

11237

265



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ASPECTOS RADIOLOGICOS DE ASPERGILOSIS PULMONAR EN NIÑOS. PRESENTACION DE 15 CASOS

TRABAJO DE FIN DE CURSO
QUE PRESENTA LA

DRA. IRAIDA OROZCO LOZA

PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA



MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

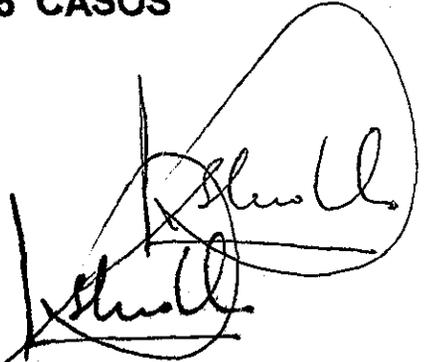
265

ASPECTOS RADIOLOGICOS DE ASPERGILOSIS PULMONAR EN NIÑOS.

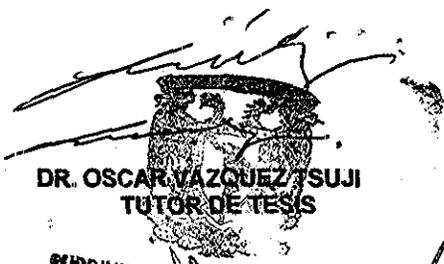
PRESENTACION DE 15 CASOS



DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

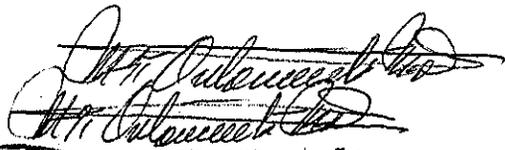


DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR. OSCAR VAZQUEZ TSUJI
TUTOR DE TESIS

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
N. A. B.



DRA. MARIA A. MORA TISCAREÑO
COORDINADORA DE TESIS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A mi esposo Rodrigo con todo mi amor

A mis Padres y Hermanos

A mis compañeros

A mis Maestros

A todos los niños, en especial los del Instituto Nacional de Pediatría que me permitieron aprender de su enfermedad y me hicieron sentir la confianza de expresar el saber.

Al Instituto Nacional de Pediatría.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASPECTOS RADIOLOGICOS DE ASPERGILOSIS PULMONAR EN NIÑOS.

PRESENTACION DE 15 CASOS

* Dr. Oscar Vázquez Tsuji , ** Dra. María A. Mora Tiscareño , *** Dra. Iraida Orozco Loza.

* Servicio de Parasitología y Micología, **Departamento de Radiología, ***Residente de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría, SSA. México.

RESUMEN:

Diseño : Descriptivo con presentación de casos.

Objetivos:

- 1) Conocer las imágenes radiológicas previas, durante y posterior a la realización del diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de aspergilosis pulmonar.
- 2) Describir las imágenes radiológicas de la enfermedad, en casos diagnosticados tempranamente mediante detección de antígeno galactomanan mediante anticuerpos monoclonales para especies de *Aspergillus*.
- 3) Correlacionar las manifestaciones radiológicas con la sintomatología en casos diagnosticados de manera temprana mediante detección de antígeno galactomanan por anticuerpos monoclonales para especies de *Aspergillus*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Material y Métodos

Se incluyeron en el estudio expedientes clínicos y radiológicos de niños con edades comprendidas entre un día de vida hasta los 18 años, con diagnóstico confirmado de aspergilosis, que estuvieron hospitalizados en los diferentes departamentos o servicios del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de noviembre de 1998 a diciembre de 2000, de ambos géneros, siendo diagnosticados por clínica, radiología y confirmados por detección de antígeno galactomanan mediante anticuerpos monoclonales para especies de *Aspergillus*, y con los diferentes tratamientos establecidos. Se analizaron las radiografías de tórax previas al diagnóstico, después de realizado el diagnóstico y posterior al tratamiento. Considerándose previo al diagnóstico las etapas tempranas las cuales se definen como periodo en el cual no se hace evidente toda la sintomatología clínica y cuyo periodo de incubación no se ha descrito. Se excluyeron todos niños con otros procesos infecciosos concomitantes o relacionados, que producen cambios radiológicos que pudieran interferir con la interpretación radiológica, así como los casos en los que no se confirmó por laboratorio el diagnóstico. También se eliminaron los casos los que no se encontraron todas la variables en el expediente clínico o no se encontró el expediente radiológico.

Resultados:

Los patrones radiológicos observados antes de la realización del diagnóstico fueron; infiltrado intersticial puro (6.6%), infiltrado intersticial asociado a reforzamiento peribronquial (13.3%), reforzamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

peribronquial puro (33.3%), infiltrado parahiliar con consolidación (6.6%), infiltrado intersticial con consolidación alveolar (6.6%), radiología normal (33.3%).

Los patrones radiológicos encontrados al momento del diagnóstico etiológico fueron; infiltrado intersticial puro (20%), infiltrado intersticial asociado a reforzamiento peribronquial (13%), infiltrado intersticial asociado a infiltrado micro y macronodular (6.6%), consolidación parahiliar y basal (13.3%), infiltrado intersticial asociado a nódulo único (6.6%), infiltrado intersticial asociado a consolidación, cavitaciones, absceso pulmonar y derrame pleural (6.6%), reforzamiento peribronquial puro (6.6%), reforzamiento peribronquial asociado a condensación alveolar, consolidación y derrame pleural (6.6%), infiltrado micro y macronodular y condensación alveolar (6.6%), cavitaciones (6.6%), radiología normal (6.6%)

Conclusiones:

Las manifestaciones radiológicas en etapas tempranas de la aspergilosis pulmonar van a depender de que tan tempranamente se realice el diagnóstico. De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo:

1.- La aspergilosis pulmonar en niños en fases tempranas de instalación y antes del establecimiento del diagnóstico se manifiesta desde el punto de vista radiológico con la presencia de infiltrado intersticial puro o infiltrado intersticial asociado a reforzamiento peribronquial en el 60% de los casos estudiados en la presente serie de pacientes y con menor frecuencia a otras manifestaciones radiológicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.- La aspergilosis pulmonar en etapas tempranas de la enfermedad puede manifestarse desde el punto de vista radiológico con una radiografía normal.

3- Las principales manifestaciones radiológicas de la aspergilosis pulmonar en niños al momento del diagnóstico cuando se usan técnicas de diagnóstico rápido de biología molecular son; presencia de infiltrado intersticial puro y infiltrado intersticial asociado a otras manifestaciones radiológicas como reforzamiento peribronquial en el 66.6% de los casos de la serie estudiada.

4.- La presencia de manifestaciones radiológicas como infiltrado micronodular, infiltrado macronodular, cavitación, abscesos y derrame pleural se observan con baja frecuencia cuando el diagnóstico de aspergilosis pulmonar se realiza de manera temprana con técnicas de biología molecular.

5.- Las manifestaciones radiológicas severas descritas en las diferentes publicaciones se describen en pacientes diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, lo anterior se debe a que con anterioridad los métodos diagnósticos tenían baja sensibilidad.

6.-En el presente trabajo se describen las manifestaciones radiológicas observadas en etapas tempranas de la enfermedad debido a el uso de técnicas de biología molecular que hacen posible realizar el diagnóstico de manera temprana.

Palabras clave: Aspergilosis, niños.



INTRODUCCION

Antecedentes

La aspergilosis es una afección multiorgánica debida a la presencia de hongos monomórficos que forman micelios. La aspergilosis se presenta la mayor parte de las veces como una infección de naturaleza oportunista con cuadros de localización pulmonar, sinusal o formas diseminadas, también puede manifestarse como cuadros de naturaleza alérgica en pacientes atópicos o infecciones localizadas en pacientes sin compromiso inmunológico en oídos y uñas (1, 2)

Etiología

Se han reportado aproximadamente 300 especies del hongo (1). La mayoría de las enfermedades causadas por éste hongo en niños son por *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans* y *Aspergillus terreus*. (1, 2) y otras referidas con menor frecuencia como *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus candidus*, *Aspergillus amstelodami*, *Aspergillus ostus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus restrictus*. (3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Antecedentes históricos.

El término de aspergilosis fué acuñado por Micheli a principios del siglo XVIII (1729) debido a la similitud de los órganos de reproducción de éstos microorganismos con el Aspergusto: globo perforado usado para asperjar agua bendita durante las ceremonias religiosas.

Las primeras descripciones fueron en 1856 cuando Virchow publicó un estudio acerca de la enfermedad bronquial y pulmonar de cuatro casos de aspergilosis. En 1897 Renov publicó en Francia una revisión de 6 casos de enfermos que se dedicaban a la limpieza de palomares. En 1909 Link describió varios tipos de Aspegillus de material en descomposición. Fue hasta 1952 cuando se inicia la descripción de los cuadros producidos por el Aspergillus. (1)

Epidemiología .

Habitualmente la infección se adquiere a partir de la inhalación de esporas transportadas en el aire, las cuales se encuentran de manera libre en el suelo y en la vegetación en todo el mundo, desechos orgánicos, alimentos en descomposición, polvo de construcciones y ductos de aire entre otros; siendo más susceptibles a infectarse los pacientes inmunocomprometidos, (1, 2) en éstos pacientes la infección se disemina extensamente de forma hematógena(4). La infección cutánea es consecuencia de contaminación de heridas, inoculación intradérmica o diseminación hematógena. La ingestión y la aspiración también pueden producir enfermedad (1). Los factores predisponentes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que más comúnmente se asocian son estados que producen neutropenia severa como las leucemias, uso de quimioterapia intensa, desnutrición y el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) en éstos últimos pacientes se presenta como enfermedad invasiva y sistémica (5).

* Manifestaciones clínicas:

Para su descripción más detallada se agrupan las enfermedades causadas por *Aspergillus*, considerando la gran complejidad de los cuadros clínicos de la manera siguiente (1) :

l) Síndromes de Hipersensibilidad:

a) Asma atópica, b) alveolitis alérgica y c) aspegilosis broncopulmonar alérgica.

a) Asma atópica: Se produce por la inhalación de esporas con respuesta mediada por IgE y broncoespasmo, manifestaciones inespecíficas con ausencia de infiltrados pulmonares o fiebre, los síntomas son inespecíficos es decir son iguales a otros procesos alérgicos, presentando los pacientes rinorrea, edema de mucosa nasal, estornudos constantes, conjuntivitis y prurito nasal (6)

b) Alveolitis alérgica extrínseca: también llamada "pulmón del granjero"(1), esta neumonitis se encuentra presente en individuos no atópicos tras exposiciones reiteradas de polvos orgánicos como el *Aspergillus*, principalmente visto en limpiadores de cuero y granjeros. Se



manifiesta con tos, fiebre y disnea a las 4-6 horas de la exposición con el alérgeno micótico, probablemente causada por complejos inmunes.

c) **Aspergilosis broncopulmonar alérgica:** colonización crónica con producción de Inmunoglobulina G e Inmunoglobulina E que ocasiona broncoespasmo y bronquiectasias, complicando en un 10% las enfermedades pulmonares crónicas como asma o fibrosis quística. Se ha presentado hemoptisis, dolor pleurítico y fiebre, así como tos y expectoración café, la presencia de tapones se encuentran en el 10% de los casos, los pacientes presentan eosinofilia, que conjuntamente con los datos clínicos y la presencia de hipersensibilidad cutánea hacen el diagnóstico (7).

II) Síndromes Saprofiticos :

- a) Aspergiloma o micetoma sinusal
- b) Aspergilomas pulmonares y
- c) Saprofitación en pacientes quemados.

a) Aspergiloma o micetoma sinusal.

Se presenta como una masa formada por micelio micótico dentro de las cavidades sinusales, generalmente cursa asintomática pero puede volverse invasiva en pacientes inmunocomprometidos.

b) Aspergilomas pulmonares :

Su formación se inicia por la aspiración de esporas, formando una masa micelial amarilla café-verdosa que se rodea de una pared fibrosa, generalmente es única. Este puede actuar como válvula y provocar obstrucción bronquial cuando existe mal drenaje y rara vez se complican

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a enfermedad invasora pulmonar en pacientes inmunocompetentes . Se presenta por lo general en el interior de cavernas o ectasias pre-existentes.

c) Saprofitación en pacientes quemados. Generalmente sobre la piel ya que el hongo se nutre de el material orgánico producido por el tejido muerto y desvitalizado. (1)

III) Enfermedad invasora:

a) Aspergilosis pulmonar invasora, b) aspergilosis sinusal invasora, c) Endoftalmitis fúngica, d) Aspergilosis cerebral, e) Osteomielitis, f) Absceso epidural y g) Endocarditis.

a) Aspergilosis pulmonar invasora. Es una entidad clínica rara y de mal pronóstico, se observa en pacientes inmunosuprimidos,(1,2,3,5), invade el tejido pulmonar; se han reportado la presencia de aspergilosis pulmonar invasiva después del trasplante de pulmón asociado con la inmunosupresión, pero que ya se encontraba colonizado (8). La enfermedad cursa como un cuadro neumónico unilateral o bilateral que puede evolucionar a neumonía necrotizante o con la producción de empiemas. El cuadro puede manifestarse con fiebre, expectoración mucopurulenta, hemoptisis, astenia y adinamia en sus inicios, sin embargo la mayoría de los casos evolucionan hacia la insuficiencia respiratoria en pocas horas (1,4). La infección puede progresar e invadir órganos como hígado, intestino, bazo, corazón y sistema nervioso central; entre otros (1, 2, 3, 8, 9, 10, 11).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

b) Aspergilosis sinusal invasora.

Se manifiesta como un cuadro de sinusitis con la presencia de escara centinela en cornetes o mucosa del septum nasal, hiperemia ipsilateral al seno maxilar afectado, fiebre, sin presencia de descarga retranasal, con presencia de celulitis periorbitaria, proptosis y quemosis cuando se produce invasión hacia cerebro (1).

c) Endoftalmitis fúngica.

Habitualmente se presenta en pacientes con antecedente de traumatismos oculares, en un estudio de descompresión del nervio óptico secundario a trauma se encontraron 4 casos en pacientes inmunocompetentes (12). En una serie de pacientes con trasplante de hígado por autopsia se encontró gran incidencia de aspergilosis, reportándose la endoftalmitis como segundo sitio de infección (13).

d) Aspergilosis cerebral.

Es una forma infrecuente y generalmente se presenta en las formas de diseminación sistémica. Se manifiesta con la presencia de cuadros de focalización y desde el punto de vista radiológico es difícil de distinguir de un absceso. La mortalidad en estos casos es del 100%. Donde se incluyen factores de riesgo como neutropenia, terapia inmunosupresora, recuento de CD4 bajo y trasplante. El Líquido Ceforraquideo no es diagnóstico y se requiere de la realización de una tomografía axial computada de cráneo (1,2,8,14,15).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

e) Osteomielitis vertebral.

