBA	Micrococcus spp, Acinetobacter lwoffii
	CEP	Negativo
	BTB	Streptococcus sanguis, Staphylococcus cohnii
2	LBA	Negativo
	CEP	Negativo
	BTB	Negativo
3	LBA	Pseudomonas aeruginosa
	CEP	Pseudomonas aeruginosa
	BTB	Pseudomonas aeruginosa
4	LBA	Streptococcus spp
	CEP	Negativo
	BTB	Streptococcus spp
5	LBA	Acinetobacter baumannii
	CEP	Acinetobacter baumannii
	BTB	Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens
6	LBA	Staphylococcus aureus, Candida albicans
	CEP	Negativo
	BTB	Negativo
7	LBA	Streptococcus pyogenes
	CEP	Negativo
	BTB	Streptococcus pyogenes

Tabla 6. Muestras tomadas a los pacientes en estudio.

Cabe aclarar que en este estudio un 17,6 % de los cultivos, correspondientes a 15 pacientes se contaminaron, a nueve de estos pacientes se les reportó el cultivo como negativo porque se consideró como fallas en el procedimiento y a los seis restantes se les aisló un microorganismo considerado como el patógeno responsable frente al aislado como contaminante por lo cual se reportaron como positivos, excluyendo la contaminación.

Los hallazgos clínicos encontrados en el estudio, se enuncian en la figura 5.

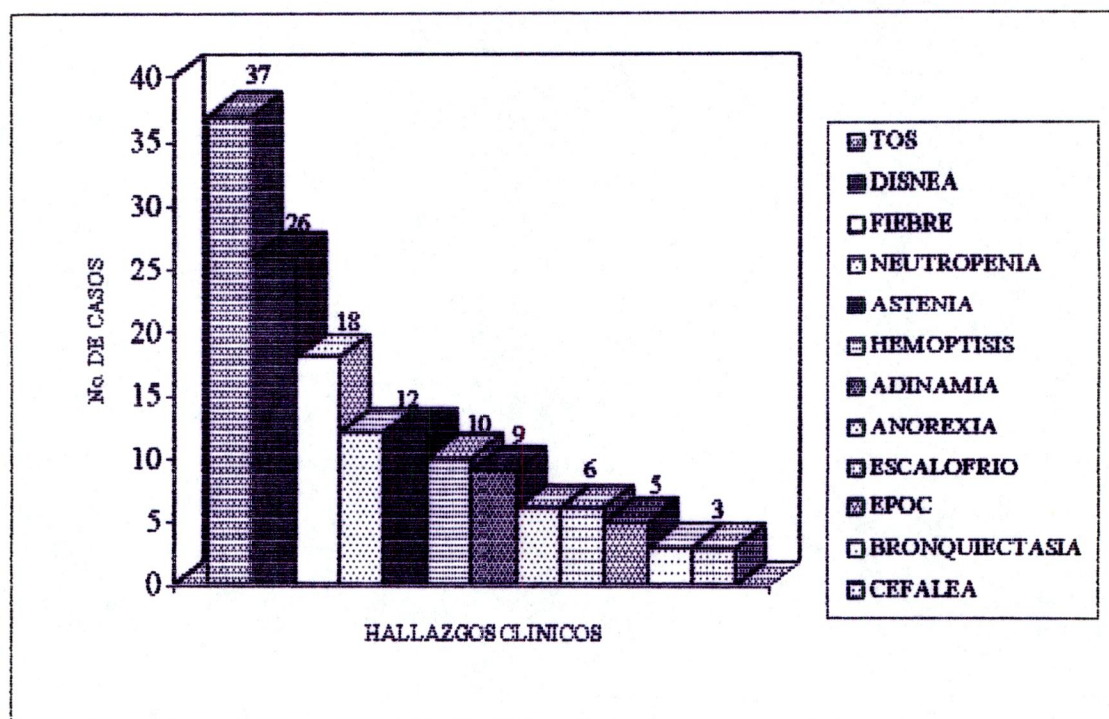


Figura 5. Hallazgos Clínicos.

La clasificación de Cáncer Broncogénico encontrada en el estudio fue la siguiente.

TIPO DE CÁNCER BRONCOGENICO	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Cáncer Broncogénico Escamocehular	7	54 %
Cáncer Broncogénico de Célula Pequeña	3	23 %
Adenocarcinoma Broncogénico	3	23 %

Tabla 7. Distribución del Cáncer Broncogénico.

La relación entre el tipo de infiltrado y los diferentes tipos de muestras tomados con los Cultivos Cuantitativos positivos, se representa en la tabla 8.

HALLAZGOS RADIOLOGICOS	TIPO DE MUESTRA					P			
	LB	LBA	CEP	BTB	TOTAL	LB	LBA	CEP	BTB
Normal	0	2	0	0	2	—	0.51 *	—	—
Infiltrado Multilobar Alveolar	1	0	0	0	1	0.28*	—	—	—
Infiltrado Intersticial Nodular	4	7	3	2	16	0.42*	—	0.14*	0.19
Infiltrado Intersticial Reticular	3	1	1	3	8	0.19*	0.33 *	0.75*	0.45 *
Infiltrado Mixto	1	1	0	1	3	0.69*	0.66 *	—	0.60 *
Otros **	3	2	0	0	5	0.19*	0.66 *	—	—

* Se realizó Prueba Exacta de Fisher.

** Alteraciones de Pleura, Mediastino y Pared Torácica.

Estadísticamente Significativo $\alpha < 0.05$

Tabla 8. Relación de los Hallazgos Radiológicos con el Tipo de Muestra.

El Infiltrado Intersticial Nodular es el único Hallazgo Radiológico estadísticamente significativo con un $P = 0.001$ cuando se realizan Lavados Broncoalveolares.

La correlación entre el diagnóstico radiológico con presencia de infiltrados pulmonares y el resultado del cultivo, ocurrió en 28 de los 76 casos de infiltrados (36.8 %), lo cual se expresa en la siguiente tabla.

HALLAZGOS RADIOLOGICOS	RELACIÓN	NO RELACIÓN	P
Normal	11	0	0.19 *
Infiltrado Lobar	1	0	0.57 *
Infiltrado Multilobar Alveolar	7	6	
Infiltrado Multilobar Intersticial Nodular	28	3	
Infiltrado Multilobar Intersticial Reticular	11	8	0.42
Infiltrado Mixto	8	4	0.35 *
Masa Extrapulmonar (Pleura)	11	2	0.11 *
Otros **	2	0	0.48 *

* Se realizó Prueba Exacta de Fisher.

** Alteraciones de Pleura, Mediastino y Pared Torácica.

Estadísticamente significativo $\alpha < 0.05$

Tabla 9. Relación entre los Hallazgos Radiológicos y el resultado del Cultivo.

En el estudio de los factores de riesgo para neumonía, se estableció que seis pacientes de grupo tenían antibioticoterapia previa y 19 tenían antecedentes de tabaquismo. La siguiente tabla expresa los factores de riesgo analizados en el estudio y los valores estadísticos obtenidos.

Factores de Riesgo	Porcentaje de casos	Riesgo Relativo	Odds Ratio	Valor P
<i>Diagnóstico Oncológico</i>				
Cáncer de Pulmón	25 %	0.70	0.60	0.35 *
Tumor Sólido	32 %	0.87	0.81	0.62
Tratamiento	15 %	2.16	0.94	
Quimioterapia	47 %	1.48	1.91	0.22
Radioterapia	33 %	0.96	1.27	0.90
Cirugía	46 %	1.42	1.77	0.25 *
Ox-Rx-Cx	20 %	0.57	0.46	0.43
Ox-Rx	50 %	1.50	2.00	0.33 *
Ox-Cx	0		0	0.11 *
Rx-Cx	60 %	1.82	3.05	0.21
En estudio	17.3 %	0.44	0.33	0.056
Ox-TMO	100 %	2.97		0.34
Enferm. pulmonar	37.5 %	0.79	0.70	0.46
TBC	20 %	0.56	0.45	0.26
Neutropenia	44 %	1.41		0.24
Neutropenia febril	41 %	1.43	9.56	
Tabaquismo	28 %	0.76	0.66	0.37

* Se le realizó la prueba exacta de Fisher.

TMO: Transplante de Médula Ósea.

Estadísticamente significativo $\alpha < 0.05$

Tabla 10. Análisis Estadístico de los Factores de Riesgo.