Se manifiesta como un cuadro de osteomielitis micótica indistinguible desde el punto de vista clínico de un cuadro bacteriano con la presencia de lesiones líticas, geodos, periostitis. Generalmente se asocia a cuadros de diseminación sistémica. Se reportó un caso de osteomielitis vertebral por aspergillus en un paciente con alteración de la inmunidad celular, en el cual no hubo respuesta al tratamiento con doble medicamento incluso perilesional, por lo cual fallece el paciente (1,2, 16).

f) Absceso epidural

Es una forma clínica rara que se observa en pacientes gravemente inmunocomprometidos (1).

g) Endocarditis

Se ha observado sobre todo en pacientes que usan drogas intravenosas. Generalmente se producen vegetaciones de gran tamaño y el tratamiento siempre es quirúrgico (1).

h) Aspergilosis cutánea

Se presenta sobre todo en pacientes con sujetadores para venoclisis y en pacientes con cintas adhesivas de larga estancia en piel. Se manifiesta con la presencia de lesiones ulcerosas de fondo limpio que en sus inicios pueden cursar con costras de color negrozco que deben ser diferenciadas de mucormicosis. Se ha reportado la presencia de aspergilosis en escroto en un paciente post-trasplante de médula ósea, en el cual la manifestación en piel fue parte de las manifestaciones en la enfermedad diseminada (17).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV) Formas en el paciente inmunocompetente

a) Onicomycosis y b) otomycosis.

a) Onicomycosis

Las uñas pueden ser afectadas esporádicamente por algunas especies de *Aspergillus* como *A. niger*, *A. terreus*, y *A. fumigatus*. Se afecta más en las uñas de los pies, se ha visto en personas con problemas circulatorios o posterior a traumatismos. Clínicamente las lesiones son similares a las producidas por los dermatofitos. (1,2)

b) Otomycosis.

Se presenta sobre todo en pacientes con el antecedente de natación. La enfermedad es producida principalmente por *Aspergillus Níger* y se manifiesta como una otitis externa con presencia de dolor localizado a conducto auditivo externo, hiperemia de la piel del conducto auditivo externo.

V) Aspergilosis nosocomial.

Se han reportado casos de aspergilosis nosocomial en áreas de remodelación de Hospitales, en la cual inician los síntomas posteriores a 72 horas de ingreso. Este grupo comprende prácticamente todas las formas de aspergilosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos. El pronto reconocimiento de esta entidad es fundamental ya que la mortalidad en los brotes es extremadamente alta. Se recomienda rastreo epidemiológico en hospitales en remodelación mediante la prueba de detección de antígeno galactomman (18, 19).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*** Histología de la Aspergilosis:**

En cuanto a la histopatología de la aspergilosis, Orr y cols. (1,2) describieron la lesión típica inicial de la aspergilosis pulmonar invasiva con la presencia de nódulos de 1 a 3 cm, ó lesiones blancas compuestas de una zona gris amarilla central de tejido necrótico rodeada por un borde de hemorragia y una arteria trombosada en el borde de la lesión. Existe la presencia de hifas en la vía endotraqueal con necrosis e isquemia de áreas pequeñas en el pulmón. Las lesiones se presentan en las primeras dos semanas del síndrome de aspergilosis pulmonar invasiva, evolucionando abruptamente a consolidación pulmonar bilateral difusa (con ó sin cavitación), ó menos común en forma de infiltrado pleural basal, con presencia de infarto hemorrágico de la arteria pulmonar principal (1,2,3).

*** Diagnóstico:**

a) Clínico:

La sospecha clínica de aspergilosis se basa en todos los antecedentes, y en los hallazgos como cuadro febril persistente, cuadro respiratorio con presencia de tos no cianosante ni hemetisante en ocasiones de evolución de días a semanas; o ante la presencia de infiltrados inexplicables en la radiografía de tórax, en pacientes leucémicos bajo quimioterapia en los cuales ya se han estudiado y descartado otras etiologías bacterianas con persistencia de lo anterior.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*** Histología de la Aspergilosis:**

En cuanto a la histopatología de la aspergilosis, Orr y cols. (1,2) describieron la lesión típica inicial de la aspergilosis pulmonar invasiva con la presencia de nódulos de 1 a 3 cm, ó lesiones blancas compuestas de una zona gris amarilla central de tejido necrótico rodeada por un borde de hemorragia y una arteria trombosada en el borde de la lesión. Existe la presencia de hifas en la vía endotraqueal con necrosis e isquemia de áreas pequeñas en el pulmón. Las lesiones se presentan en las primeras dos semanas del síndrome de aspergilosis pulmonar invasiva, evolucionando abruptamente a consolidación pulmonar bilateral difusa (con ó sin cavitación), ó menos común en forma de infiltrado pleural basal, con presencia de infarto hemorrágico de la arteria pulmonar principal (1,2,3).

*** Diagnóstico:**

a) Clínico:

La sospecha clínica de aspergilosis se basa en todos los antecedentes, y en los hallazgos como cuadro febril persistente, cuadro respiratorio con presencia de tos no cianosante ni hemetisante en ocasiones de evolución de días a semanas; o ante la presencia de infiltrados inexplicables en la radiografía de tórax, en pacientes leucémicos bajo quimioterapia en los cuales ya se han estudiado y descartado otras etiologías bacterianas con persistencia de lo anterior.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En los casos de aspergilosis alérgica los antecedentes de atopia y la sintomatología rinofaríngea pueden hacer la sospecha diagnóstica.

La aspergilosis cutánea se basa primero en los antecedentes de traumatismo etc. donde aparece una lesión de bordes eritematosos, de crecimiento lento y fiebre persistente.

En un estudio de niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la presentación de aspergilosis se reporta de la siguiente manera: en los casos de neumonía existió fiebre, dolor torácico, estertores crepitantes bilaterales, siendo detectados diferentes especies de *Aspergillus*, en otros se reporta fiebre persistente, crisis convulsivas, y estertores crepitantes. En algunos casos se refiere además de lo anterior la presencia de dolor abdominal, y disminución del murmullo vesicular bilateral. En los casos de estos pacientes con celulitis se reporta la presencia de absceso concomitante y lesiones diversas en piel. (1,2, 20)

b) Laboratorio:

La detección de *Aspergillus* en sangre es difícil aún en los casos con aspergilosis pulmonar invasiva diseminada, por lo tanto se han usado tres métodos serológicos :

1) Prueba de aglutinación en latex (LA), 2) Prueba de enlace enzimático (EIA) y 3) La medición de la concentración plasmática de 1-3 Beta-D-glucan (BDG).

La aglutinación en latex y el EIA , detectan el antígeno galactomannan circulante. Se ha reportado mayor sensibilidad en la EIA que en la LA,(1,2,21) en los casos de aspergilosis pulmonar invasiva. Cuenta con

En los casos de aspergilosis alérgica los antecedentes de atopia y la sintomatología rinofaríngea pueden hacer la sospecha diagnóstica.

La aspergilosis cutánea se basa primero en los antecedentes de traumatismo etc. donde aparece una lesión de bordes eritematosos, de crecimiento lento y fiebre persistente.

En un estudio de niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la presentación de aspergilosis se reporta de la siguiente manera: en los casos de neumonía existió fiebre, dolor torácico, estertores crepitantes bilaterales, siendo detectados diferentes especies de *Aspergillus*, en otros se reporta fiebre persistente, crisis convulsivas, y estertores crepitantes. En algunos casos se refiere además de lo anterior la presencia de dolor abdominal, y disminución del murmullo vesicular bilateral. En los casos de estos pacientes con celulitis se reporta la presencia de absceso concomitante y lesiones diversas en piel. (1,2, 20)

b) Laboratorio:

La detección de *Aspergillus* en sangre es difícil aún en los casos con aspergilosis pulmonar invasiva diseminada, por lo tanto se han usado tres métodos serológicos :

1) Prueba de aglutinación en latex (LA), 2) Prueba de enlace enzimático (EIA) y 3) La medición de la concentración plasmática de 1-3 Beta-D-glucan (BDG).

La aglutinación en latex y el EIA , detectan el antígeno galactomannan circulante. Se ha reportado mayor sensibilidad en la EIA que en la LA,(1,2,21) en los casos de aspergilosis pulmonar invasiva. Cuenta con

una sensibilidad de 23%, especificidad de 98% y un valor predictivo positivo de 64% para la LA en contraparte con la medición de la concentración de 1-3 Beta-D glucan (BDG), en la cual se reporta una sensibilidad de 27%, con una especificidad de 88%, y un factor predictivo positivo de 52%. Concluyendo ambas tienen una especificidad alta, con una sensibilidad baja en los casos de aspergilosis pulmonar invasiva (API) (21), en otros estudios se reporta la sensibilidad de la LA entre 43%- 70% y la especificidad es de 90%. (1,2)

Se ha reportado la detección de antígeno galactomannan circulante siendo positivo desde 15 ng/ml y en algunos ensayos desde 1 ng/ml.

Se han reportado falsos positivos especialmente en pacientes con neutropenia severa, y considerando que tienen mayor sensibilidad lamentablemente conlleva a más falsos positivos (22).

En el caso de BDG que está presente en todas partes en el componente del hongo, y la determinación de la concentración en plasma es otro método diagnóstico útil para detectar micosis incluyendo IPA.(1,2,22). Yoshida y col. Desarrollaron un sistema de medición directa en plasma para la concentración de BDG usando factor G, el cual es altamente sensible como detector natural de los polisacáridos derivados de la herradura del hongo. La sensibilidad y la especificidad para la detección de la micosis se reporta en 90 y 100% respectivamente. Sin embargo su utilidad clínica en el diagnóstico de API no ha sido bien establecida.

La inmunodifusión en gel para *Aspergillus* es positiva cuando existen títulos altos en los casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica y aspergiloma pulmonar. En cambio en la aspergilosis pulmonar invasiva generalmente no es detectable ó se presenta positiva a títulos bajos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las precipitinas en suero determinadas mediante ELISA, hemaglutinación ó contrainmunoeléctroforesis, son positivas en el 70 a 80% de los pacientes con aspérgilosis pulmonar invasiva. Por consiguiente, la especificidad y la sensibilidad de una prueba aislada para la determinación de títulos de anticuerpos es relativamente bajo (2).

El examen directo en fresco de expectoración es un recurso útil para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva, pero debe ser relacionado con parámetros serológicos ya que puede ser simplemente colonización transitoria de la mucosa respiratoria, especialmente en pacientes con bronquiectasias y cavernas tuberculosas persistentes (1,2,6), se ha reportado hasta un 75% en los cuales las muestras de esputo fueron positivas para *Aspergillus* (23).

En los casos de aspergilosis rinosinusal el diagnóstico se basa en el hallazgo de visualización de hifas dicotomizadas septadas en las lesiones que se presentan en el septo nasal o cavidades sinusales, aunado a cultivos positivos, y no debe aparecer cristales de Charcot-Leyden , ni eosinófilos , y no debe haber antecedentes de atopia ó presencia de pólipos nasales que en este caso se debe hacer el diagnóstico de aspergilosis alérgica (1, 24, 25, 26).

En el caso de cultivo de expectoración, se tienen que llevar por lo menos 3 muestras de cultivos positivos para realizar el diagnóstico de aspergilosis pulmonar, ya que los cultivos aislados pueden ser contaminación; y debe ser relacionado con pruebas serológicas.

El cultivo en sangre se utiliza como detección conjunta sin embargo se ha reportado casos de aspergilosis pulmonar o diseminada negativo, con

determinación de antígeno positiva, en un estudio de 23 casos de aspergilosis invasiva se presentó un caso con cultivo negativo siendo determinado por antígeno positivo (1,2, 27).

c) Radiológico:

La radiografía de tórax es indispensable en el caso de aspergilosis pulmonar invasiva, los hallazgos incluyen: nódulos, infiltrado intersticial y consolidación subsegmental ó segmental (28). Se ha estudiado poco acerca de las imágenes radiológicas en las etapas iniciales, como la presencia de infiltrado parahiliar bilateral y basal estos hallazgos se reportaron en 1993, en un paciente con V.I.H. y por comprobación por patología de aspergilosis pulmonar (29). El diagnóstico temprano en el caso de aspergilosis pulmonar invasiva es muy importante, y la instalación del tratamiento ha permitido aumentar la proporción de sobrevida (1,3,28). Se describen los hallazgos radiológicos en la infección pulmonar invasiva como imagen de bronconeumonía con infiltrados y múltiples zonas de consolidación, esta imagen suele confundirse con carcinomas pulmonares (1,3,28); y en este momento la afección sistémica ya se encuentra avanzada ó en etapa crítica. La posibilidad de realizar un diagnóstico temprano a través de tomografía axial computada de tórax permite encontrar y diagnosticar aspergilosis pulmonar invasiva, en la cual se observan áreas de consolidación segmentaria con o sin nódulos con el signo de halo (nódulos rodeados por áreas de atenuación). En pacientes con neutropenia y afección en vías aéreas inferiores se observan áreas de consolidación peribronquial o como nódulos centrilobulares (1,3,28).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aunque en la TAC de tórax el signo del halo es característico de la aspergilosis pulmonar invasiva, la sensibilidad y especificidad en pacientes con neutropenia no se ha estudiado adecuadamente (29).

d) Histopatológico:

El diagnóstico histopatológico rara vez se establece debido a que se requiere de muestra y por lo cual la toma de biopsia se vuelve un procedimiento invasivo en pacientes que tienen inmunosupresión por las diferentes causas comentadas, siendo de esta manera difícil de ser diagnosticada sobretodo en los casos de aspergilosis invasiva y diseminada (1,2,3)

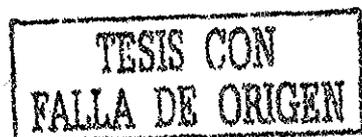
TRATAMIENTO:

El tratamiento en el caso de aspergilosis alérgica se inicia en base a los datos clínicos y de los valores de Inmunoglobulina G, Inmunoglobulina E y eosinófilos, usando antihistamínicos, desensibilización inmunológica y / o esteroides.

En la aspergilosis pulmonar se utiliza aerosol de Nistatina en una preparación de 5×10^6 U, (1,3,).

Itraconazol se puede dar en formas invasivas excluyendo las formas meníngeas; se recomienda a dosis de 10mg/kg/día por vía oral.