El Tratamiento Oncológico y la Neutropenia Febril fueron Factores de Riesgo estadísticamente significativos.

DISCUSIONES

Debido a que el diagnóstico Neumológico es complicado por muchos factores como la diversidad de agentes etiológicos, la carencia de características clínicas que distingan entre infecciones causadas por diferentes agentes, la flora bacteriana normal del tracto respiratorio superior y el reemplazo de esta por microorganismos oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, el papel de la fibrobroncoscopia como ayuda en el diagnóstico de neumonía microbiana es cada vez más importante, ya que se logran obtener muestras como Lavado Broncoalveolar (LBA), Cepillado Protegido (CEP),

Biopsia Transbronquial (BTB) y Lavado Bronquial (LB), que combinados con la técnica de Cultivos Cuantitativos, ofrecen importantes resultados como la precisión del diagnóstico de neumonía y la diferenciación entre microorganismos patógenos responsables de infección y aquellos responsables de colonización (3,22,35,36).

Según reportes de literatura, la técnica de Cultivos Cuantitativos aunque es muy discutida en general se considera buena, ya que su alta especificidad evita consecuencias serias como el recibir una antibioticoterapia innecesaria, que además de aumentar el costo del paciente puede dirigir a una selección de microorganismos multiresistentes que se asocian con altas tasas de mortalidad.(39).

En este estudio aunque se logró la estandarización de la técnica de Cultivos Cuantitativos se crearon muchas dudas en cuanto a la relación de esta con el concepto clínico neumológico y hallazgos radiológicos, ya que no se empleó la prueba de oro que es la histopatología, ni tampoco se le realizó un seguimiento al paciente para ver si mejoraba con el tratamiento. Cabe destacar que en este estudio se obtuvo un 37 % de cultivos positivos con imágenes radiológicas de infiltrados pulmonares lo cual se reporta en el estudio de Fagon & cols. en donde obtuvieron un 34.5 % y Guerra y Baughman con un 30 % de casos de neumonía bacteriana definitiva igualmente comparada con infiltrados pulmonares.

Esto puede explicarse porque en muchos de estos pacientes las opacidades pulmonares representan más de un proceso patológico, otros desordenes que deben ser considerados incluyen atelectasia, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar y edema pulmonar. La probabilidad de que las anomalías radiológicas observadas sean causadas por cualquier desorden particular se ve afectada por una variedad de factores tanto del huésped como del medio ambiente, que incluyen la edad, duración de la enfermedad, otros desordenes de base (embarazo, enfisema y malignidad), cirugía reciente, administración de drogas (antibióticos, esteroides y otros) y el estado inmune. La respuesta inmune anormal frecuentemente altera la apariencia de los hallazgos radiológicos de la neumonía, pacientes con estado inmunocomprometido, que debido a su desorden primario o a las medicaciones inmunosupresivas pueden presentarse sin los signos clínicos, de laboratorio y radiológicos de infección pulmonar. La leucopenia y la deficiencia inmune pueden conducir a la disminución en la opacificación o a la variación de los hallazgos radiológicos esperados, por lo tanto, la diferenciación entre enfermedades infecciosas y no infecciosas en pacientes inmunocomprometidos es difícil de realizar (41). Sin embargo se demostró que existe

La relación entre el Infiltrado Multilobar Intersticial Nodular y la positividad del Lavado Broncoalveolar ($P = 0.001$) y Riesgo Relativo = 3.11, lo cual sugiere que en pacientes que tengan este tipo de infiltrados se debe practicar fibrobroncoscopia diagnóstica con cultivos cuantitativos. Por el contrario el Infiltrado Multilobar

Alveolar es un factor de protección ya que tiene un Odds Ratio de 0.13 con un P = 0.02.

El porcentaje de infección microbiana obtenida fue del 35 %, a diferencia del 47.4 % reportado en un estudio de pacientes oncológicos con neumonía diagnosticadas por histopatología (10). Cabe destacar que se encontró un 17.6 % de Cultivos en los que se presentó contaminación atribuible a mala manipulación de las muestras, deficiente asepsia, en los instrumentos con los que se tomaban las muestras, descuidos al destapar las cajas a las 24 horas de incubación, también al procedimiento broncoscópico, ya que este debe atravesar el tubo endotraqueal donde existe contaminación del instrumento, varios estudios han encontrado que los aspirados broncoscópicos son frecuentemente contaminados con altas concentraciones de organismos. (14), entre otros. Según el comportamiento microbiológico presentado en el Instituto Nacional de Cancerología, se obtuvo un porcentaje de infección por bacterias gram positivas del 42% dato que concuerda con los hallazgos en la literatura (3) en donde se obtuvo un 41 % de aislamiento de este tipo de bacterias, cabe destacar el aislamiento de *Streptococcus* diferentes al *Streptococcus pneumoniae*, el cual fue del 36.84 % similar al 37 % encontrado en el estudio de Montravers & cols. (3), seguidos de *Staphylococcus* coagulasa negativa con un 26 % y *Staphylococcus aureus* con un 16% que se relaciona con el 18 % encontrado en la literatura (36), también se aislaron *Streptococcus pneumoniae* con un 10 % y *Micrococcus spp.* con un 5 % del cual hasta el momento no se han encontrado reportes en la literatura mundial.

En otras publicaciones (3,36,37,38) se demostró que el aislamiento de gérmenes gram negativos es superior al encontrado en nuestro estudio (33%), sin embargo esto se correlaciona con la epidemiología del Instituto Nacional de Cancerología en donde la mayor parte de aislamientos corresponden a bacterias gram positivas, el porcentaje de *Pseudomonas aeruginosa* fue del 20 % dato también obtenido en el estudio de Cantral & cols. (31), los microorganismos no fermentadores (*Pseudomonas Spp*, *Acinetobacter Spp* y *Stenotrophomonas Spp*) tuvieron un aislamiento más alto respecto a los gram negativos con un 53.3 % (42), *Proteus mirabilis* obtuvo un 13.3 % y los demás microorganismos gram negativos (*Serratia marcescens* y *Enterobacter spp*) fueron aislados en un 33.3%.

En relación al aislamiento de hongos levaduriformes se obtuvo un 15.5 % de especies de *Candida Spp* que según la literatura se presentan frecuentemente en pacientes oncológicos (15), seguido de *Trichosporum beigelii* con un 4.5 % y de *Torulopsis glabrata* con un 2 % datos que no fueron encontrados en la literatura.

Un caso curioso encontrado en el estudio corresponde a una paciente de la cual fue aislada *Candida albicans*, aunque no tenía hallazgos radiológicos ni clínicos sugestivos de neumonía, datos que han sido reportados en la literatura (22), en donde se menciona la existencia de colonización asintomática frecuente por *Candida*.

Respecto a los hongos miceliales, solo se obtuvo un aislamiento de *Aspergillus terreus* en un paciente con neutropenia febril, caso que fue comprobado con posteriores exámenes histopatológicos y radiológicos, en el estudio se esperaba una mayor cantidad de hongos de este tipo dadas las condiciones de inmunosupresión de estos pacientes debido a la enfermedad de base o al tratamiento recibido.

No se obtuvo aislamiento de Micobacterias lo cual concuerda con algunas publicaciones (3,37,39), 16 de los hallazgos radiológicos no se relacionaron con el resultado del cultivo microbiológico, lo que pudo deberse a que microorganismos como *Pneumocystis carinii*, virus, y/o *Chlamydia* ya que este estudio no planteaba la búsqueda de estos gérmenes.

En cuanto al tipo de muestras manejadas en el Instituto Nacional de Cancerología, se encontró un porcentaje de aislamiento para LBA de 39 %, LB de 27 %, BTB y CEP de 40 %, los cuales no pudieron ser confrontados con la literatura puesto que no se encontraron datos al respecto.

Según varios autores (22,29,35,36) la antibioticoterapia puede afectar los resultados del estudio, ya que puede provocar resultados falsos negativos, al evitar la recuperación de microorganismos en una concentración significativa en las secreciones respiratorias, también falsos positivos ya que los antibióticos pueden predisponer a la colonización de las vías aéreas inferiores, así mismo la aplicación de anestésicos tópicos, situación que ocurre en el INC, afecta los resultados del cultivo, ya que puede dar falsos positivos al arrastrar contaminantes que tienden a acumularse en el canal de succión del fibrobroncoscopio, dentro del árbol bronquial aparentando un resultado positivo, o por el contrario gracias a sus propiedades bacteriostáticas puede inhibir el crecimiento bacteriano dando como resultado un falso negativo, en nuestro estudio, tres de los pacientes que recibieron antibioticoterapia y tenían infiltrados dieron un resultado microbiológico negativo y dos con estas mismas características dieron un cultivo positivo.