La anfotericina B es el tratamiento de elección para las formas invasivas se ha utilizado a dosis de 0.25-0.75 mg/kg/d, algunos autores utilizan dosis altas de anfotericina de 1 a 1.5mgkd (3) con una dosis total acumulada en niños de 30 g. Existen algunos reportes que han sugerido



Aunque en la TAC de tórax el signo del halo es característico de la aspergilosis pulmonar invasiva, la sensibilidad y especificidad en pacientes con neutropenia no se ha estudiado adecuadamente (29).

d) Histopatológico:

El diagnóstico histopatológico rara vez se establece debido a que se requiere de muestra y por lo cual la toma de biopsia se vuelve un procedimiento invasivo en pacientes que tienen inmunosupresión por las diferentes causas comentadas, siendo de esta manera difícil de ser diagnosticada sobretodo en los casos de aspergilosis invasiva y diseminada (1,2,3)

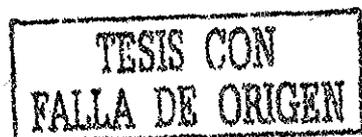
TRATAMIENTO:

El tratamiento en el caso de aspergilosis alérgica se inicia en base a los datos clínicos y de los valores de Inmunoglobulina G, Inmunoglobulina E y eosinófilos, usando antihistamínicos, desensibilización inmunológica y / o esteroides.

En la aspergilosis pulmonar se utiliza aerosol de Nistatina en una preparación de 5×10^6 U, (1,3,).

Itraconazol se puede dar en formas invasivas excluyendo las formas meníngeas; se recomienda a dosis de 10mg/kg/día por vía oral.

La anfotericina B es el tratamiento de elección para las formas invasivas se ha utilizado a dosis de 0.25-0.75 mg/kg/d, algunos autores utilizan dosis altas de anfotericina de 1 a 1.5mgkd (3) con una dosis total acumulada en niños de 30 g. Existen algunos reportes que han sugerido



la combinación de anfotericina B con imidazoles como el ketoconazol y el itraconazol ofreciendo mejores resultados (1,3,), aunque para algunos otros autores son antagonista (30). En la mayoría de las publicaciones el tiempo de tratamiento se basa en la respuesta clínica, la falta de desarrollo de aspergillus en medios de cultivo y la no positividad del antígeno específico de aspergilosis. Considerando que el tratamiento de la aspergilosis es casi siempre prolongado, se deben ver los efectos colaterales de éstos medicamentos, y ser detectados durante el seguimiento intrahospitalario y extrahospitalario. En todos los casos de aspergilosis invasiva con fiebre persistente, se deberá descartar sepsis por gram negativos, como *Klebsiella* y *Pseudomona*; u otros microorganismos como *Cándida*.

Estrategias de prevención.

El aumento significativo de los reportes de brotes de aspergilosis nosocomial subraya la importancia del mantenimiento de ambientes libres de esporas de aspergillus en pacientes con neutropenia severa. Por lo anterior, en algunos hospitales se han instalado ambientes protegidos, además de aumentar la vigilancia epidemiológica durante periodos de construcción y remodelación. Otras medidas que se han implementado, son colocar barreras entre el área de atención de pacientes y los sitios de construcción, la reparación de sistemas de aire y la ventilación adecuada, así como eliminar filtros de aire contaminados(1,2,30).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

La Aspergilosis es una enfermedad que se presenta en la mayoría de los casos como una infección oportunista en pacientes con compromiso inmunológico; la mayor parte de las veces debido a la escasa experiencia de las instituciones en donde se presentan estos cuadros; no se realiza el diagnóstico ni el tratamiento oportuno, con la consecuente alta mortalidad reportada para esta enfermedad.

El presente trabajo se justifica en base a que por lo general en el paciente inmunocomprometido con manifestaciones clínicas a nivel pulmonar, no se piensa en aspergilosis y por lo general cuando la enfermedad se diagnostica, el cuadro ya se encuentra en etapas avanzadas. Por lo anterior, el conocimiento de las manifestaciones radiológicas observadas en fases tempranas, durante la evolución y después del tratamiento, nos ayudará a contar con criterios radiológicos para el diagnóstico temprano de la enfermedad, así como para el seguimiento radiológico postterapéutico de la misma, lo anterior redundará en un tratamiento más temprano y específico, incrementando la sobrevivencia de los pacientes que presentan aspergilosis pulmonar.

OBJETIVO GENERAL

Realizar el análisis de los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes con aspergilosis confirmada mediante laboratorio con descripción de las imágenes radiológicas más tempranas observadas en estos pacientes y su evolución radiológica durante la enfermedad y posterior al tratamiento, en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 3 años.



JUSTIFICACIÓN

La Aspergilosis es una enfermedad que se presenta en la mayoría de los casos como una infección oportunista en pacientes con compromiso inmunológico; la mayor parte de las veces debido a la escasa experiencia de las instituciones en donde se presentan estos cuadros; no se realiza el diagnóstico ni el tratamiento oportuno, con la consecuente alta mortalidad reportada para esta enfermedad.

El presente trabajo se justifica en base a que por lo general en el paciente inmunocomprometido con manifestaciones clínicas a nivel pulmonar, no se piensa en aspergilosis y por lo general cuando la enfermedad se diagnostica, el cuadro ya se encuentra en etapas avanzadas. Por lo anterior, el conocimiento de las manifestaciones radiológicas observadas en fases tempranas, durante la evolución y después del tratamiento, nos ayudará a contar con criterios radiológicos para el diagnóstico temprano de la enfermedad, así como para el seguimiento radiológico postterapéutico de la misma, lo anterior redundará en un tratamiento más temprano y específico, incrementando la sobrevivencia de los pacientes que presentan aspergilosis pulmonar.

OBJETIVO GENERAL

Realizar el análisis de los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes con aspergilosis confirmada mediante laboratorio con descripción de las imágenes radiológicas más tempranas observadas en estos pacientes y su evolución radiológica durante la enfermedad y posterior al tratamiento, en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 3 años.



OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Conocer las imágenes radiológicas previas, durante y posterior a la realización del diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de aspergilosis pulmonar.
- 2) Describir las imágenes radiológicas de la enfermedad, en casos diagnosticados tempranamente mediante detección de antígeno galactomanan mediante anticuerpos monoclonales para especies de *Aspergillus*.
- 3) Correlacionar las manifestaciones radiológicas con la sintomatología en casos diagnosticados de manera temprana mediante detección de antígeno galactomanan por anticuerpos monoclonales para especies de *Aspergillus*.

HIPÓTESIS

El diagnóstico temprano de la aspergilosis pulmonar mediante técnicas de biología molecular como la detección de antígeno galactomanan mediante anticuerpos monoclonales; se encuentra asociado a manifestaciones radiológicas tempranas que no se documentan en la mayoría de los casos publicados ya que estos se diagnostican casi siempre en fases avanzadas de la enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Conocer las imágenes radiológicas previas, durante y posterior a la realización del diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de aspergilosis pulmonar.
- 2) Describir las imágenes radiológicas de la enfermedad, en casos diagnosticados tempranamente mediante detección de antígeno galactomanan mediante anticuerpos monoclonales para especies de *Aspergillus*.
- 3) Correlacionar las manifestaciones radiológicas con la sintomatología en casos diagnosticados de manera temprana mediante detección de antígeno galactomanan por anticuerpos monoclonales para especies de *Aspergillus*.

HIPÓTESIS

El diagnóstico temprano de la aspergilosis pulmonar mediante técnicas de biología molecular como la detección de antígeno galactomanan mediante anticuerpos monoclonales; se encuentra asociado a manifestaciones radiológicas tempranas que no se documentan en la mayoría de los casos publicados ya que estos se diagnostican casi siempre en fases avanzadas de la enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Descriptivo con presentación de casos.

MATERIAL Y METODOS

*** Población objetivo:**

Se incluyeron niños con edades comprendidas entre 1 día de vida hasta los 18 años con diagnóstico de aspergilosis pulmonar.

*** Criterios de inclusión:**

Edad de 1 día a 18 años de edad

Cualquier género

Diagnóstico clínico y paraclínico de aspergilosis.

*** Criterios de Exclusión:**

Falta en el expediente de las variables de interés del estudio.

Pacientes que abandonaron el tratamiento y a los cuales no se puede hacer seguimiento en un periodo mínimo de 1 mes.

*** Material y Métodos:**

Se revisarán los expedientes clínicos y radiológicos de los hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido del 4 de noviembre de 1998 al 30 de noviembre del 2000,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

25

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Descriptivo con presentación de casos.

MATERIAL Y METODOS

*** Población objetivo:**

Se incluyeron niños con edades comprendidas entre 1 día de vida hasta los 18 años con diagnóstico de aspergilosis pulmonar.

*** Criterios de inclusión:**

Edad de 1 día a 18 años de edad

Cualquier género

Diagnóstico clínico y paraclínico de aspergilosis.

*** Criterios de Exclusión:**

Falta en el expediente de las variables de interés del estudio.

Pacientes que abandonaron el tratamiento y a los cuales no se puede hacer seguimiento en un periodo mínimo de 1 mes.

*** Material y Métodos:**

Se revisarán los expedientes clínicos y radiológicos de los hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido del 4 de noviembre de 1998 al 30 de noviembre del 2000,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

25

que cursaron con aspergilosis confirmada mediante estudios de laboratorio y gabinete. En todos los expedientes se recolectarán las variables de interés en los formatos diseñados específicamente para tal fin.

*** Tamaño de la muestra**

Presentación de quince casos con todos los criterios de inclusión.

*** Variables de Interés en el estudio:**

Variables epidemiológicas: Nombre, género, edad, condiciones de hacinamiento, contacto con polvos o materiales orgánicos previos a su hospitalización. Internamiento durante brote de aspergilosis nosocomial. **Antecedentes personales no patológicos:** Contacto con polvos, material de construcción, material orgánico en descomposición, habitaciones húmedas. **Antecedentes personales patológicos:** Enfermedades inmunosupresoras, manejo con medicamentos inmunosupresores, sinusitis crónica bacteriana, sinusitis alérgica, presencia de bronquiectasias o cavernas tuberculosas, antecedentes de atopia, presencia de catéteres, sujetadores de soluciones, vendajes adhesivos.

Estudios de Laboratorio:

Biometría hemática, pruebas de detección de antígeno galactomanan para *Aspergillus* mediante anticuerpos monoclonales, cultivo en medio de Sabouraud, examen directo con hidróxido de potasio para la búsqueda de micelio del hongo y hemocultivos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRESENTACION DE LOS CASOS :

CASO 1.

Nombre: A H M
Sexo: masculino

Paciente femenino de 10 años, la cual es conocida desde noviembre 2000 con diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica M2. Ingresa para la realización del diagnóstico con un cuadro de dos semanas de evolución con presencia de tos seca, sin predominio de horario, con presencia de fiebre no cuantificada, sin predominio de horario, con presencia de vómito postprandial en varias ocasiones con pérdida de peso, una semana previa a su ingreso con presencia de petequias y equimosis generalizadas; se ingresó para inmunofenotipo, se realiza el diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica. A su ingreso la biometría hemática con leucocitos de 18,000, con neutrófilos de 4550, habiendo recibido de manera externa esteroide por dos semanas. Se inicia quimioterapia a partir del 7 de Diciembre 2000, con arabinósido, ácido transaminoretinóico y daunorrubicina. La paciente el 17 de diciembre 2000 presenta nuevamente fiebre, con presencia de foco infeccioso a nivel de codo derecho se diagnostica como artritis séptica de codo derecho por gamagrafía se inicia dicloxacilina a dosis de 100mgkd al 4 día de iniciado existe persistencia de la fiebre debido a que la paciente presenta 1000 NT se agrega amikacina para la neutropenia. La paciente persiste febril, taquipnéica, taquicárdica a pesar de la amikacina en su

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cuarto día sin evolución satisfactoria de la fiebre aunque el proceso infeccioso en codo se reporta en mejores condiciones. Presenta cuadros de tos inconstantes sin predominio de horario y malas condiciones generales, por lo que el 21 diciembre 2000 se realiza radiografía de tórax en la que se observa mínimo reforzamiento peribronquial. La paciente persiste con fiebre y tos sin predominio de horario, se solicita valoración por el servicio de parasitología y con los hallazgos radiológicos previos solicita nueva radiografía de tórax (22 diciembre 2000) en la cual se observa incremento del reforzamiento peribronquial con infiltrado intersticial parahiliar moderado, por lo cual se solicita antigenemia para *aspergilosis*. La prueba de detección de antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* se reporta positiva. La biometría hemática reporta leucocitos de 3500 con neutrófilos totales de 1000, con presencia de blastos; se inicia anfotericina B a 1 mgkd a la semana de tratamiento la paciente presenta mejoría de la fiebre con ausencia de la tos y con buenas condiciones generales, con anfotericina B a una dosis total acumulada de 30mg, continua con evolución satisfactoria, eutérmico, se egresa y se solicita control radiológico de tórax posterior al tratamiento (03 marzo 2001) el cual se observa normal. Paciente con buena evolución. Continua con vigilancia en el Servicio de Hematología a través de la consulta externa. Actualmente vivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 2

Nombre : J. H. E.

Sexo: Femenino

Paciente de 5 años conocida desde noviembre de 1997, con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica L1, bajo tratamiento con quimioterapia en fase de consolidación y efectos de quimioterapia desde el 16 de febrero de 1999, sin aplicación de la siguiente quimioterapia por la presencia de proceso infeccioso a nivel de vías aéreas superiores, se inicia tratamiento con acetilcefuroxime. Se reporta una radiografía de tórax con presencia de sobredistensión pulmonar con reforzamiento peribronquial del día 02 marzo de 1999, por la consulta externa de hematología se continua con tratamiento de acetilcefuroxime. Acude al servicio de urgencias el 09 marzo 1999 por la persistencia de tos no cianozante, no hemetizante de 20 días de evolución, con presencia de fiebre intermitente y mejoría con la administración de ácido mefenámico; con exacerbación del cuadro 24 horas previas a su ingreso con fiebre referida de 38 grados, con ataque al estado general, tos productiva no cianozante ni hemetizante. Se realiza biometría hemática en la que se reportan 3300 neutrófilos totales, se ingresa a infectología con Penicilina G sódica cristalina, al tercer día de internamiento persiste con fiebre, y tos no productiva, se solicita radiografía de tórax observándose reforzamiento de hilios bilateral, con sobredistensión pulmonar. La paciente evoluciona con fiebre sin mejoría del cuadro con incremento de los síntomas respiratorios se suspende Penicilina G sódica cristalina y se inicia dicloxacilina 100mgkd y amikacina 7.5mgkdo, la paciente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

persiste con tos con expectoración blanquecina, presencia de fiebre de hasta 38 grados. A la exploración física con presencia de estertores bronquiales, con taquipnea y taquicardia, se revalora la radiografía de tórax previa y por las características, así como evolución sin mejoría con tratamiento antimicrobiano, se solicita antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* y se reporta positivo el 14 de marzo 1999, se inicia tratamiento con anfotericina B a 1mgkd, se suspende tratamiento con dicloxacilina y amikacina. Al 7° día el paciente se encuentra eutérmico, sin tos, con buenas condiciones generales, se continua tratamiento con anfotericina B hasta completar una dosis total acumulada de 30mg. Se egresa en buenas condiciones generales. No se solicita radiografía posterior al tratamiento, se refiere buenas condiciones generales y se continua vigilancia en la consulta externa de hematología. Actualmente vivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 3

Nombre: B. V. A.