Se obtuvo en el estudio cultivos con aislamiento de dos gérmenes en ocho de los 25 pacientes (32 %), comparado con un 50 % presentado en la literatura (3,40), aunque la asociación microbiológica es diferente a la reportada ya que se obtuvo una mayor combinación de microorganismos gram positivos, lo que se puede deber al tipo de pacientes estudiados, el tratamiento oncológico que recibían y a la zona geográfica de los diferentes estudios.

Dadas las complicaciones que pueden presentarse en el procedimiento de la fibrobroncoscopia tales como hipoxemia, compromiso cardíaco y neumotorax, fué imposible obtener los tres tipos de muestras recomendadas en todos los pacientes, para determinar el valor diagnóstico de cada una, en los siete pacientes a los que fué posible tomarles las tres muestras se demostró que si hay una correlación microbiológica sobre todo en el LBA y en la BTB, en cuanto a los cepillados no fué tan buena la relación lo

que puede explicarse porque el resultado del cepillado depende de muchos factores, que incluyen los relacionados con el huésped como la enfermedad pulmonar de base con colonización crónica, el pretratamiento con antibióticos, otros relacionados con las técnicas de muestreo como el uso de anestésicos tópicos, otra causa que puede ser responsable de la variabilidad del resultado es la falta de homogeneidad en las concentraciones bacterianas, halladas en las secreciones recogidas por el cepillado (37).

En uno de los pacientes a los que se les tomaron las tres muestras, se le aisló un *Acinetobacter baumannii* y una *Serratia marcescens* que se correlacionaron con los hallazgos clínicos y radiológicos, permitiendo establecer como clínicamente significativa esta asociación.

En los pacientes se encontraron hallazgos clínicos que permitían sospechar de un proceso infeccioso como son fiebre, tos (no productiva, mucosa y purulenta), disnea, neutropenia, astenia, hemoptisis, adinamia, anorexia, escalofrío, EPOC, bronquiectasia y cefalea. La presencia de fiebre ($P = 0.04$), bronquiectasia ($P = 0.03$) y neutropenia febril ($P = 0.001$) se hallaron estadísticamente significativos como factores asociados al proceso infeccioso. Existen otros síntomas relacionados con la neumonía que aunque no fueron estadísticamente significativos, tuvieron una alta frecuencia en el grupo de estudio y vale la pena mencionarlos tal es el caso de tos, disnea y astenia.

En el estudio de riesgo de los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, se observó que el tratamiento oncológico ($P = 0.04$), fué el único estadísticamente significativo, ya que este inmunosuprime al paciente incrementando el riesgo de sufrir una infección.

Finalmente, se crearon muchas dudas en cuanto a la técnica de cultivos cuantitativos en relación con el concepto clínico neumológico y hallazgos radiológicos, ya que no se empleó la prueba de oro que es la histopatología ni tampoco se le realizó un seguimiento al paciente para ver si mejoraba con la antibioticoterapia. Además, se observó que no hubo relación entre los diferentes tipos de infiltrados y el resultado microbiológico de los cultivos cuantitativos a excepción del infiltrado multilobar intersticial nodular con el Lavado Broncoalveolar.

CONCLUSIONES

Se estandarizó la técnica de Cultivos Cuantitativos para el diagnóstico de neumonía por procedimientos fibrobroncoscópicos, no se logró establecer el valor diagnóstico de ella con respecto a la histopatología (no se realizó), hallazgos radiológicos y clínicos, sin embargo, se demostró la relación en pacientes con presencia de infiltrados multilobares intersticiales nodulares con el lavado broncoalveolar.

Se estableció que en el aspecto etiológico de la infección, el tipo de microorganismo más aislado correspondió a los gram positivos con un 42 % y respecto a los gérmenes gram negativos los de mayor frecuencia fueron los no fermentadores (42), al igual que lo encontrado en otros estudios microbiológicos realizados en el Instituto Nacional de Cancerología.

RECOMENDACIONES

Se sugiere la realización de un estudio más grande, en que en todos los pacientes se obtengan tres muestras para que establezca el valor diagnóstico de cada una de ellas. Solo incluir en el estudio los pacientes a quienes se les sospeche neumonía y definir previamente un patrón de oro con el cual se puedan comparar los resultados.

Realizar la fibrobroncoscopia previa suspensión de antibióticos para evitar que se vean afectados los resultados microbiológico de los cultivos.

Hacer estudios de microscopía para relacionar los hallazgos de estos con los resultados obtenidos en los cultivos cuantitativos.

Realizar la toma de muestra controlando la asepsia de los instrumentos para evitar contaminaciones y utilizar los instrumentos apropiados para la realización de la fibrobroncoscopia.

BIBLIOGRAFÍA

1. PABON, Aurelio. La Mortalidad en Colombia 1953-1991. Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá, Septiembre de 1993.
2. CAMPBELL, Douglas. Overview of community-acquired pneumonia. The American Clinics of North America. Vol. 78. No. 5. Septiembre 1994. Pág. 1035-1047.
3. MONTRAVERS, Philippe, FAGON, Jean-Yves et al. Follow-up Protected Specimen Brushes to Assess Treatment in Nosocomial Pneumonia. Am. rev. respir. disease. vol. 147. pág 38-44. 1993.
4. ANAISSIE, Elias. Opportunistic Mycoses in the Immunocompromised Host: Experience at a Cancer Center and Review. Clinical Infectious Diseases. 1992;14 (suppl. 1):43-53.
5. RODRIGUEZ DE CASTRO, Felipe et al. Quantitative Cultures of Protected Brush Specimens and Bronchoalveolar Lavage in Ventilated Patients without Suspected Pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol. 149. Pág. 320-323. 1994.

6. Infección Respiratoria, Neumonías Adquiridas en la Comunidad y Nosocomiales. *Iladiba*, mayo 1995. Pág. 55-56.
7. NIEDERMAN, Michael, TORRES, Antonio et al. Invasive Diagnostic Testing is not needed routinely to Manage Suspected Ventilator-associated Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol. 150. Pág. 565-569. 1994.
8. HORN, Ruth, WONG Brian et al. Fungemia in a Cancer Hospital: Changing Frequency, Earlier Onset, and Results of Therapy. *Reviews of infectious disease.* Vol. 7. Septiembre-Octubre de 1985.
9. PANNUTI, Claudio et al. Nosocomial Pneumonia in Patients Having Bone Marrow Transplant. *Cancer.* Junio, 1992. Vol. 69. No. 11.
10. DENISOV, Le et al. *Clinical Medical Mosk.* Acute pneumonia in oncology patients: problems of epidemiology. 1994. Vol. 72 No. 1. Pág. 34-37.
11. WHITE, D. Seminary Thoracic Cardiovascular Surgery. Pulmonary infections in the immunocompromised patients. 1995. Abril. Vol. 7 No. 2. Pág. 78-87.
12. COALSON, Jacqueline. The Patology of nosocomial Pneumonia. *Clinics in Chest Medicine.* Vol 16. No. 1. Marzo de 1995. Pág. 13-28.
13. GEORGE, David. Epidemiology of Nosocomial Pneumonia in intensive care unit patients. *Clinics in Chest Medicine.* Vol 16. No. 1. Marzo de 1995. Pág. 29-44.
14. GRIFFIN, James y MEDURI, Umberto. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Medical Clinics of North America.* Vol. 78. No. 5. Septiembre de 1994. Pág. 1091-1122.
15. SCHIMPF, Stephen. Infections in Patients with Cancer: Overview and Epidemiology. *Cáp.* 168. Pág. 1720-1731.
16. COALSOAN, Andriews, et al. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest.* 80:254-258. 1981.
17. FAGON, J. CHASTRE, A. et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138:110-116. 1988.
18. BATES, J. et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 101:1005-1112. 1992.