Sexo: femenino

Paciente de 5 años conocida desde marzo de 1997, con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica L2. Con efectos de quimioterapia del 10 de abril de 1998 para fase de consolidación, al final de la quimioterapia se reporta una biometría hemática con 148 neutrófilos totales. La paciente presenta un cuadro clínico de una semana de evolución con la presencia de fiebre, de hasta 38.5 grados inconstante en días aternos, sin predominio de horario y mejoría con el ácido mefenámico. Presencia de tos productiva en accesos no cianozante ni hemetizante de predominio nocturno. Acude a control en la consulta externa de hematología, se decide su ingreso el día 17 de abril de 1998, la paciente se encuentra en buenas condiciones generales sin fiebre. Biometría hemática con 5789 neutrófilos totales se decide la aplicación de quimioterapia; con la colocación de la aguja en el catéter a permanencia. La paciente presenta fiebre de hasta 39 grados, con cianosis distal y taquipnea. Queda pendiente la quimioterapia. En la radiografía de tórax se observa infiltrado intersticial bilateral parahiliar de predominio basal derecho. El hemocultivo del catéter del día 18 de abril 1998 se reporta con aislamiento de *Pseudomonas* por lo cual se inicia manejo con vancomicina a 40mgkd y ceftazidime 150mgkd, con retiro posterior del catéter. La paciente presenta picos aislados de fiebre, con evolución estable, se consideran los antecedentes de tos y fiebre intermitente,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

además de los hallazgos radiológicos por lo cual se solicita antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus*, reportándose positiva el 23 de abril de 1998, debido a que la paciente ya se encuentra en buenas condiciones generales se egresa con manejo ambulatorio con Itraconazol sin embargo, 10 días posteriores al inicio del tratamiento, presenta nuevamente tos y la radiografía de tórax (8 mayo 1998) infiltrado intersticial moderado de base derecha, con sobredistensión pulmonar, se toma antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* y se reporta positiva, por lo cual se decide ingreso con administración de anfotericina a 1 mgkd, continuándose el itraconazol hasta 21 días, se lleva la anfotericina a 30 de dosis total acumulada, reportándose la antigenemia negativa al término del tratamiento. Paciente con evolución adecuada, asintomática, sin fiebre ni presencia de tos. Continua en vigilancia en hematología. Actualmente vivo.

CASO 4

Nombre: B. A. G.

Sexo: Femenino

Paciente de 5 años conocida desde abril de 1997 con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica L2. Se aplica la quimioterapia el día 10 de marzo de 1998 con ciclofosfamida y triple intratecal, encontrándose en fase de consolidación. El 20 de marzo presenta cuadro caracterizado por tos y fiebre no cuantificada la cual mejoró con ácido mefenámico con tratamiento ambulatorio con mejoría clínica habiendo terminado el tratamiento una semana previa a su consulta. La paciente se ingresa el día 13 de abril para la administración de la quimioterapia, proveniente de la consulta externa de hematología, a su ingreso con presencia de tos en accesos no cianozante ni hemetizante, sin predominio de horario, sin evidencia de fiebre, con buen estado general. Se decide posponer la quimioterapia debido a que en ese momento existía un brote de aspergilosis nosocomial en los servicios de hematología y oncología. A la exploración física la paciente presenta estertores gruesos transmitidos. Se toma biometría hemática la cual se reporta con Hb de 13, leucocitos de 4000, con 3050 neutrófilos totales. En la radiografía de tórax del día 13 de abril del 1998 se observa mínimo reforzamiento peribronquial y basal derecho. Por parte del servicio se considera normal. Se decide mantener en vigilancia se administró una dosis única de arabinósido C. El día 21 abril de 1998 se reporta antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* positiva. Ante el antígeno positivo para *Aspergillus* se inició itraconazol, sin embargo en la

biometría del día 24 de abril 1998 se reportan 897 neutrófilos totales, con presencia de tos esporádica sin fiebre, con estado general regular, se observan micelios en aspirado bronquial, por lo cual se decide cambiar tratamiento a anfotericina B 1 mgkd. Se da una dosis total acumulada de anfotericina B de 27mg, con cultivos negativos. La paciente se egresa en buenas condiciones generales. Se realizó una radiografía el 25 de septiembre de 1998 en la cual se observa reforzamiento peribronquial basal derecho. Continúa en vigilancia en la consulta externa. Actualmente vivo.

CASO 5

Nombre: R. C. J.

Sexo: femenino

Paciente de 2 años conocido desde Julio de 1999 con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica L1. En esta ocasión se inicia inducción a la remisión con vincristina, adriamicina, metrotexate y prednisona, egresándose asintomático. Reingresa para continuar su quimioterapia 16 de septiembre siendo egresado el día 20 de septiembre 1999, posterior a la aplicación de la quimioterapia. La paciente en su domicilio se encuentra asintomático durante 6 días. 24 horas previas a su ingreso presenta fiebre no cuantificada, con mal estado general, hiporexia por lo que acude a urgencias. A su ingreso el día 28 de septiembre de 1999 presenta fiebre y mal estado general, se solicita una biometría hemática en la cual se reportan 900 leucocitos sin diferencial. Se decide ingreso a Servicio de Infectología con inicio de cefalotina a 100mgkd y amikacina a 7.5mgkdo, se agrega 48 horas posteriores a su ingreso tos no hemetizante ni cianozante, sin predominio de horario con malestar general, con fiebre persistente. Se observan lesiones en cavidad oral por lo que se considera que el paciente cursa con un cuadro de mucositis se inicia tratamiento con clindamicina 40mgkd y se suspende cefalotina se continua con amikacina, se continúa tratamiento hasta completar 10 días. Al final de éste tratamiento el paciente vuelve a presentar fiebre, pero esta se hace persistente, con presencia de taquipnea, taquicardia y malas condiciones generales, por lo que se decide inicio de fluconazol a

10mgkd el día 11 de octubre 1999, sin embargo solo se mantiene eutérmico por dos días con persistencia de la fiebre y taquipnea. La radiografía de tórax se refiere sin áreas de consolidación, sin especificar las características; se decide cambio de antibiótico a ceftazidime por la mala evolución, se refiere mejoría de la fiebre, sin embargo a pesar del cambio de antibióticos persiste con fiebre y tos no productiva. Se considera mala evolución se solicitan antígeno para *Candida* y *Aspergillus*, Se reporta el antígeno para *Aspergillus* positivo el 12 de Octubre 99; por lo cual se suspende fluconazol y se inicia anfotericina B a 1mgkd , el paciente a las 48 hrs de iniciado se reporta eutérmico, sin taquinea, con condiciones generales estables, con disminución de los eventos de tos hasta desaparecer. Continúa con buena evolución se toma control el cual se reporta negativo se suspende anfotericina B con una dosis total acumulada de 24mg. Paciente con buena evolución. Continúa con tratamiento para su leucemia. Actualmente vivo.

CASO 6

Nombre: B.C.S

Sexo: masculino.

Paciente de 3 años, conocido desde junio 1998, con el diagnóstico de rabdomyosarcoma paratesticular derecho. Recibió quimioterapia el día 25 de Junio 1998 con vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y Cis-platino. Ingresa en esta ocasión el 6 Julio 1998 por la presencia de gastroenteritis, se realiza el diagnóstico de choque mixto se ingresa a la Unidad de Terapia Intensiva con tratamiento con ceftriaxone a 100mgkd, clindamicina 40mgkd, con evolución tórpida se suspende esquema anterior se inicia cefepime, el paciente evoluciona con una sepsis descompensada, se continua tratamiento con cefepime hasta 22 días, durante una semana se mantiene eutérmico. El 30 de Julio 98 se diagnostica Varicela, continua con datos de sepsis. Su evolución es tórpida pero estable, sin fiebre, las condiciones generales se refieren adecuadas. El 4 de agosto 1998 presentó tos y fiebre de hasta 38 grados, y se reportan hipotermias. Presenta absceso escrotal, se inicia tratamiento con dicloxacilina y amikacina, persiste con fiebre. Cuenta con una biometría hemática con hemoglobina de 12.2, 8400 leucocitos, con 6100 neutrófilos totales, con 47mil plaquetas. En la radiografía de tórax se observa infiltrado intersticial parahiliar y apical izquierdo. Considerándose la mala evolución se inicia anfotericina a 1 mgkd el día 6 agosto 1998 y se solicita antígeno para *Aspergillus* y *Cándida*. Se refiere mejoría, a los 3 días de iniciado el tratamiento, manteniéndose eutérmico. No se solicita el Antígeno y por mejoría se suspende

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

anfotericina en una dosis total acumulada de 8mg. Se mantiene eutémico hasta el 19 de agosto, presentándose nuevamente fiebre, taquipnea, tos seca, no hemetizante no disneizante, ni cianozante, con mal estado general, por lo cual se solicita nuevamente antígeno para *Aspergillus* y se realiza una radiografía de tórax en la cual se observa infiltrado intersticial parahiliar apical derecho, imagen nodular parahiliar izquierda. El antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* se reporta positivo el día 20 de agosto 1998, por lo cual se reinicia anfotericina 1 mgkd. Paciente con evolución satisfactoria, termina esquema de antibióticos, con eutermia, buenas condiciones generales, se suspende anfotericina B, con una dosis total acumulada en 30mg, el día 17 de septiembre se realiza radiografía de tórax en la cual se observa infiltrado parahiliar izquierdo, se decide egreso por mejoría. Actualmente vivo, seguimiento en la consulta de Oncología.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 7

Nombre: B. P. D.

Sexo: Masculino

Paciente de 9 años, conocido desde febrero del 1999 con el diagnóstico de leucemia aguda infoblástica L. 2. Recibió quimioterapia 8 marzo 1999 con vincristina, metrotexate y prednisona y el 12 de marzo L-asparginasa. Acude el 15 marzo con un cuadro de 3 días de evolución tos hemetizante no disneizante ni cianozante, fiebre, vómito de contenido gástrico. Con una biometría hemática con 9.2 hemoglobina, con 500 Leucocitos sin diferencial, 9000 plaquetas. Se solicita radiografía de tórax en la cual se observa infiltrado intersticial, imagen de consolidación alveolar, broncograma aéreo derecho. Se inicia tratamiento con clindamicina 40mgkd y ceftazidime 150mgkd. La paciente persiste con taquicardia, taquipneica, con fiebre, se cambia esquema con meropenem y amikacina el día 16 de marzo 1999, se realizó radiografía de tórax en la cual se observa infiltrado intersticial parahiliar izquierda, con imágenes de condensación alveolar y broncograma aéreo. La paciente persiste con neutropenia severa. A la exploración física con estertores crepitantes, por la evolución tan agresiva se solicita valoración por parasitología, ya que en tan solo 24hrs la radiografía de tórax se torna más patológica. Se decide inicio con anfotericina 1 mgkd y se solicita antigenemia para *Cándida* y *Aspergillus* y se reporta antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* positivo y para

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cándida. Paciente persiste en malas condiciones generales con presencia de choque séptico el día 18 marzo 1999, con foco a nivel pulmonar probablemente causado por el *Aspergillus*. El día 19 de marzo se observa imagen sugestiva de derrame pleural bilateral, persiste febril a pesar del tratamiento con meropenem y amikacina. Además de la anfotericina se inicia itraconazol por lo agresivo del cuadro, el paciente persiste con fiebre de hasta 38 grados, El día 25 de marzo la radiografía de tórax con imagen de absceso pulmonar y consolidación derecha, múltiples cavitaciones basales además del derrame pleural y aumento importante del intersticio pulmonar. Paciente continua con tos, fiebre y malas condiciones generales, se agrega síndrome de dificultad respiratoria rápidamente progresiva, requiriéndose manejo con ventilador, continúa con neutropenia severa, presenta sangrado masivo por cánula y sonda orogástrica y fallece el 24 04 99.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 8

Nombre: L. H.W.

Sexo: masculino

Paciente de 16 años conocido desde 5 diciembre de 1997 con el diagnóstico de leucemia no linfoblástica M2. Recibió quimioterapia el día 15 septiembre 1998 vincristina y prednisona. Acude a urgencias 25 septiembre con un cuadro de 4 días de evolución con evacuaciones disminuidas de consistencia, 24 horas previas a su ingreso con fiebre. Biometría hemática con 1400 leucocitos sin diferencial, Se realiza el diagnóstico de colitis neutropénica, se inicia tratamiento con vancomicina, ceftazidime y metronidazol. El paciente persiste con fiebre en malas condiciones generales, por lo que se agrega al tratamiento fluconazol. La radiografía de tórax normal. Persiste con fiebre y tos, por lo cual se solicita antigenemia para *Cándida* y *Aspergillus*. Se reporta antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* positivo el 25 de septiembre. Se inicia tratamiento con anfotericina B 1mgkd. El paciente persiste con fiebre se agrega distensión abdominal se realiza el diagnóstico de perforación intestinal el 11 de octubre. Ingres a la Unidad de Terapia Intensiva con sepsis. Paciente febril, en la radiografía de tórax se observa infiltrado intersticial con presencia de consolidación alveolar, imagen de broncograma aéreo bilateral. El 16 de octubre se cambia esquema de antibióticos a meropenem y vancomicina. Paciente persiste febril, malas condiciones generales, con sepsis grave, presenta choque séptico y fallece el 20 de Octubre de 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 9

Nombre: M. H. S.

Sexo: Femenino

Paciente de 13 años, conocida desde 23 junio de 1998 con el diagnóstico de Hepatocarcinoma. Recibió quimioterapia el día 25 agosto de 1998 con cis-platino y VP-16. Se ingresa la paciente para la resección quirúrgica del Hepatocarcinoma, con neutropenia severa con 500 leucocitos sin diferencial. Se inicia tratamiento con vancomicina y cefotaxime por 14 días. La paciente presenta fiebre el 24 de agosto, continua mismo tratamiento; la radiografía de tórax es normal. El 4 de septiembre de 1998 se diagnostica varicela la cual se adquirió en su estancia intrahospitalaria, cursa sin complicaciones aparentes, se mantiene sin fiebre, con evolución estable. El día 7 de septiembre presenta nuevamente fiebre, con presencia de tos no cianozante no hemetizante no disneizante, se realiza radiografía de tórax observándose consolidación basal izquierda y parahiliar izquierda. Se solicita antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* reportándose positivo el día 9 de septiembre 1998. Se inicia anfotericina 1 mgkd, al cuarto día de tratamiento la paciente persiste febril, se agrega itraconazol y se inicia tratamiento con ceftazidime por la posibilidad de otros gérmenes involucrados, por la alta frecuencia de gram negativos y *Pseudomonas* en pacientes con *Aspergillus*. La paciente persiste febril, con datos sepsis grave, sin mejoría de la fiebre a pesar del tratamiento. Presenta choque y paro cardiorrespiratorio sin respuesta a maniobras de reanimación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 10

Nombre: S. H. J.

Sexo: Masculino

Paciente de 1 año, conocida desde 08 marzo de 1999, con el diagnóstico inicial de hepatomegalia en estudio a los 3 meses de edad, se egresa para seguimiento en la consulta de hematología con resultados de TORCH negativos. Al año de edad se diagnostica leucemia no linfoblástica M3 el 9 de Octubre del 2000. Se inicia quimioterapia con ácido aminotransretinóico. La biometría hemática presenta 3400 leucocitos con 1700 neutrófilos totales. La paciente presenta fiebre, tos no cianosante ni hemetisante, taquipnea y taquicardia se realiza el diagnóstico de síndrome de ATRA y se suspende ácido-trans-amino-retinóico. Se realiza radiografía de tórax en la cual se observa infiltrado intersticial y reforzamiento peribronquial bilateral. El 25 de Octubre del 2000, la paciente persiste febril, con biometría hemática con 3400 leucocitos con 594 neutrófilos totales, por lo cual se inicia tratamiento con cefalotina y amikacina, considerándose mala evolución por la persistencia de la fiebre, presenta además hipotermia el 28 de octubre 2000, se cambia esquema de antimicrobianos a cefotaxime y amikacina. Se comenta en una nota de hematología la posibilidad de aspergilosis debido a la remodelación del piso superior, sin embargo no se cuanta con antigenemia. La paciente se traslada al Servicio de Infectología. El día 7 de noviembre presenta nuevamente fiebre persistente, con taquipnea y cianosis por lo cual se inicia tratamiento con cefepime y

vancomicina. El día 14 de noviembre la paciente persiste febril, en su día 7 de cefepime, el 19 de noviembre 2000 se inicia imipenem se suspende cefepime y se continua tratamiento con vancomicina, persiste febril, con una biometría hemática con 6.4 hemoglobina con 2100 leucocitos sin diferencial y 14,000 plaquetas. El día 30 de noviembre 2000 la paciente se reporta inestable con fiebre, presenta un exantema viral y persiste con neutropenia severa con 1,000 leucocitos sin diferencial, desaparece el exantema a los tres días y persiste con fiebre y neutropenia, la radiografía de tórax se observa sobredistensión con infiltrado micronodular e intersticial, se solicita antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus*, ese día se reporta positivo. Se inicia anfotericina B a 1mgkd. Se ingresa a la unidad de terapia intensiva con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave, con evolución adecuada, por lo cual se egresa al Servicio de Hematología donde evoluciona adecuadamente y se egresa a su domicilio, habiendo completado una dosis total acumulada de anfotericina de 30mg. El control radiológico del 10 de marzo de 2001 se observa reforzamiento peribronquial. La paciente reingresa en noviembre 2001 con choque séptico relacionado con cuadro gastrointestinal y fallece.

CASO 11

Nombre: M. T. A.

Sexo: Masculino

Paciente de 4 años, conocido desde agosto de 1999 con el diagnóstico de Tumor de Wilms. Recibe quimioterapia el día 26 de abril 2000 con vincristina actinomicina-D. Acude a la consulta de oncología con datos de compresión medular se ingresa para la realización de mielograma en la cual se observa masa intrarraquidea extradural se inicia tratamiento con dexametasona 0.25mgkdo. La biometría del 27 de mayo 2000 con 2200 leucocitos y 1200 neutrófilos totales. Recibe radioterapia 29 de mayo 2000. El paciente presenta vejiga neurogénica con sondeos constantes; presenta examen general de orina patológico asociado con fiebre se inicia trimetoprim con sulfametoxazol. Se egresa el 9 de Junio 2000 asintomático. Recibe quimioterapia el día 26 de junio del 2000 con vincristina, cis-platino, VP-16. Debido a la presencia de tos no cianozante ni hemetizante se solicita radiografía de tórax el día 29 de junio en la cual se observa sobredistensión pulmonar con presencia de reforzamiento peribronquial. Se realiza talla suprapúbica, presenta fiebre el 1o de julio 2000, con datos de infección en herida quirúrgica, se inicia tratamiento con dicloxacilina y ceftazidime, refiriéndose esquema por la presencia de neutropenia severa. El paciente se mantiene eutérmico hasta el 4 de julio 2000 presentando nuevamente fiebre. La biometría hemática de control con 100 leucocitos sin diferencial. Presenta fiebre persistente y taquipnea tos no cianozante ni hemetizante sin predominio de horario, se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

45

cambia esquema el día 11 Julio 2000 a amikacina continuando con ceftazidime en su día 10. Se solicita radiografía el día 12 de Julio 2000 por la persistencia de la fiebre y la tos no cianosante ni hemetizantese solicita radiografía de tórax en la cual se observa consolidación alveolar, con broncograma aéreo parahiliar, apical y basal derecho con reforzamiento peribronquial y parahiliar izquierdo y presencia de derrame pleural derecho mínimo. A la auscultación con estertores roncantes. El 12 de julio 2000 se solicita antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus*, debido a la mala evolución, reportandose positivo, por lo cual se inicia tratamiento con anfotericina coloidal, y se agrega cefepime y metronidazol, a los 2 días de tratamiento el paciente ingresa grave a la unidad de terapia intensiva con sepsis grave, presenta choque séptico e insuficiencia respiratoria y fallece posteriormente.

CASO 12

Nombre: D. L. G

Sexo: masculino

Paciente de 14 años, conocido desde mayo del 2000, con diagnóstico de tumor mediastinal y derrame pleural. Se inicia quimioterapia con VP16, ciclofosfamida y carboplatino. Ingresa con un síndrome de dificultad respiratoria, con taquipnéico, y neutropenia con 1200 neutrófilos totales y presencia de fiebre, por lo que se inicia tratamiento con cefalotina y amikacina, persiste con la fiebre y mal estado general, se cambian antibióticos el día 12 de mayo 2000 a ceftriaxone y dicloxacilina con diagnóstico de artritis de codo derecho. Sin embargo se continua esquema de antineoplásicos debido a que a que ha incrementado la masa tumoral. Presenta tos no cianosante ni hemetisante se realizó una radiografía de tórax en la cual se observa infiltrado parahiliar derecho y áreas de condensación pulmonar. Presenta insuficiencia respiratoria por lo cual se inicia apoyo con ventilación asistida, se realiza aspirado bronquial reportándose micelio dicotomizado de *Aspergillus* en el aspirado, se inicia tratamiento con anfotericina B 1mgkd. Persiste con neutropenia severa. En la radiografía del día 17 de mayo se observa mayor condensación con imágenes de broncograma aéreo y gran condensación parahiliar derecha. El control del día 19 de mayo 2000 persiste gran condención parahiliar derecha y condensación con imágenes de broncograma aéreo. El paciente persiste con datos de sepsis grave, presenta hemorragia pulmonar masiva y síndrome de vena cava superior. Evolucionan a choque mixto y fallece.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 13

Nombre: L. B. G.

Sexo: Femenino

Paciente de 11 años, conocida desde julio 1995 con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica L1. Con últimos efectos de quimioterapia del día 11 de febrero 1998 con metrotexate y 6 mercaptopurina. Radiografía de tórax con reforzamiento peribronquial basal derecho e infiltrado intersticial mínimo. El paciente continúa con quimioterapia en su fase remisión completa continua. En ese internamiento presentó celulitis periorbitaria sin complicaciones aparentes con tratamiento con dicloxacilina 100mgkd además de diabetes esteroidea, siendo egresada sin complicaciones aparentes. Acude por la presencia de dolor epigástrico el día 16 de febrero 1998, se diagnostica pancreatitis y se encuentra con lesiones de varicela activa. El día 18 de febrero 1998 presenta estertores crepitantes, tos no cianosante ni hemetisante, fiebre e hipotermia con mucositis y neutropenia con 1000 neutrófilos totales, por lo cual se inicia tratamiento con cefotaxime y dicloxacilina. La paciente persiste febril, con la tos no cianosante ni hemetisante; y debido a la presencia de lesiones orales y palatinas se considera como posibilidad la presencia de mucormicosis por lo que se inicia tratamiento con anfotericina B recibiendo solo 10 días de manera irregular debido a que en ese momento no hay anfotericina en el Hospital y el familiar no puede comprarla. Se solicita radiografía de tórax en la cual se observa reforzamiento peribronquial basal derecho imagen intersticial y de broncograma aéreo mínimo con aumento del infiltrado intersticial el cual

TESIS CON.
FALLA DE ORIGEN

48

se hace más generalizado. La paciente persiste con fiebre con tos no cianosante ni hemetisante, por lo que se solicita antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus*, que se reporta positiva, por lo que se considera además de infección pulmonar por el hongo, diseminación sistémica. La paciente persiste febril, se reinicia anfotericina B 1mgkd y se agrega Vancomicina y ceftazidime por la persistencia de la fiebre de hasta 39 grados. El día 8 de mayo presenta hipotermias y fiebre, no se ha aplicado de manera constante la anfotericina B porque no hay. El 9 de mayo presenta crisis convulsivas, debido a infarto cerebral diagnosticado mediante tomografía axial de cráneo. La paciente evoluciona con fiebre con datos de sepsis grave, en la radiografía de tórax del día 14 de mayo se observa mayor consolidación con imágenes micronodulares. Se considera se deba a gérmenes como *Pneumocystis* por lo cual se agrega trimetoprim y claritromicina para cubrir otros gérmenes atípicos. La paciente completa de manera irregular la anfotericina B con una dosis total acumulada de 38mg, por lo cual se suspende. Se mantiene eutérmica, con buena evolución en cuanto a lo infeccioso, presentando nuevamente crisis convulsivas el día 4 de junio 1998, se sospecha incremento de las zonas de infarto, se realiza nuevamente tomografía axial computada de cráneo, en la cual se corrobora el incremento del infarto. Se ingresa a la unidad de terapia intensiva por la presencia de crisis convulsivas no controladas, El día 11 de Julio 1998 presenta una radiografía en la cual se observa imagen intersticial y micronódulos, la paciente se encuentra eutérmica sin datos de proceso infeccioso. Evoluciona con deterioro neurológico con presencia de edema cerebral severo y muerte cerebral el día 27 de Julio 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 14

Nombre: R. S. C.

Sexo: Femenino

Paciente de 7 años, conocida desde enero 1998 con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica L1. Paciente que ingresa para la administración de quimioterapia el día 26 de marzo 1998 con metrotexate, se aplica la primera dosis, con una biometría hemática con neutrófilos totales de 1221. Un día posterior a su ingreso presenta fiebre de 38.5 grados, tos no cianósante ni hemetisante, taquipnea y presencia de disminución del murmullo vesicular, por lo que se realiza radiografía de tórax en la cual se observa un infiltrado parahiliar derecho, se inicia tratamiento con cefalotina y amikacina, persistiendo febril, taquipneica con presencia de tos en accesos, no cianozante no hemetizante ni disneizante, se refiere una evolución de la tos de 10 días; por lo cual se decide cambio de antibióticos el día 30 de marzo a vancomicina y ceftazidime. El día 2 de abril se auscultan estertores crepitantes bibasales, En la radiografía se observa infiltrado micronodular y macronodular severo, condensación alveolar, imágenes de broncograma aéreo y ganglios en hilio derecho. La paciente cursa persistentemente febril con antibióticos en su día 3, por lo cual se decide cambio a imipenem. Continúa con mala evolución, se reporta el día 8 de abril la detección de antígeno galactomanan por anticuerpos monoclonales para Aspergillus positivo, por lo cual se inicia tratamiento con anfotericina B. 1 mgkd La biometría del día 10 de abril presenta 6500 neutrófilos totales. El día 12 de abril presenta neutropenia severa con 200 nneutrófilos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN 50

totales. Presenta Neumotórax bilateral con neumomediastino y día 13 de abril presenta sepsis grave con insuficiencia respiratoria progresiva severa y choque séptico y paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras de reanimación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 15

Nombre: A. Q. E.

Sexo: masculino

Paciente de 13 años, conocido desde agosto de 1996 con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica. Última quimioterapia del día 23 de junio de 1998 con busulfan. Acude a urgencias por la presencia de epistaxis, fiebre de 39 grados, con biometría hemática con 900 leucocitos sin diferencial, sin evidencia de foco infeccioso, se inicia tratamiento con cefalotina y amikacina. Persiste con fiebre al cuarto día de antibióticos sin mejoría con presencia de estertores crepitantes basales y tos no cianosante ni hemetisante, con una biometría hemática con 57 neutrófilos totales por lo cual se cambia esquema a ceftriaxone y fosfomicina, debido a que no hay en el hospital se continua tratamiento con cefuroxime. El paciente persiste febril el día 17 julio con taquipnea, ton y dificultad respiratoria, con hipoventilación, se inicia tratamiento con ceftazidime y vancomicina, biometría de control con 1500 leucocitos sin diferencial. Del día 18 al 22 de julio persiste con fiebre, se continua vancomicina y se inicia tratamiento con cefepime el día 24 de julio persiste con fiebre con mala evolución, se inicia fluconazol y se solicita la búsqueda de hongos; persiste febril, con hipoxemia, se inicia netilmicina se continua con cefepime en su día 6, en ese momento la radiografía es normal. El 30 de julio presenta hipotermia. En los 3 días siguientes presenta fiebre de hasta 38 grados. Se suspende cefepime y se solicita nuevamente búsqueda de hongos. Persiste estable con picos en días alternos. Desde el día 4 de agosto presenta tos no cianosante, no

hemetisante con persistencia de la fiebre. En la radiografía de tórax del día 10 de agosto se observa Infiltrado intersticial. El día 19 de agosto 1998 la radiografía muestra infiltrado intersticial aumentado, con imágenes micro y macronodulares. Se reporta el antígeno para *Aspergillus* positivo, se inicia tratamiento con anfotericina B a dosis de 1mgkd, la biometría con NT de 30, se inicia además ceftazidime y amikacina. Se realizó TAC de tórax en la cual se reporta conglomerado basal en pulmón izquierdo sugestivo de aspergilomas. Paciente persiste con fiebre se suspenden antibióticos al día 14, se inicia además de la anfotericina e itraconazol. El paciente presenta dolor abdominal el día 11 de septiembre 1998, con presencia de colitis neutropénica, se había mantenido eutérmico con buena evolución respiratoria, sin embargo presenta sangrado de tubo digestivo alto y bajo debido a la trombocitopenia severa; continua con neutropenia severa, se agregan datos de bajo gasto, presenta choque mixto y fallece el 27 de septiembre 1998.