19. TORRES, A. et al. Especificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147: 925-957. 1993.
20. BASELSKI, Vickie et al. The Standardization of Criteria for Processing and interpreting Laboratory Especimen. *Chest* Vol. 102. No. 5. Noviembre 1992. Suplemento 1. Pág. 565S-570S.
21. MEDURI, G. et al. Bilateral bronchoalveolar lavage in the diagnosis opportunistic pulmonary infectious. *Chest.* 100:1272-1276. 1991.
22. BASELSKI, Vickie, WUNDERINK, Richard. Bronchoscopic Diagnosis of Pneumonia. *Clinical Microbiology Review.* Octubre de 1994. Vol. 7 No. 4. Pág. 533-558.
23. MALONEY, Susan et al. Epidemic Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Clinics in Chest Medicine.* Vol. 16. No. 1. Marzo de 1995. Pág. 209-223.
24. FINEGOLD, Sydney. Aspiration Pneumonia. *Review of Infectious Disease.* 1991;13 (suppl. 9): 737-742.
25. La tuberculosis afecta al 95 % de América Latina, *Nuevo El Siglo.* 23 de marzo de 1996. Pág. 13.
26. LEVINE, S. An approach to the diagnosis of pulmonary infectious in immunosuppressed patients. *Semin. Respir. Infect.* 7: 81-95. 1992.
27. FARR, B. et al. Prediction of microbial etiology at admission to the hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax.* 44:1031-1035.1989.
28. WIMBERLY, N. et al. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am. Rev. Respir. Dis.* 119:337-343. 1979.
29. MEDURY, Umberto, CHASTRE, Jean. The Standardization of Bronchoscopic Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* Vol. 102. No. 5. Noviembre 1992. Suppl. 1.
30. CHASTRE, J. et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130:924-929. 1984.

31. WUNDERINK, Richard et al. Methodology for Clinical Investigation of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. Vol. 102. No. 5. Noviembre 1992. Pág. 580-587. Suppl. 1.
32. BAKER, Albert, et al. Decision making in nosocomial pneumonia. *Chest* Vol. 107. No. 1. Enero 1995. Pág. 85-95.
33. ANAISSIE, Elias, RINALDI, Michael, SAROSI, George. Focus on Fungal Infections: Introduction and Comprehensive Summary. *Clinical Infectious Diseases*. 1992; 14 (suppl. 1): 1-3.
34. SUSSMANN, Otto et al. Manual de toma de Muestras para Microbiología. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Infectología. Laboratorio de Microbiología. Santafé de Bogotá, 1992. Pág. 15-18.
35. PINGLETON, Susan et al. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia; criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest*. Vol. 102 No. 5. Noviembre de 1992. Suplemento 1. Pág. 557-564.
36. CANTRAL, David et al. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of bacterial pneumonia. *The American Journal of Medicine*. Vol. 95. Diciembre 1993. Pág. 601-607.
37. MARQUETTE, Charles et al. Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *American Review Respiratory Disease*. Vol. 147. 1993. Pág. 211-214.
38. AUBAS, Sylvie et al. Bronchoalveolar lavage for diagnosing bacterial pneumonia en mechanically ventilated patients. *American Journal of Respir. Crit. Care. Med*. Vol. 149. 1994. Pág. 860-866.
39. NIEDERMAN, Michael et al. Invasive Diagnostic Testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. Vol. 150. 1994. Pág. 565-569.
40. DAL NOGARE, Anthony. Nosocomial Pneumonia in the Medical and Surgical Patients. *Medical Clinics of North America*. Vol. 78. No. 5. Septiembre de 1994. Pág. 1081-1090.
41. SANFORD, Rubin et al. Diagnostic imaging of pneumonia and its complications in the critically ill patients. *Clinics in Chest Medicine*. Vol. 16. No. 1. Marzo de 1995. Pág. 45-59.

42. AGUDELO, Sandra. Prevalencia y Factores de Riesgo de infecciones por bacterias no fermentadoras en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Cancerología. Noviembre de 1996.

42. AGUDELO, Sandra. Prevalencia y Factores de Riesgo de Infecciones por bacterias
no fermentadoras en pacientes con cáncer. Instituto Nacional de Cancerología.
Noviembre de 1996.

I/323/97 Original.

- Técnicas microbiológicas

- Diagnóstico

- Neoplasmas

- filtración

- Pulmón

- Paecutiis

- Reyes Ortiz, Leonardo; Suñer, Otto;

Rivas Pinedo, Pilar; Fernández de Castro Medina

- Poma, Norma

Instituto Nacional de Cancerología



INC002631