A continuación se agregan las fotografías de las radiografías de tórax más representativas de los casos anteriores con su descripción radiológica.

CASO 1 AHM

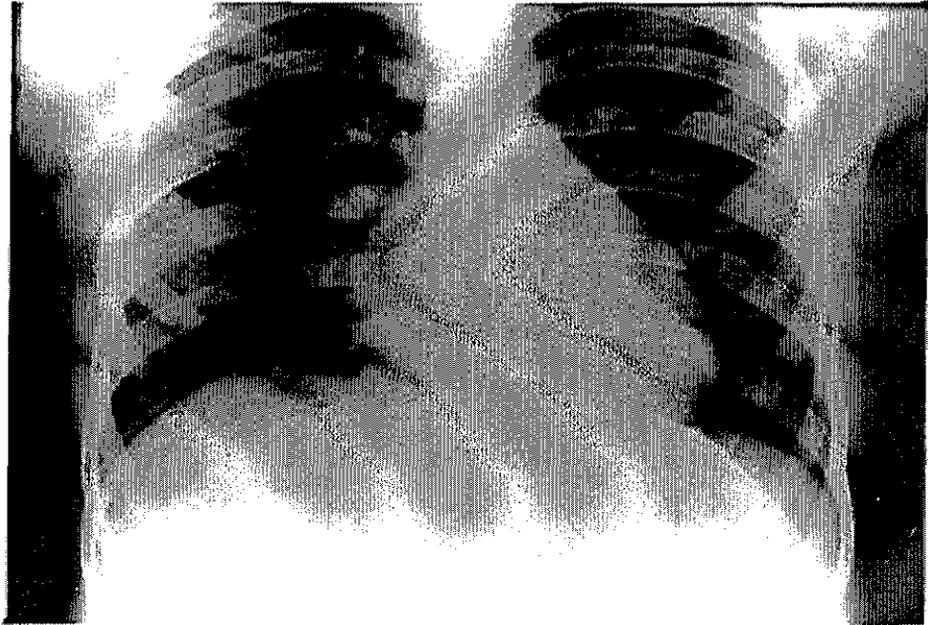


Figura 1. Radiografía de tórax del paciente 1, muestra reforzamiento peribronquial, con *infiltrado intersticial parahiliar moderado*, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* positivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 3 BVA

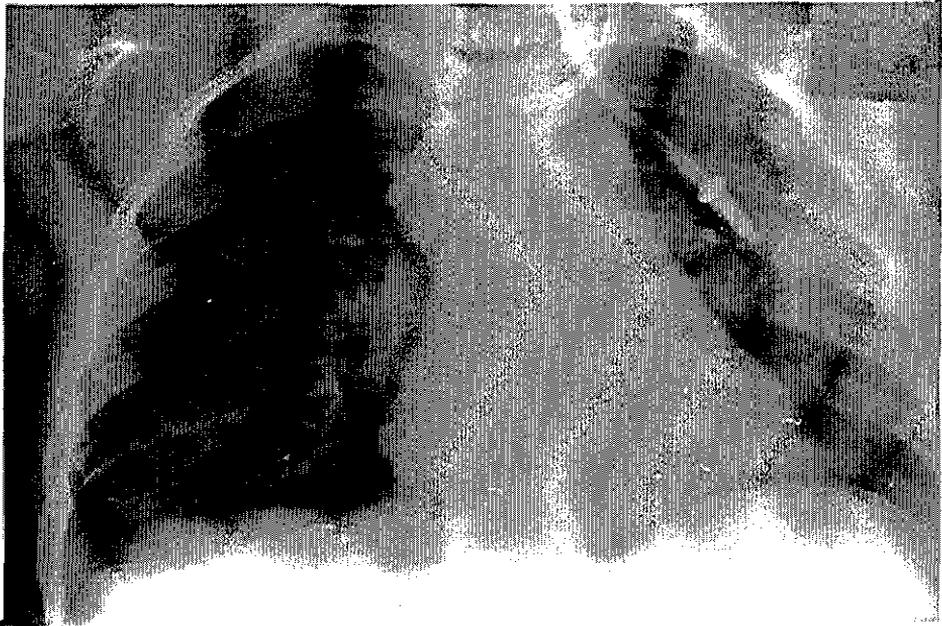


Figura 2. Radiografía de tórax del paciente 3, muestra infiltrado intersticial bilateral parahiliar, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para Aspergillus positivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 4 BAG

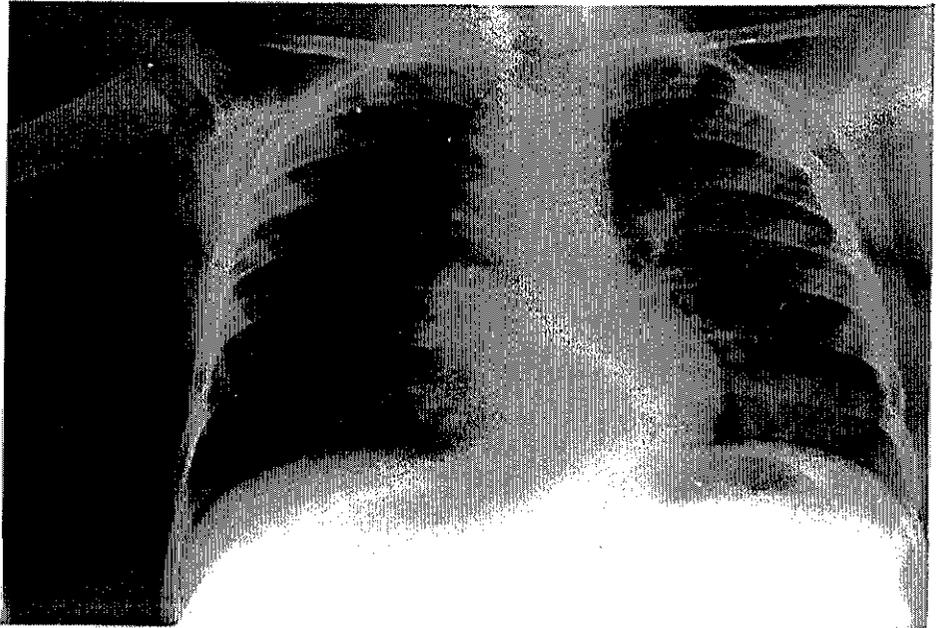


Figura 3. Radiografía de tórax del paciente 4, muestra Reforzamiento peribronquial más infiltrado intersticial bilateral y parahiliar, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para Aspergillus positivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 6 BCS

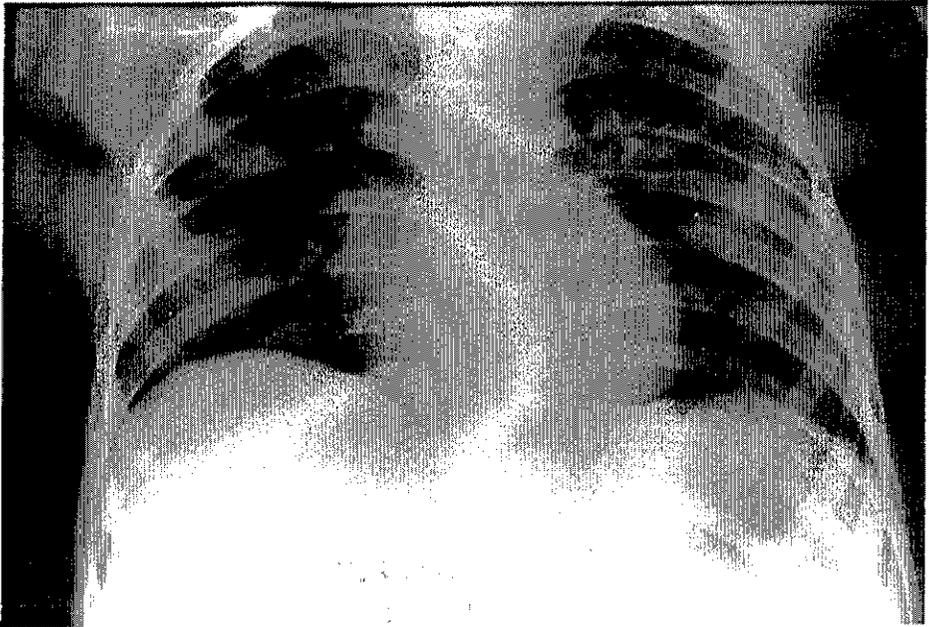


Figura 4. Radiografía de tórax, la cual es previa al diagnóstico de aspergilosis en la cual se observa infiltrado intersticial parahiliar y apical.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 6 BCS

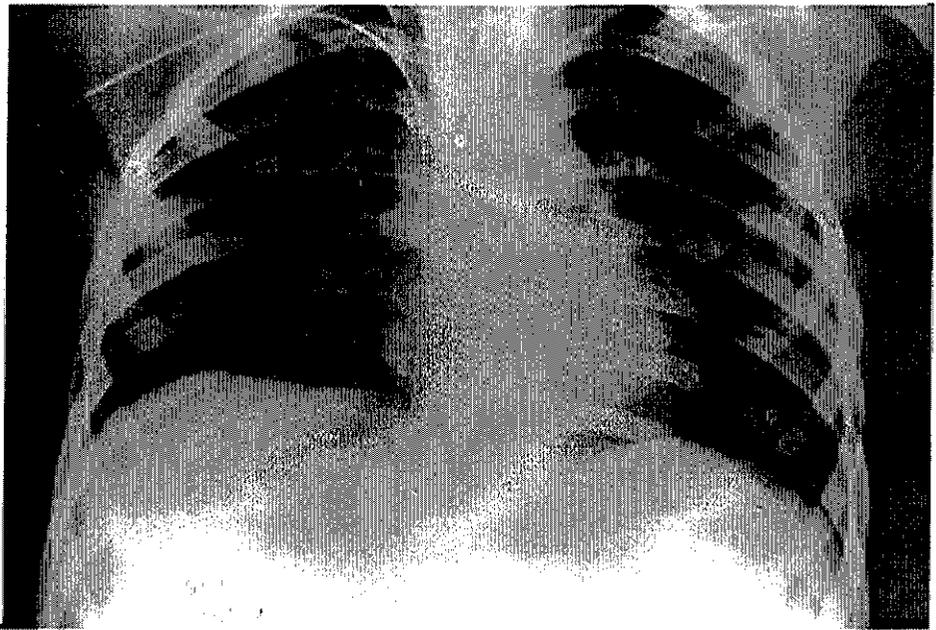


Figura 4. Radiografía de tórax del paciente 6, muestra infiltrado intersticial parahiliar apical derecho, con imagen nodular parahiliar izquierda, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* positivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 7 BPD



Figura 5. Radiografía de tórax del paciente 7, muestra infiltrado intersticial parahiliar izquierda con imagen de condensación alveolar y presencia de broncograma aéreo, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* positivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 10 SHJ

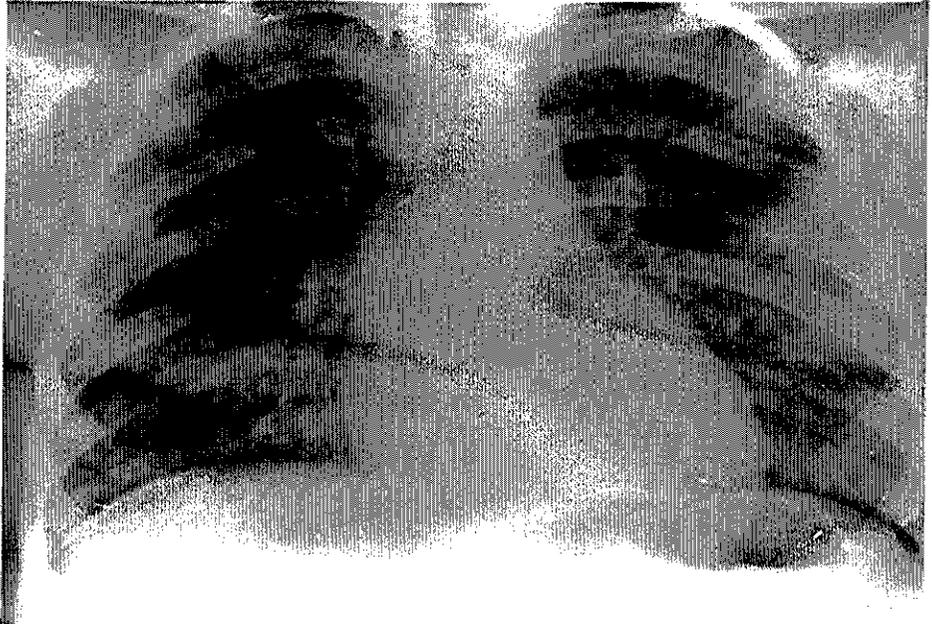


Figura 6. Radiografía de tórax del paciente 10, muestra infiltrado micronodular e intersticial, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* positivo.

TESIS CON.
FALLA DE ORIGEN

CASO 11 MTA



Figura 7. Radiografía de tórax. Previa al diagnóstico de aspergilosis, confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 11 MTA

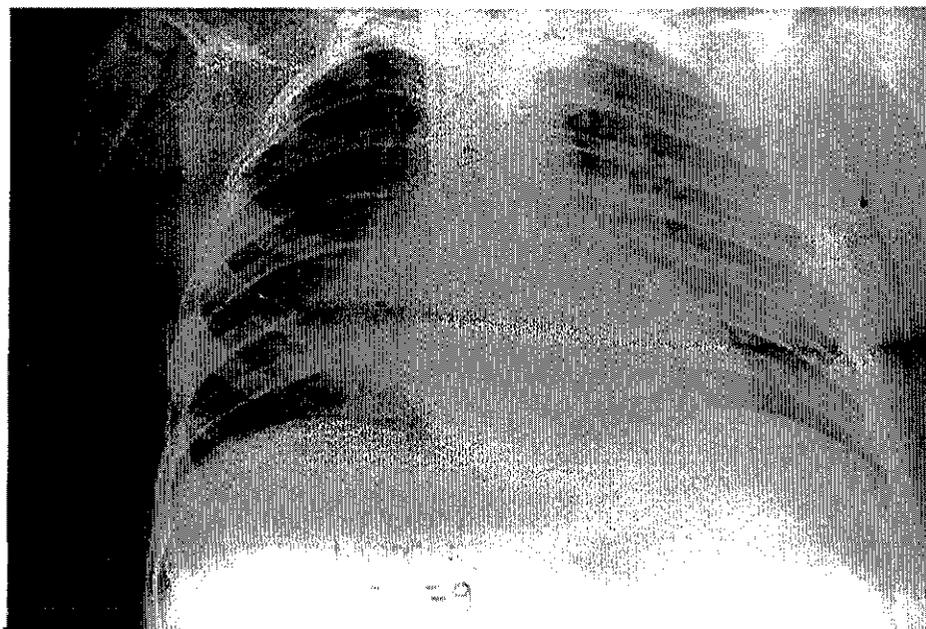


Figura 8 Radiografía de tórax del paciente 11, muestra Consolidación alveolar con broncograma aéreo parahiliar apical y basal derecho con reforzamiento peribronquial y parahiliar izquierdo consolidación apical izquierda, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para Aspergillus positivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 13 LBG

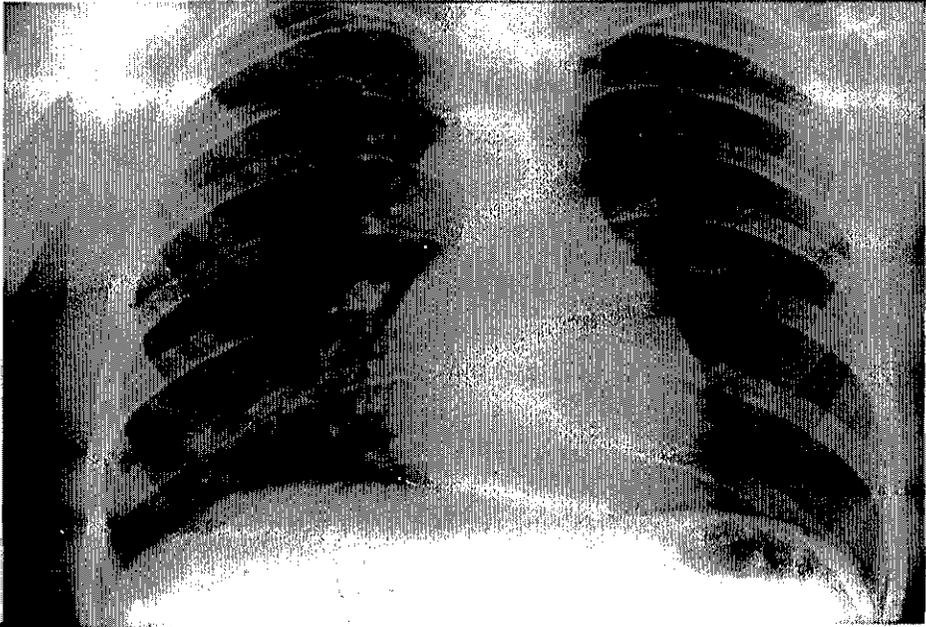


Figura 9. Radiografía de tórax del paciente 13, muestra infiltrado intersticial generalizado con broncograma aéreo, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* positivo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 14 RSC

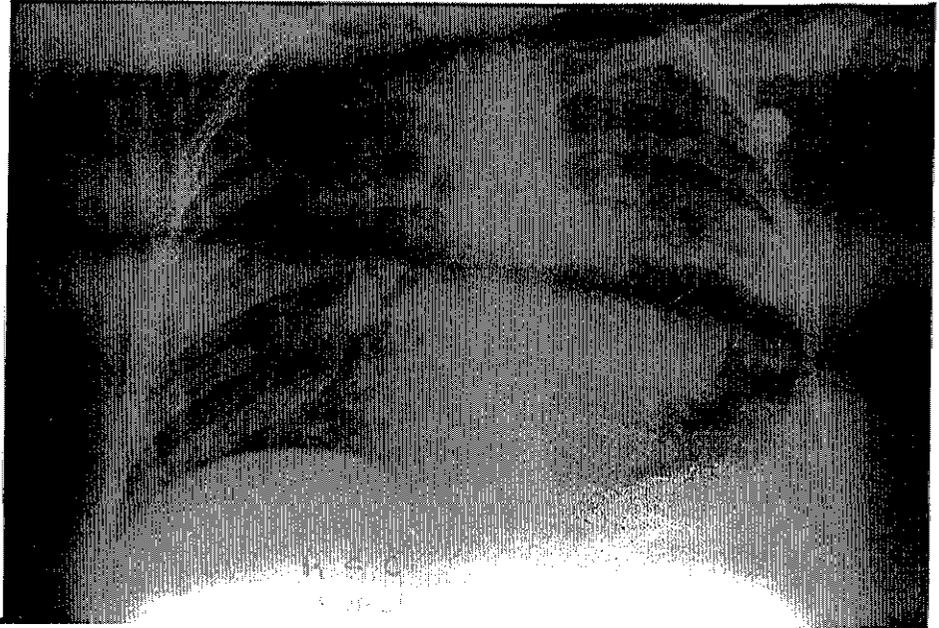


Figura 10. Radiografía de tórax del paciente 14, muestra infiltrado micronodular y macronodular severos con condensación alveolar y broncograma aéreo, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para Aspergillus positivo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO 15 AQE

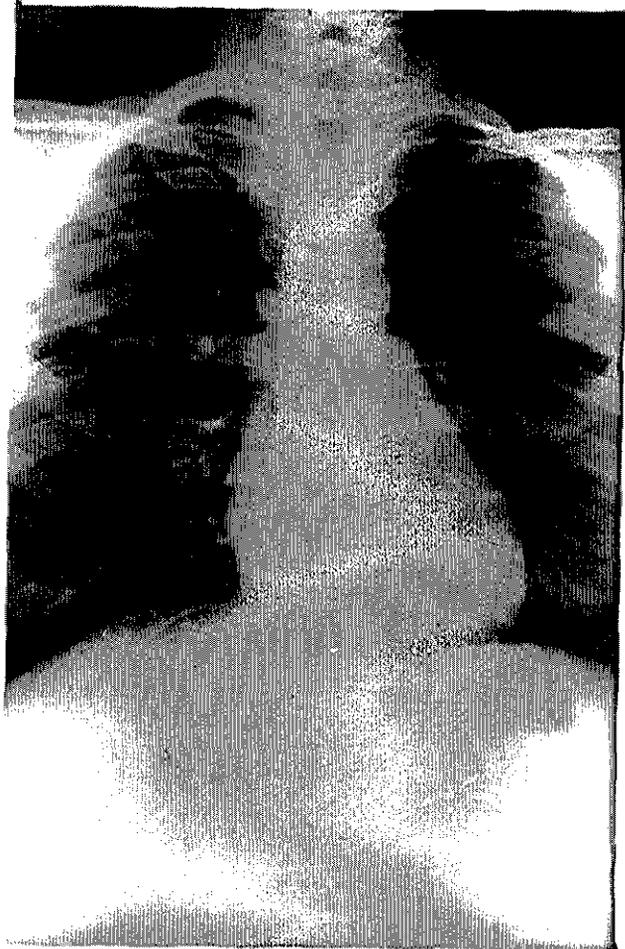


Figura 11. Radiografía de tórax del paciente 15, muestra infiltrado intersticial, con sobredistensión, al momento del diagnóstico confirmado por antígeno galactomanan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* positivo.

Todos los casos anteriores se resumen en cuanto a sus características radiológicas en la tabla 1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1ª
IMÁGENES RADIOLÓGICAS EN ASPERGILOSIS PULMONAR
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Paciente Edad Sexo	Enfermedad de base	Neutró- filos totales	Quimio- terapia y esteroides	Radiografía previa	Radiografía durante el cuadro	Radiografía post-tratamiento
1 10 años Femenino	LA n L M2	1100	ATRA DAUNO ARA C	Mínimo reforzamiento peribronquial	Aumento del reforzamiento peribronquial con infiltrado intersticial y parahiliar moderado	Normal
2 5 años Femenino	L A L L1	1500	T I T	Reforzamiento peribronquial	Reforzamiento peribronquial	Sin control
3 5 años Femenino	L A L L2	148	CFM ADR	Normal	Infiltrado intersticial bilateral parahiliar predominio basal derecho	Sobredistensión pulmonar con reforzamiento mínimo
4 5 años Femenino	L A L L2	897	CFM ARA C	Mínimo reforzamiento peribronquial y basal derecho	Reforzamiento peribronquial con infiltrado intersticial bilateral de predominio basal y parahiliar	Reforzamiento peribronquial basal derecho.
5 2 años Femenino	L A L L1	<100	VCR ADR PDN MTX	Normal	Infiltrado intersticial bilateral	Sin control
6 3 años Masculino	Rabdomio- sarcoma para- testicular	< 100	VCR CFM ADR CDDP	Infiltrado intersticial parahiliar y apical izquierdo	Infiltrado intersticial parahiliar apical derecho imagen nodular parahiliar izquierda.	Incremento del infiltrado parahiliar izquierdo diseminado
7 9 años Masculino	L A L L2	< 100	VCR PDN MTX L-ASP	Infiltrado intersticial con imagen de consolidación alveolar broncograma aéreo derecho	Infiltrado intersticial parahiliar izquierdo con imágenes de condensación alveolar y broncograma aéreo Consolidación derecha, múltiples cavitaciones basales y parahiliares aumento del intersticio, imagen de absceso pulmonar y derrame	Falleció
8 16 años Masculino	LA n L M2	< 100	ADR PDN ARA C MTX VCR	Normal	Normal	Infiltrado intersticial consolidación alveolar imagen de broncograma aéreo bilateral

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9 13 años Femenino	Hepato- carcinoma	< 100	CBP VP 16	Normal	Consolidación basal izquierda y parahiliar izquierda	Reacción pleural basal derecha
10 1 año Masculino	LA n L M3	594	ATRA	Infiltrado intersticial y reforzamiento peribronquial bilateral	Aumento del infiltrado intersticial con infiltrado micronodular	Reforzamiento peribronquial
11 4 años Masculino	Tumor de Wilms	< 100	VCR ACM-D DEXAME- TASONA	Reforzamiento peribronquial	Consolidación alveolar con broncograma aéreo parahiliar apical y basal derecho reforzamiento peribronquial y parahiliar izquierdo con consolidación apical y derrame pleural	Falleció
12 14 años Masculino	Tumor Mediasti- nal	< 100	CARBO- PLATINO VP 16	Infiltrado parahiliar derecho y áreas de consolidación	Aumento de la condenzación con imágenes de broncograma aéreo y gran consolidación parahiliar derecha	Sin control
13 11 años Femenino	L A L L 1	1600	MTX 6- MP	Reforzamiento peribronquial basal derecho con infiltrado intersticial mínimo	Aumento del infiltrado intersticial y se encuentra más generalizado, imagen de broncograma aéreo mínimo.	Imagen intersticial y micronódulos
14 7 años Femenino	L A L L 1	< 100	MTX	Moderado reforzamiento peribronquial	Infiltrado micronodular y macronodular con condensaciones alveolares broncograma aéreo presencia de ganglios en hilio derecho, neumotórax bilateral	Falleció
15 13 años Masculino	L G C	< 100	Busulfan	Normal	Imagen intersticial Con imagen micro y macronodular	Normal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN :

Se ha estudiado poco acerca de las imágenes radiológicas en las etapas iniciales, como la presencia de infiltrado perihiliar bilateral y basilar estos hallazgos se reportaron en 1993, en un paciente con V.I.H. y por comprobación por patología de aspergilosis pulmonar (29). Asimismo se han descrito en cerca del 75 al 100% de pacientes adultos con aspergilosis, la presencia de radiografías anormales en etapas tempranas de la enfermedad; dependiendo del grado de neutropenia.(33) En relación a manifestaciones radiológicas en niños en fases tempranas de la enfermedad solo existen publicaciones de casos aislados.

En el presente trabajo, las radiografías tomadas a los pacientes, debido a la presencia de neutropenia y fiebre antes de la sospecha y confirmación del diagnóstico de aspergilosis pulmonar; mostraron la presencia de infiltrado intersticial bilateral asociado a otras manifestaciones radiológicas en 3 pacientes (20 %), mientras que 1 paciente (6.6 %) presentaron infiltrado intersticial puro. La suma de los casos puros de infiltrado intersticial y los casos de infiltrado intersticial asociados a otras manifestaciones radiológicas arroja un porcentaje del 26.6%. Por otra parte en la serie estudiada; 5 pacientes presentaron radiología normal (33.3%).

La presencia de reforzamiento peribronquial puro se observó en 5 casos (33.3 %)

La presencia de condensación alveolar previa a la presentación del cuadro fue observada solo en 1 caso (6.6%). La presencia de infiltrado parahiliar con presencia de consolidación se presentó en un caso (6.6%).

Durante esta etapa temprana no se observaron casos con datos de infiltrado micronodular ni macronodular, tampoco se observaron cavitaciones, imàgen de derramen ni nódulos. (Tabla 2)

Los datos radiológicos encontrados demuestran que los hallazgos radiológicos en esta etapa deben ser diferenciados con otras entidades que pueden dar cambios radiológicos similares en este tipo de pacientes como pneumocistosis, infección pulmonar por Mycoplasma, Chlamidia y otras infecciones bacterianas y virales. Sin embargo a pesar de lo anterior en la mayor parte de las publicaciones relacionadas al diagnóstico diferencial de diversas entidades nosológicas ante la presencia de infiltrado intersticial, no se aborda a la aspergilosis como causa. Por otra parte la presencia de leucopenia debe ser considerada en relación a la falta de producción de infiltrados a nivel pulmonar en este tipo de pacientes.

Al momento de la realización del diagnóstico clínico confirmado mediante laboratorio, las manifestaciones radiológicas encontradas fueron; presencia de infiltrado intersticial puro en 3 casos (20%), infiltrado intersticial asociado a reforzamiento peribronquial en 2 casos (13 %), infiltrado intersticial asociado a infiltrado macro y micronodular en 1 caso (6.6%) e infiltrado intersticial asociado a imagen nodular única en 1 caso (6.6%). Lo anterior muestra claramente el predominio de la imagen intersticial como parte del cuadro radiológico durante la evolución de la enfermedad.

La imagen de reforzamiento peribronquial puro se observó en 1 caso (6.6%) En 5 de los casos (33.3%) se observaron manifestaciones radiológicas que evidenciaban progresión de la enfermedad , tales como; infiltrados micro y macronodulares, cavitaciones, derrame pleural y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

consolidación. De la serie de radiografías tomadas al momento del diagnóstico, solo una fue considerada como de características normales. Cabe mencionar que este caso tenía 1400 leucocitos totales.

El cuadro radiológico más florido solo se observó en un solo caso, con la presencia de infiltrado intersticial, condensación alveolar, consolidación en base pulmonar derecha, presencia de cavitaciones basales, absceso pulmonar y derrame pleural unilateral.

El promedio en días de la toma de la radiografía previa a la radiografía con que se estableció el diagnóstico, tomando en cuenta que los pacientes ingresaron con neutropenia y fiebre fue de 13.6 días con un mínimo de 5 días y un máximo de 28 días.

De los casos analizados se observó que la tos estuvo presente hasta 7 días previos a su ingreso, sin otros signos ni síntomas y que no alarmaron al paciente ni al familiar ya que no acudieron al hospital hasta que se presentó la fiebre, siendo ingresados casi todos por neutropenia y fiebre. La tos estuvo presente hasta un promedio de 17 días previos a la realización del diagnóstico, apareciendo desde 3 días como mínimo hasta 32 días antes, hasta el momento del diagnóstico; por lo cual se considera que uno de los datos clínicos que se presentó de manera casi constante, fue la tos la cual se describe no cianosante ni hemetisante sin predominio de horario en la mayoría de los casos.

Tabla 2

**PATRONES RADIOLOGICOS ENCONTRADOS EN
PACIENTES PEDIATRICOS
PREVIO AL DIAGNÓSTICO DE
ASPERGILOSIS PULMONAR**

(n = 15)

Patrón radiológico	Numero de pacientes	Porcentaje
Infiltrado intersticial puro	1	6.6
Infiltrado intersticial asociado a reforzamiento peribronquial	2	13.3
Infiltrado intersticial asociado a consolidación alveolar	1	6.6
Reforzamiento peribronquial puro	5	33.3
Infiltrado parahiliar con consolidación	1	6.6
Radiología normal	5	33.3

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

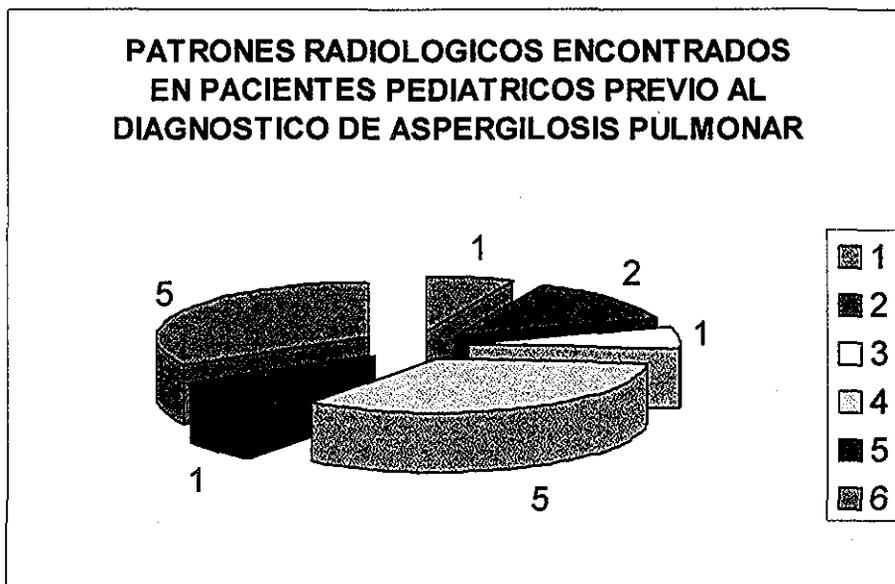
Tabla 3
PATRONES RADIOLOGICOS ENCONTRADOS EN
PACIENTES PEDIATRICOS
CON ASPERGILOSIS PULMONAR
AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

(n = 15)

Patrón radiológico	Numero de pacientes	Porcentaje
Infiltrado intersticial puro	3	20.0
Infiltrado intersticial asociado a reforzamiento peribronquial	2	13.0
Infiltrado intersticial asociado a infiltrado micronodular y macronodular	1	6.6
Infiltrado intersticial asociado a imagen nodular única	1	6.6
Infiltrado intersticial parahiliar asociado a consolidación, cavitaciones, absceso pulmonar y derrame pleural	1	6.6
Reforzamiento peribronquial puro	1	6.6
Reforzamiento peribronquial asociado a condensación alveolar, consolidación y derrame pleural	1	6.6
Infiltrado micro y macronodular y condensación alveolar	1	6.6
Imagen de consolidación parahiliar y basal	2	13.3
Cavitaciones	1	6.6
Radiología normal	1	6.6



Gráfica de la tabla 2.

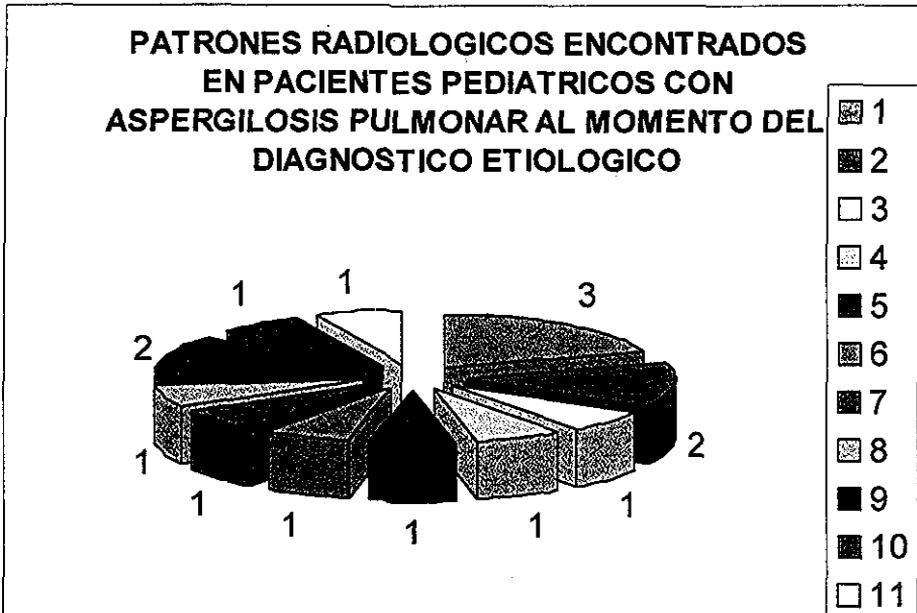


El número que aparece en cada división de la gráfica corresponde al número de pacientes y la descripción de las imágenes radiológicas se hace a continuación

- 1.- Infiltrado intersticial puro.
- 2.- Infiltrado intersticial asociado a reforzamiento peribronquial.
- 3.- Infiltrado intersticial asociado a consolidación alveolar.
- 4.- Reforzamiento peribronquial puro.
- 5.- Infiltrado parahiliar con consolidación
- 6.- Radiología normal.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica de la tabla 3.



El número que aparece en cada división de la gráfica corresponde al número de pacientes y la descripción de las imágenes radiológicas se hace a continuación.

- 1.- Infiltrado intersticial puro
- 2.- Infiltrado intersticial asociado a reforzamiento peribronquial
- 3.- Infiltrado intersticial asociado a infiltrado micronodular y macronodular
- 4.- Infiltrado intersticial asociado a imagen nodular única
- 5.- Infiltrado intersticial parahiliar asociado a consolidación, cavitaciones, absceso pulmonar y derrame pleural
- 6.- Reforzamiento peribronquial puro
- 7.- Reforzamiento peribronquial asociado a condensación alveolar consolidación y derrame pleural
- 8.- Infiltrado micronodular y macronodular y condensación alveolar
- 9.- Imagen de consolidación parahiliar y basal
- 10.- Cavitaciones
- 11.- Radiología normal

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES :

Las manifestaciones radiológicas en etapas tempranas de la aspergilosis pulmonar van a depender de que tan tempranamente se realice el diagnóstico. De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo:

1.- La aspergilosis pulmonar en niños en fases tempranas de instalación y antes del establecimiento del diagnóstico se manifiesta desde el punto de vista radiológico con la presencia de infiltrado intersticial puro o infiltrado intersticial asociado a reforzamiento peribronquial en el 60% de los casos estudiados en la presente serie de pacientes y con menor frecuencia a otras manifestaciones radiológicas.

2.- La aspergilosis pulmonar en etapas tempranas de la enfermedad puede manifestarse desde el punto de vista radiológico con una radiografía normal.

3.- Las principales manifestaciones radiológicas de la aspergilosis pulmonar en niños al momento del diagnóstico cuando se usan técnicas de diagnóstico rápido de biología molecular son; presencia de infiltrado intersticial puro y infiltrado intersticial asociado a otras manifestaciones radiológicas como reforzamiento peribronquial en el 66.6% de los casos de la serie estudiada.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.- La presencia de manifestaciones radiológicas como infiltrado micronodular, infiltrado macronodular, cavitación, abscesos y derrame pleural se observan con baja frecuencia cuando el diagnóstico de aspergilosis pulmonar se realiza de manera temprana con técnicas de biología molecular.

5.- Las manifestaciones radiológicas severas descritas en las diferentes publicaciones se describen en pacientes diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, lo anterior se debe a que con anterioridad los métodos diagnósticos tenían baja sensibilidad.

6.-En el presente trabajo se describen las manifestaciones radiológicas observadas en etapas tempranas de la enfermedad debido a el uso de técnicas de biología molecular que hacen posible realizar el diagnóstico de manera temprana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Bonifaz A. Micología Médica Básica, Aspergilosis. 2 Ed. 2000 Mendez Editores, Cap. 23 pag. 361-376.
- 2.- Rippon J. Tratado de Micología Médica, Aspergilosis 3 Ed 1990 Interamericana, Cap 23 Pag 668-703.
- 3.- Nelson. Tratado de Pediatría, Aspergilosis. 15 Ed 1997 McGrawHill, Cap 230 Pag 1187-1190
- 4.- Janssen W. Outcome of ICU treatment in invasive aspergilosis. Intensive Care Med 22 1996, pag. 1315-1322.
- 5.- Shettym D, MD, end col. Invasive aspergilosis in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 16, 1997, pag. 216-221.
- 6.- Glimp RA, Alergic Broncopulmonary Aspergilosis, Chest 80, 1981 pag. 85-94.
- 7.- Rosemberg M. Patterson R, Clinical and immunology criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergilosis. Ann Intern Med, 1977, 16 pag. 405-414.
- 8.- Cahill B, MD, Aspergillus Airway colonization and Invasive Disease After Lung Transplantation. CHEST ; 112, 1997 pag. 1160-1164.
- 9.- Bautati E, end Anaissie E. Fusarium, a significant Emerging Pathogen in Patients With Hematologic Malignancy: Ten Years Experience at a Cancer Center and Implications for Management. Blood. Vol 90, 1997, Aug 999-1008.
- 10.- Wald A. And col. Epidemiology of Aspergillus Infections in a Large Cohort of Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. Journal of Infec Dis 1996 ; 175: pag 1459-1466.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 11.- Herbert A. Fungal pneumonia invasive pulmonary Aspergylosis. CHEST 1981 80; 220-221.
- 12.- Teknos L, Extracranial optic nerve decompression: a 10-year review of 92 patients. J Craniofac Surg 1999; 10 Pag 454-459.
- 13.- Hunt KE, Aspergillus endophthalmitis. An unrecognized endemic disease in orthotopic liver transplantation. Ophthalmology. 1996 103 pag 757-767.
- 14.- Boes, and col. Central nervous system aspergillosis. Analysis of 26 patients. J. Neuroimaging 1994, 123-129.
- 15.- Drakos PE and col. Rhinocerebral aspergillosis in patients undergoing bone marrow transplantation. Ann Otol Rhinol Laryngol, vol 103; 1994: 306-310
- 16.- Jawdeh L; Bitar F. and col. Aspergillus vertebral osteomyelitis. J Infect vol. 41; 2000: 97-100.
- 17.- Curt. R., and col. Invasive Aspergillosis of the scrotum. The Journal Urol, vol.- 159, 1998: 1306-1307.
- 18.- Patterson JF, ZidoopA. And col. Hospital epidemiologic surveillance for invasive aspergillosis: patient demographics and the utility of antigen detection. Infect control Hosp. Epidemiol. 1997; 18:104-108.
- 19.- Von Fiff M, and col. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. Respiration. 1995; 62:341-347.
- 20.- Daiva Shetty, MD, Neelam Giri, MD and col. Invasive aspergillosis in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16:216-221.
- 21.- Masahiro K., M.D., Yoshinobu K, M.D. and col. Frequent False-Positive Results of Aspergillus Latex Agglutination Test. Cancer 1999, Vol. 86, pag. 274-281.
- 22.- Masahiro K. And col. Frequent False-Positive Results of Aspergillus Latex Agglutination Test. Cancer Jul 1999; Vol 86, pag. 274-281.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 23.- SIIC. Características clínicas de aspergilosis invasiva. *Medicine* 1998, vol. 77, pag 188-194.
- 24.- Mc Carthy DS, Pepys J. Allergic broncopulmonar aspergilosis: Clinical immunology: clinical features. *Clin Allerg* 1971, 1:261-286.
- 25.- Rubin JS Honigberg R. Sinusitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ear nose throat. J.* 1990; 69:460-463.
- 26.- Invasive Fungal infections in Children Walsh. TJ. *Advances in Pediatric Infections Diseases* 1a edicion 1996, Edit Mosby, Pag: 209-216
- 27.- P E Verweij, F Smedts, T poot, and col. Immunoperoxidase staining for identification of Aspergillus species in routinely processed tissue. *J clin Pathol*, 1996;49:798-801.
- 28.- M.Wright, S. Fikring. Aspergillosis in children with acquired immune deficiency. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 492-494.
- 29.- -Hyung J. MD. Invasive Pulmonary Aspergillosis. Prection at thin-Section CT in patients with Neutropenia. *Radiology* 1998; 208: 777-782.
- 30.- Vázquez Tsuji O. Estrategias en la prevención de aspergilosis nosocomial. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría.* 1998; 46:1-2.
31. Hugues CE, Harris. C. In vitro activites of amphotericin B in combination with four antifungal agents and rifampin against Aspergillus spp. *Antimicrob, Agents Chemotner* 1984;25: 560-562.
- 32.- Walsh. TJ Pizzo PA: Nosocomial fungal infections. *Ann.Rev. Microbio*, 1988; 517-545.
- 33.- Vázquez TO, Campos RT, Abordaje diagnóstico y terapéutico de la aspergilosis en el paciente pediátrico. *Acta Pediatr Méx* 2001; 22 (5) : 368-375.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN