



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASPERGILLOSIS INVASIVA Y FACTORES ASOCIADOS
EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS DEL
2000 AL 2005 EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO DE

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRO XICOTÉNCATL MUNDO ALEGRÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ JUAN MORALES AGUIRRE



0351775

MÉXICO, D. F. AGOSTO

2005



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASPERGILLOSIS INVASIVA Y FACTORES ASOCIADOS
EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS DEL
2000 AL 2005 EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

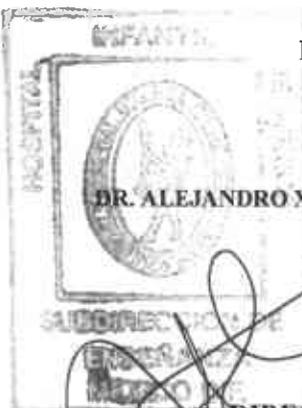
TESIS

PARA OBTENER TÍTULO DE

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO XICOTÉNCATL MUNDO ALEGRÍA



DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ JUAN MORALES AGUIRRE



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Alejandro Xicoténcatl
Mundo Alegria

FECHA: 20/09/2005

FIRMA: [Firma manuscrita]

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2005

Dedicatoria

A mis padres por su apoyo infinito,

Al Dr. José Juan Morales por conducirme a través de mi trabajo,

A Dios y a los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

INDICE

Contenido:

Introducción	1
Antecedentes	3
Marco Teórico	5
Planteamiento del problema	14
Material y Métodos	15
Resultados	17
Discusión	27
Conclusiones	29
Anexos	30
Referencias	31

INCIDENCIA DE ASPERGILLOSIS INVASIVA Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS DEL 2000 AL 2005 EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha visto un incremento en el número de pacientes inmunocomprometidos debido a los avances en el manejo de enfermedades oncológicas, medicina de trasplante y enfermedades autoinmunitarias. El uso de esquemas intensivos de quimioterapia, inmunosupresores, antibióticos de amplio espectro así como el rompimiento de barreras naturales con agentes citotóxicos han dado lugar de manera paralela a un aumento en la incidencia de aspergillosis invasiva, la mortalidad asociada con esta entidad sin tratamiento es cerca del 100% en algunos grupos de estudio así mismo el porcentaje de sobrevivencia, en pacientes con aspergillosis invasiva manejados con anfotericina B es cercano al 34%. Con la aprobación de nuevas terapias antifúngicas para el tratamiento de aspergillosis invasiva, el porcentaje de sobrevivencia en estos pacientes no varía demasiado, con un porcentaje del 33 al 52%¹ aspergillosis invasiva es una de las complicaciones infecciosas más importantes que afectan a pacientes oncológicos debido diverso número de factores riesgo como estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos, uso de dispositivos invasivos, ventilación mecánica, neutropenia, considerándose esta última el más importante en el desarrollo de esta entidad.

Aunque no se cuenta con reportes en México sobre aspergillosis invasiva, ha cobrado gran interés su investigación, si tomamos en cuenta que en países industrializados la frecuencia de cáncer cada día es mayor, que requiere infraestructura humana y técnica altamente especializada y costosa, en los países en vías de desarrollo como en nuestro caso, la frecuencia de cáncer también va en aumento reportándose en individuos de 0 a 18 años de edad de 122 casos por millón por año con una prevalencia del sexo masculino de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de salud (cuadro 1).

<i>Orden</i>	<i>Causa</i>	<i>Defunción</i>	<i>Tasa*</i>
1	Accidentes	2561	11.8
2	Cáncer	1651	7.6
3	Anomalías congénitas	469	2.2
4	Neumonía	375	1.7
5	Homicidio	339	1.6
6	Infección intestinal	264	1.2

*Tasa por 1,000,000 habitantes de 5 a 14 años. Compendio de mortalidad 1996 DGEI, SSA, México

La mortalidad por cáncer entre los 5 y 14 años de edad en México ocupa el segundo lugar después de la muerte por accidentes. Las autoridades federales de salud estiman que la mortalidad fue de 57 casos por millón por año en el 2000, que si comparamos estos datos con los países industrializados en los cuales hay 4 casos por millón por año se ve la gran diferencia. En 1980 la mortalidad de niños mexicanos con cáncer fue de 46.8/1,000,000 lo que significa que ha habido un aumento de 20.3% en 20 años.

ANTECEDENTES

El oportunismo es favorecido por un gran número de factores ligados principalmente a procedimientos terapéuticos, como el uso indiscriminado de antibióticos y esteroides, citotóxicos, trasplantes de médula ósea y órganos sólidos, instalación de catéteres venosos, nutrición parenteral así como a drogadicción, neoplasias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), colagenopatías, prematurez y diabetes mellitus. La severidad de las micosis oportunistas depende principalmente de la incapacidad del sistema inmune del individuo para limitar el proceso infeccioso, de los factores de virulencia del hongo y de las condiciones del microambiente en que se lleva a cabo la interacción hospedero-parásito. Cada día es mayor el índice de infecciones en pacientes inmunocomprometidos, causadas por hongos de bajo potencial patógeno como *Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* y *Geotrichum*.

En México el incremento de pacientes con inmunocompromiso ha ido a la par del aumento padecimientos oncológicos en la población pediátrica entre los 5 a 14 años de edad. En nuestro país el cáncer representa la segunda causa de muerte, reportándose como primera causa de muerte a los accidentes². De acuerdo con las cifras del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) el número total de habitantes de la Republica Mexicana es de 104 millones de habitantes y de estos cerca del 60 por ciento están representados por una población menor de 18 años de edad, en un futuro no muy lejano el cáncer en esta población constituirá un verdadero problema de salud³. La mortalidad reportada a nivel mundial en países industrializados por infecciones en el niño con cáncer es del 6%, en México durante la década de 1990-2000 en el Instituto Nacional de pediatría fue del 40%, por lo que se tuvieron que instaurar diversas medidas para el manejo del paciente oncológico como el lavado de manos, un solo equipo de personas para el manejo de catéteres, aislamiento de enfermos potencialmente infectados, traslado de enfermos con infecciones comprobadas al servicio de infectología con un descenso de la mortalidad en el primer semestre de un 5%⁴, aún con esto la mortalidad en los pacientes

oncológicos pediátricos sigue siendo alta, además del lavado de manos⁵ se deben tomar medidas más específicas en el manejo del paciente neutropénico ya que con el advenimiento de nuevos y más intensos protocolos de quimioterapia se prolonga el periodo de inmunosupresión y por consiguiente el riesgo de infecciones por organismos oportunistas, es tal el caso de la aspergilosis invasiva, con alto riesgo de mortalidad en quienes la desarrollan. En México se han iniciado ya los primeros reportes de casos aislados de aspergilosis invasiva en pacientes oncológicos con trasplante de médula ósea pero no se cuenta con reportes acerca de la casuística así como la descripción de los diversos factores de riesgo que llevan a su desarrollo. Los hospitales que manejan pacientes inmunocomprometidos han tomado diversas medidas para disminuir el riesgo de infecciones en este tipo de pacientes; el Hospital Infantil de México Federico Gómez no ha sido la excepción, a finales del 2004 se instauró la apertura del área de inmunocomprometidos, como estrategia para la prevención de enfermedades oportunistas y mejorar la atención integral en este tipo de pacientes. El fin de este estudio es describir el número de casos de aspergilosis invasiva en pacientes oncológicos en los últimos 5 años del Hospital Infantil de México Federico Gómez así como describir los factores asociados en el desarrollo de esta enfermedad con el fin de tomar las medidas necesarias para la prevención, el manejo y dar pauta para nuevas investigaciones de ésta patología con alto grado de letalidad.

MARCO TEÓRICO

Aspergillus es un hongo saprofitico que juega un papel esencial en el reciclado ambiental de carbono y nitrógeno. En el medio ambiente suele encontrarse en "composta orgánica" donde crece y sobrevive. Aunque esta especie no es el hongo mas prevalente en el mundo, es una de las mas ubicuas entre aquellas que tienen diseminación aérea por conidias. Es un hongo se disemina en el ambiente de manera abundante, ya que cada cabeza conidial produce cientos de conidias que se liberan a la atmósfera y por su diámetro de 2-3 micrómetros es capaz de mantenerse suspendido en el aire por mucho tiempo e invadir pulmón. *Aspergillus* no tiene mecanismos especiales de liberación de conidias en el aire, su diseminación es simplemente por disturbio en el medio donde habita y las corrientes de aire la dispersan sin respetar puertas y ventanas. La simple exposición al aire libre puede llevar un ser humano a inhalar varios cientos de conidias por día. Es por ello que en la mayoría de los pacientes la enfermedad se desarrolla a nivel pulmonar, su diseminación a otros órganos ocurre en pacientes severamente predispuestos.

En pacientes inmunocompetentes la inhalación de conidias raramente provoca sintomatología, ya son eliminadas de manera efectiva por mecanismos inmunes innatos. En los últimos años *Aspergillus fumigatus* había sido considerado como un patógeno débil, considerado como alérgeno cuando se presenta en individuos que se encuentran expuestos de manera repetitiva a conidias sin embargo, en los últimos 5 años con el incremento de pacientes inmunocomprometidos, la situación ha cambiado dramáticamente, y actualmente existen estudios donde se ha encontrado un aumento en el número de casos de aspergillosis invasiva en pacientes oncológicos, como es el estudio de Nosari y colaboradores en Italia, en la cual de 1989 a 1995 en donde se analizaron 153 estudios postmortem de pacientes oncológicos y las infecciones micóticas se presentaron en un 31%; *Aspergillus* fue por mucho la especie que se aisló con mayor frecuencia (73%), *Candida* en 13% y *Mucor* en 14%⁶. En el Hospital Universitario de Frankfurt, Alemania se reportó un incremento dramático en el número de casos de aspergillosis pulmonar a lo largo de 1978 a 1992⁷. Aunque *A. fumigatus*

es el agente etiológico más común, otras especies del género como *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* y *A. nidulans* (*Emericella nidulans*) se consideran también responsables de infecciones invasivas. De forma mucho mas esporádica, se han citado también otras especies como *A. candidus*, *A. clavatus*, *A. restrictus*, *A. sydowii* y *A. ustus* entre otras⁸. Es de importancia la identificación de la especie en estos casos, ya que algunas especies de *Aspergillus* pueden presentar una mayor virulencia y una respuesta distinta a la terapia antifúngica.

Taxonomía del género *Aspergillus*

El género *Aspergillus* fue descrito por primera vez en 1729 por *P. A. Micheli*, quien comprobó que la cabeza conidial de este hongo se parecía a un "*aspergillum*" (instrumento utilizado para dispersar agua bendita). *Aspergillus* es un hongo filamentosamente hialino ubicuo, productor de enfermedades de distribución universal que ocasionalmente pueden aparecer en forma de brotes hospitalarios tras obras de remodelación.

En las siguientes figuras se muestran las principales estructuras morfológicas del género *Aspergillus* y una imagen por microscopía electrónica a manera de comparación:

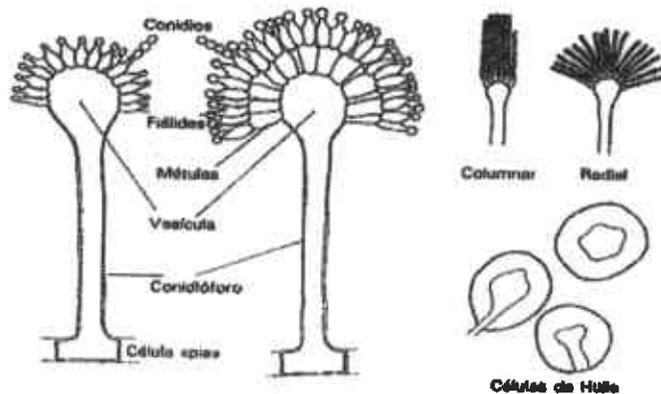


Figura 1. Representación de las principales estructuras morfológicas de *Aspergillus* sp.



Figura 2. Conidióforo y cadenas de conidios de *Aspergillus fumigatus*. Microscopía electrónica de barrido x1200 aumentos.



Figura 3. Conidióforo *Aspergillus*

Aspergillus es un saprobio cosmopolita que se ha aislado prácticamente de cualquier tipo de sustrato, especialmente de suelo y materiales orgánicos en descomposición. A pesar de esta amplia distribución, la concentración de esporas en la atmósfera es baja en comparación con otros alérgenos aerotransportados. El polvo de las casas es un nicho ecológico muy adecuado. La especie es tolerante a diversas temperaturas y es capaz de crecer entre los 12 y los 57 °C. Es capaz de crecer en atmósferas que

contengan un 100% de N y tolera atmósferas capnófilas in vitro (10% de CO₂).

Desde 1965, el texto por excelencia sobre el género ha sido "The genus *Aspergillus*" de Raper y Fennell⁹. Actualmente se conocen unas 900 especies de *Aspergillus*, que éstos autores clasifican en 18 grupos, de los que sólo 12 se relacionan con enfermedad humana: *Aspergillus fumigatus* (85%), *A. flavus* (5-10%), *A. Níger* (2-3%), *A. terreus* (2-3%), *A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. glaucus*, *A. clavatus*, *A. cervinus*, *A. candidus*, *A. flavipes* y *A. ustus*. Esta clasificación se basa en las siguientes características morfológicas del hongo:

- Tamaño y forma de las cabezas conidiales.
- Morfología de los conidióforos, fíalides y métulas,
- Presencia de células de Hülle y de esclerocios.

A continuación se presentan las principales especies de *Aspergillus* patógenas en el hombre así como las características macro y microscópicas que las distinguen entre sí en colonias desarrolladas bajo agar extracto de Czapek Yeast.

Aspergillus fumigatus

Las colonias son color verde-azulado a verde-grisáceo; micelio blanco; reverso incoloro, amarillento, marrón rojizo o verde; textura aterciopelada a flocosa, plana o

con surcos radiales. y las características microscópicas (Figura 4): en cuanto a sus cabezas conidiales son uniseriadas y predominantemente columnares; estipes hialinos y lisos; vesícula piriforme o en forma de cuchara; fiálides ocupando la mitad o dos tercios de la vesícula. Conidios globosos a ovoides, lisos o ligeramente rugosos.

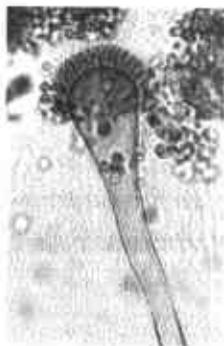


Figura 4. *Aspergillus fumigatus*. Conidióforo.

Aspergillus flavus

Colonias de color verde oliváceo a verde amarillento; micelio blanco; esclerocios, cuando están presentes, de color marrón oscuro a negro, textura de colonia variable, generalmente lanosa o flocosa. Microscópico: (Figura 5): Cabezas conidiales uniseriadas y biseriadas, principalmente radiales; estipes normalmente rugosos, hialinos o de color marrón pálido. Vesícula esférica; métulas ocupando prácticamente toda la superficie de la vesícula. Conidios globosos o elipsoidales, lisos o ligeramente rugosos.

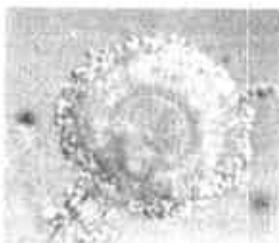


Figura 5. *Aspergillus flavus*. Conidióforo.

Aspergillus niger

Colonias de color negro o marrón muy oscuro; reverso incoloro a amarillo; colonia densa, granular a flocosa. A nivel microscópico (Figura 6): Cabezas conidiales biseriadas y radiales; estipes de paredes gruesas, lisos, hialinos, amarillentos o de

color marrón pálido, en especial cerca de la vesícula casi esférica; métulas ocupando toda la superficie de la vesícula. Conidios globosos de color marrón, normalmente muy rugosos con crestas irregulares y protuberancias.



Figura 6. *Aspergillus niger*. Conidióforo.

Aspergillus terreus

Colonias de color marrón canela o marrón amarillento; micelio blanco; reverso amarillo, dorado o marrón; a veces pigmento difusible amarillento. Textura aterciopelada, lanosa o a veces flocosa en la zona central, plana o con surcos radiales. A nivel microscópico (Figura 7): Cabezas conidiales biseriadas, en columnas compactas; estipes de pared lisa, hialinos. Vesículas de forma variable, esférica o subglobosa; métulas ocupando la mitad o dos tercios de la vesícula. Conidios lisos, globosos o subglobosos.



Figura 7. *Aspergillus terreus*. Conidióforo

Aspergillus nidulans

Colonias de color verde a verde oscuro; micelio blanco o gris; presencia de abundantes células de Hülle; colonia aterciopelada o algo flocosa, densa, plana o con surcos. Microscópico (Figura 8): Cabezas conidiales biseriadas; radiales o en

columnas poco compactas. Vesículas hemisféricas; métulas ocupando sólo la mitad superior de la vesícula. Conidios esféricos, normalmente rugosos¹⁰.



Figura 8. *Aspergillus nidulans* Conidióforo

Cuadro clínico.

Puede variar dependiendo de las características del huésped, así mismo se han definido dos grupos para clasificar las formas clínicas de aspergilosis invasiva, la primera relacionada con la presencia de un cuerpo extraño, cirugía o tejido dañado (aspergilosis en el paciente quemado, infección de herida, endocarditis protésica, asociada a catéteres venosos) y la aspergilosis del paciente inmunodeprimido el cual puede tener las siguientes variantes clínicas:

- Aspergilosis cutánea primaria
- Aspergilosis pulmonar (Invasora aguda y crónica necrotizante)
- Aspergilosis de la vía aérea (Bronquial obstructiva, traqueobronquitis invasora, traqueobronquitis ulcerativa, traqueobronquitis pseudomembranosa)
- Rinosinusitis
- Aspergilosis cerebral
- Aspergilosis diseminada

Casi un tercio de los pacientes con aspergilosis invasora aguda pulmonar no tiene síntomas atribuibles a la infección en el momento de la presentación. En muchos de ellos, sobre todo en los pacientes con neutropenia grave, sólo la fiebre es el síntoma de presentación. Con la progresión de la enfermedad los síntomas aparecen e incluyen tos, dolor torácico, hemoptisis (que puede ser masiva) y disnea¹¹. La tomografía

computarizada de alta definición ha demostrado ser más sensible y específica que la radiología convencional en el diagnóstico de la aspergilosis invasora pulmonar, y debe utilizarse ante la sospecha clínica de esta infección. La presencia del denominado "signo del halo" o de la "media luna" son signos radiológicos muy sugestivos de aspergilosis invasora pulmonar (aunque imágenes similares pueden aparecer en la infección por hongos filamentosos distintos de *Aspergillus*).

Rinosinusitis aguda invasora. Los síntomas de esta entidad son muy poco específicos y se confunden con los de la sinusitis bacteriana, e incluyen la fiebre, tos, epistaxis, descarga nasal, dolor en el seno, etc. La exploración es, asimismo, irrelevante, aunque ocasionalmente pueden verse en la nariz costras o ulceraciones que en pacientes severamente inmunodeprimidos obligan a descartar infección aspergilar. La infección sinusal puede presentarse aislada o de forma simultánea con aspergilosis invasora pulmonar, y en ausencia de tratamiento médico-quirúrgico puede extenderse tanto localmente como a través del torrente sanguíneo a otros órganos. La radiología convencional de los senos es poco sensible y específica, pero tanto la tomografía computarizada como la resonancia nuclear magnética suelen mostrar opacidades y destrucción ósea. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del hongo en el tejido sinusal. La aspergilosis cerebral en los pacientes más inmunodeprimidos el cuadro es brusco y progresa en pocos días a la muerte del paciente y se caracteriza por alteración del nivel de conciencia y convulsiones. En pacientes menos inmunodeprimidos, la clínica predominante es la cefalea y los signos neurológicos focales¹². La tomografía computarizada es la base del diagnóstico de la aspergilosis cerebral que habitualmente muestra una o varias lesiones redondeadas hipodensas con zonas de hemorragia y efecto masa.

Tratamiento

El tratamiento de aspergilosis invasiva se resume de la siguiente manera:

Tipo de situación clínica	Tratamiento propuesto
Aspergilosis invasora	Tratamiento inicial ABLip 5 mg/kg qd ó ABCL 5 mg/kg Voriconazol 6 mg/Kg/12h un día y seguir 4 mg/Kg/12h Tratamiento mantenimiento Itraconazol 10 mg/kg O qd Voriconazol oral 400 mg/d
Enfermedad diseminada o pulmonar con insuficiencia respiratoria	Voriconazol 6 mg/Kg/12h un día y seguir 4 mg/Kg/ 12h ABLip 5 mg/Kg/d ó ABCL 5 mg/kg + Caspofungina (70 mg/d y después 50 mg/d) Voriconazol + Caspofungina ABLip 7,5-10 mg/Kg/d
Fracaso terapéutico (progresión tras una semana o estabilidad al mes de tratamiento)	Caspofungina (70 mg/d y después 50 mg/d) Voriconazol + Caspofungina ABLip 5 mg/Kg/d ó ABCL 5 mg/kg + Caspofungina (70 mg/d y después 50 mg/d) ABLip 7,5-10 mg/Kg/d

ABCL= Anfotericina B complejo lipídico, ABLip= Anfotericina B Liposomal

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El manejo de pacientes pediátricos con inmunocompromiso de manera integral debe comprender las enfermedades de riesgo entre las que destacan las infecciones invasivas por hongos, las cuales presentan cada vez una mayor frecuencia según reportes realizados en países de primer mundo; así mismo no contamos con referencias estadísticas en nuestro medio lo que nos lleva a la investigación de reporte de casos y factores asociados al desarrollo de aspergilosis invasiva en pacientes pediátricos inmunocomprometidos.

Justificación

Con el advenimiento de mejores tratamientos y avances en el cuidado de pacientes gravemente enfermos y crónicos, conlleva a un incremento de infecciones oportunistas por hongos en pacientes con inmunocompromiso entre ellos los padecimientos por *Aspergillus sp.*, sobre este tema existen pocos reportes nacionales y la información sobre factores asociadas es escasa, más aún reportes sobre los hallazgos histopatológicos. El presente estudio describe los datos epidemiológicos de los pacientes infectados por *Aspergillus sp.*, así mismo describe los hallazgos histopatológicos en aquellos que se les realizó autopsia.

Objetivo General

- Describir la epidemiología de las infecciones por *Aspergillus sp.*

Objetivos Específicos

- Describir los hallazgos de histopatología por *Aspergillus sp.* en aquellos pacientes a los que se les realizó autopsia.
- Describir los factores asociados a muerte en los pacientes que fallecieron por aspergilosis invasiva

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Serie de casos, retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes menores de 18 años que se atendieron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y a quienes se les realizó el diagnóstico de aspergilosis.

Periodo de Estudio: Se incluyen los pacientes que se atendieron durante el período enero del 2000 a julio del 2005.

Criterios de inclusión: Pacientes a quienes se les realizó el diagnóstico de Aspergilosis por medio de cultivo y/o estudio histopatológico.

Criterios de exclusión: Pacientes quienes presenten un expediente incompleto donde no pueda corroborarse el diagnóstico de Aspergilosis.

Metodología

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasiva donde se revisan las variables contenidas en el anexo 1. También se revisaron los hallazgos histopatológicos de los pacientes a los que se les realizó autopsia, describiendo en este apartado órganos afectados, además se revisaron los estudios tomográficos y radiológicos simples con el fin de describir estos.

Definiciones operacionales:

Anemia: Es un síndrome caracterizado por la disminución en las cifras de hemoglobina o de los eritrocitos por debajo de los niveles considerados normales a determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar.

En el siguiente cuadro se indican los valores normales de hemoglobina a diferentes edades señalando los valores mínimos que corresponden a menos dos desviaciones

estándar del promedio. En el mismo cuadro se señalan los valores observados en adultos a 2220 m de altitud (altura de la Ciudad de México)¹³.

Edad	Promedio	+2 D.E.	-2 D.E.
Al nacimiento*	18.1	24.1	12.1
3 a 60 días	15.7	19.7	11.7
2 a 3 meses	12.0	14.0	10.0
4 meses a 3 años	13.0	15.0	12.0
4 a 8 años	14.0	15.5	12.5
9 a 15 años	15.0	17.0	13.0
A 2220 m de altura (Cd. México)			
Hombre adulto	17.4	19.2	15.6
Mujer adulta	14.6	16.6	12.6

*Sangre del cordón umbilical D.E.: Desviación estándar

Leucopenia: cifra total de leucocitos menor a 4000/ml

Trombocitopenia: Recuento de plaquetas inferior a 150.000/ml. o un descenso superior al 40% para un paciente concreto. También existe la trombocitopenia leve, entre 100.000 y 150.000/ml, moderada, entre 50.000 y 99.000/ml, y severa, menos de 50.000/ml¹⁴.

Aspergilosis invasiva: La que se comprueba mediante histología o aislamiento positivo del mismo sitio y/o aislamiento por procedimiento invasivo de una localización estéril.

Neutropenia: valor de neutrófilos totales menor a 1500/ml. Neutropenia profunda, conteo de neutrófilos totales menor de 500/ml.

RESULTADOS

De los 22 casos que se identificaron con aspergilosis invasiva (AI), dos se descartaron por no contar con expediente completo, realizándose los resultados sobre 20 pacientes, de los cuales 7 pacientes están corroborados por cultivo y 13 por estudio histopatológico y con ambos 13 pacientes.

Análisis somatométrico

La tabla 1 muestra los percentiles de los pacientes de acuerdo a edad

TABLA 1. Características de los pacientes con aspergilosis invasiva

Edad 0-24 meses (n=5)	Promedio	Mediana	Rango
Percentila P/E	43.45	54.81	0 a 99
Percentila P/T	56.57	74.46	2.96 a 97.03
Percentila T/E	13.9	0.79	0 a 47.17
Puntaje Z P/E	4.81	0.12	-4.11 a 29.68
Puntaje Z P/T	4.96	0.66	-1.89 a 25.03
Puntaje Z T/E	-2.33	-2.42	-5.35 a -0.07

Edad 25-60 meses (n=5)	Promedio	Mediana	Rango
IMC	15.84	15.62	15.03 a 17.00
Percentila P/E	34.35	34.77	4.79 a 58.83
Percentila P/T	50.32	44.54	17.38 a 84.33
Percentila T/E	26.05	12.27	4.30 a 61.33
Percentila IMC	53.24	53.27	24.94 a 87.21
Puntaje Z P/E	-0.36	0.13	-1.16 a 0.39
Puntaje Z P/T	0.39	0.29	-0.15 a 1.01
Puntaje Z T/E	-0.86	-1.16	-1.72 a 0.29
Puntaje Z IMC	0.11	0.08	-0.68 a 1.14

Edad > 60 meses (n=10)	Promedio	Mediana	Rango
IMC	19.19	17.36	10.81 a 30.41
Percentila P/E	39.19	34.15	0 a 98.15
Percentila T/E	29.01	20.33	0.5 a 65.40
Percentila IMC	50.76	48.7	0 a 98.61
Puntaje Z P/E	-0.77	-0.41	-6.68 a 2.09
Puntaje Z T/E	-0.94	-0.85	-3.27 a 0.40
Puntaje Z IMC	-0.52	0.30	-8.52 a 2.20

Considerando todo el grupo de pacientes, el análisis del puntaje Z mostró desnutrición en 6 pacientes (30%), en peso para edad. Con respecto a la talla para edad se observó talla baja en 11 pacientes (55%) y finalmente en el análisis de peso para talla en el grupo de menos de 60 meses se observaron con desnutrición en 2 (20%), este último grupo sugiere desnutrición crónica.

Por grupos de edad, en el grupo de 0-24 meses, 2 pacientes (40%) presentaban desnutrición de acuerdo a la clasificación de peso para la edad, 1 con desnutrición leve, desviación estándar de -1.87 y otro con desnutrición grave con DS de -4.11. De acuerdo a la clasificación de peso para la talla 2 pacientes presentaban desnutrición leve, ambos con DS de -1.56 a -1.89 y en cuanto a talla para la edad se encontraron 3 casos de talla baja con DS -2.42 a -5.45.

En grupo de 25 a 60 meses, 1 paciente (20%) presentaba desnutrición leve, DS de -1.67 de acuerdo al peso para la edad, ninguno en cuanto peso para la talla y 3 casos presentaban talla ligeramente baja DS -1.16 a -1.99.

En el grupo mayor de 60 meses de edad, en cuanto al peso para la edad se presentaron 3 casos de desnutrición, 2 con desnutrición leve (-1.04 a -1.57), y 1 paciente con desnutrición grave (DS -6.68), en cuanto a la talla para la edad, 5 pacientes presentaron talla baja, 4 con talla ligeramente baja y 1 paciente con talla baja. No se encontraron pacientes con sobrepeso u obesidad en los 3 grupos. Analizando los pacientes de manera global en base a percentiles, estaban por debajo de la percentil 5 en peso para edad en 4 pacientes (20%), en peso para talla 2 (20%) y en talla para edad 9 pacientes (45%).

Diagnóstico de base de los pacientes.

Las patologías de base encontradas en los pacientes que desarrollaron aspergilosis fueron las siguientes:

Tumores sólidos	8	(40%)
Leucemia linfoblástica aguda	4	(20%)
Anemia aplásica	2	(10%)
Leucemia mieloblástica aguda	2	(10%)
Histiocitosis de células de Langerhans	1	(5%)
Lupus eritematoso sistémico	1	(5%)
Atresia de vías biliares	1	(5%)
Sin patología de base	1	(5%)

Del total de los pacientes 15 (75%) padecían alguna patología oncológica, en el grupo de pacientes con tumores sólidos 6 pacientes se encontraban con diagnóstico de neuroblastoma (75%), 1 retinoblastoma (12.5%) y 1 tumor germinal mixto (12.5%), de los 4 pacientes con leucemias linfoblásticas agudas, 2 pacientes eran portadores de leucemia tipo L2 y se encontraban en la fase de inducción a la remisión y en el resto, uno era portador de leucemia linfoblástica aguda tipo L3 en recaída y uno del linaje T en fase de inducción a la remisión, todos al momento de ingresar al hospital. En cuanto a las leucemias no linfoblásticas se encontraron del tipo M3 en los dos pacientes los cuales se encontraban en fase de inducción a la remisión al momento del ingreso.

En la tabla 2 se muestra las causas de hospitalización previa en 10/20 pacientes (50%) que desarrollaron aspergilosis.

TABLA 2. Diagnóstico de ingreso al hospital 15 días antes y previo al desarrollo de aspergilosis

Hospitalización previa 15 días antes (n=10)	Diagnóstico al momento de presentar la aspergilosis (n=20)		
Neutropenia y fiebre sin foco infeccioso	4	Neutropenia y fiebre con foco infeccioso	7
Síndrome hemorrágico	2	Síndrome hemorrágico	3
Quimioterapia	2	Infección de vías respiratorias altas	3
Neumonía adquirida en la comunidad	1	Neumonía adquirida en la comunidad	3
Transplante de médula ósea	1	Neutropenia y fiebre sin foco infeccioso	2
		Hiperleucocitosis	1
		Celulitis de cuello	1

Terapia Inmunosupresora

De todos los pacientes incluidos en el estudio el 75% (n=15) pacientes recibieron al menos un agente inmunosupresor 15 días antes de su ingreso al hospital, en la siguiente tabla se señalan los agentes inmunosupresores usados, los pacientes recibieron como mínimo de 1 y un máximo de 4 agentes inmunosupresores.

La tabla 3 muestra los agentes inmunosupresores usados en los pacientes en un periodo de 15 días previos al ingreso en el cual desarrollo aspergilosis.

TABLA 3. Agente inmunosupresor previo al desarrollo de aspergilosis

Tipo de agente inmunosupresor	No Casos
Prednisona/Dexametasona	10
Vincristina	7
L-asparaginasa	5
Daunorrubicina	5
Metotrexate	4
Arabinosido C	3
Adriamicina	2
Etopósido	2
Ciclofosfámda	2
Ciclosporina	2
Cisplatino	1

Hallazgos hematológicos

Los hallazgos hematológicos de manera comparativa en cuanto al ingreso y al momento del diagnóstico se describen en las tablas 3a y 3b.

Tabla 3a. Hallazgos hematológicos de pacientes con aspergilosis al ingreso y al diagnóstico

	Promedio		rango	
	Ingreso	Diagnóstico	Ingreso	Diagnóstico
Hemoglobina (mg%)	8.1	8.0	2.8-13.3	3.8-12
Hematocrito (%)	24.1	23.2	8-38	10-35
Leucocitos* (mm ³)	6122	3042	200-41200	100-23100
Plaquetas	63060	25390	2000-341000	1000-94000
Neutrófilos*	2389	1925	0-288	0-19173

*No se incluyeron los pacientes con reacción leucemoide

TABLA 3b. Hallazgos hematológicos al ingreso y al momento del diagnóstico (n=20)

	Ingreso		Diagnóstico	
	No. Pacientes	Porcentaje	No. Pacientes	Porcentaje
Anemia (-2DS)	18	90%	18	90%
Leucopenia (4000)	16	60%	17	85%
Neutropenia (1500)	17	85%	14	70%
Trombocitopenia (100,000)	17	85%	19	95%

Cabe mencionar que se presentaron 2 pacientes con blastos en sangre, (leucocitos de 89000 y 160,000 respectivamente) al momento del ingreso, estos pacientes presentaban recaída del padecimiento oncológico. Se observó neutropenia en 17/18 pacientes (se excluyen los pacientes con reacción leucemoide ya que es imposible saber su conteo de neutrófilos), de estos pacientes en 12 (66%) presentaban neutropenia profunda (<500) al ingreso y en 13 pacientes (72%) al momento de realizar diagnóstico de aspergilosis. Los pacientes que presentaron trombocitopenia profunda (50,000) fueron 13 (65%) y 15 (75%) al ingreso y diagnóstico respectivamente. Los días de neutropenia que presentaron en promedio fueron de 36 días, con un rango de 8 a 179 días. Se realizó el análisis de muestras bivariadas mediante el análisis de Pearson en la que se determinó que el número de plaquetas al ingreso se consideraba como factor de riesgo asociado con una $p=0.037$ en los casos de aspergilosis, sin embargo hay que considerar que el número de pacientes analizados es pequeño sin permitir un mayor análisis.

Hallazgos radiológicos y de tomografía

En la tabla 4 se muestran los hallazgos radiológicos y de tomografía, así como porcentajes de los pacientes con aspergilosis.

TABLA 4: Hallazgos radiológicos y tomográficos en el diagnóstico de aspergilosis

	RX (n:20)		TAC (n:7)	
	No. Pacientes	Porcentaje	No. Pacientes	Porcentaje
Infiltrados	12	60%	3	43%
Condensación	7	35%	7	100%
Derrame	3	15%	5	71%
Nódulos	0	0%	2	28%

Uso de antibióticos

Se investigó el uso de antibióticos de amplio espectro 15 días antes del desarrollo de aspergilosis, observándose este en un 100% de los pacientes.

En la tabla 4 se muestran los antibióticos usados durante 15 días previos al evento de aspergilosis.

TABLA 4. Antecedente de uso de Antibióticos en pacientes que desarrollaron aspergilosis (n=20)

Antibiótico	No pacientes	Porcentaje
Cefotaxima	20	100%
Vancomicina	14	70%
Anfotericina B desoxicolato	17	85%
Ceftriaxona	13	65%
Amikacina	13	65%
Ceftazidima	7	35%
Clindamicina	3	15%
Ciprofloxacino	3	15%
Dicloxacilina	2	10%
Teicoplanina	1	5%

El uso de Anfotericina B desoxicolato en este grupo de pacientes fue por ruta crítica en pacientes con neutropenia y fiebre o por aislamiento de formas micóticas invasivas (blastocónidias o pseudomicelios).

Tratamiento

De todos los pacientes únicamente 5 recibieron tratamiento específico para aspergilosis invasiva (mediante 2 ó 3 antifúngicos): 2 pacientes recibieron Anfotericina B, Caspofungina y Voriconazol; 2 Anfotericina B más Voriconazol y finalmente 1 paciente recibió Caspofungina e Itraconazol. Cabe mencionar que el resto de los pacientes no se manejaron mediante terapia anti-aspergillus por la existencia de duda en el diagnóstico o retraso en el mismo, es interesante mencionar que no existe una homogeneidad en el manejo de pacientes con aspergilosis.

Procedimientos invasivos

TABLA 5. Procedimientos invasivos en pacientes con aspergilosis (n=20)

Procedimiento Invasivo	No pacientes	Porcentaje
Catéter central	20	100%
Ventilación mecánica	17	85%
Drenaje y succión pleural	5	25%
Otros	7	35
Cirugía	6	30

En la tabla 5 se muestran los diferentes procedimientos invasivos a los que fueron sometidos los pacientes que desarrollaron aspergilosis. A todos los pacientes se les había colocado catéter central, en 12 (60%) tenían el antecedente de al menos dos procedimientos invasivos, en 6 (30%) con tres procedimientos y en 2 (10%) con cuatro procedimientos. En los siete pacientes que recibieron otros procedimientos, 3 pacientes se encontraban con monitorización de presión arterial, 2 pacientes con diálisis peritoneal, 1 colocación de sonda nasogástrica, 1 monitorización de presión intravesical. Las cirugías efectuadas fueron 3 toracotomías para resección de aspergilomas, 1 resección intestinal por colitis neutropénica, y finalmente en 2 pacientes colocación de drenaje y succión pleural.

Fueron 3 los procedimientos realizados por sospecha de aspergilosis, 2 lobectomías y una resección intestinal por presencia de colitis neutropénica complicada.

Microbiología

En la tabla 6 se muestran los sitios anatómicos en los que se aisló *Aspergillus sp.*

TABLA 6. Aislamiento *Aspergillus* mediante cultivo (n=20)

Aislamiento	Durante hospitalización	Postmortem
Pulmonar	3	6
Secreción bronquial	3	0
Intestinal	1	1
Paladar	2	0
Mediastino	0	1
Seno maxilar	1	0
Hemocultivo	2	0
Estómago	0	1
Lengua	0	1
Riñón	0	1
Cerebro	0	1
Pericardio	0	1
Vejiga	0	1
Total de pacientes	10	8

Se identificaron mediante cultivo en 18 pacientes, de los cuales a 3 se determinó la especie, *Aspergillus fumigatus* en 2 (11%), y *Aspergillus flavus* en 1 (5%). Por sitio de aislamiento se identificó en pulmón 35.3%, secreción bronquial en 11.5%, intestinal 7.6%, paladar 7.6%, mediastino 3.8%, seno maxilar 3.8% hemocultivo 7.6%; estómago, lengua, riñón, cerebro, pericardio y vejiga en 3.8% respectivamente.

En 1 caso el aislamiento fue de 3 sitios distintos, en 3 los aislamientos fueron en dos sitios distintos en el mismo paciente y en 5 casos los sitios de aislamiento fueron mediante una intervención quirúrgica: 2 resecciones intestinales y 3 resecciones de segmentos pulmonares, mediante autopsia el aislamiento fue en 8 pacientes.

Mortalidad

TABLA 5. Tasa de egreso y de estancia hospitalaria de pacientes con aspergilosis

Año	Casos	Tasa egresos	Tasa de estancia
2000	4	5.2	6.5
2001	4	5.2	6.7
2002	3	4.3	5.2
2003	4	5.7	7.9
2004	5	6.5	9.0

Tasa x 10 000 egresos y tasa x 100 000 días de estancia hospitalaria

La mortalidad observada fue de 17/20 (85%) (17 casos) de los cuales contaban con una estancia intrahospitalaria promedio de 42 días con un rango de 8 a 179 días, uno de los pacientes presentaba una estancia de 1 día, por lo que no se incluyó en los datos arriba mencionados, sin embargo este paciente tenía el antecedente de haber tenido una hospitalización previa en otra institución.

De los 3 pacientes que sobrevivieron, todos recibieron terapia contra aspergilosis, la mejoría de los neutrófilos contribuyó a su recuperación.

La descripción histopatológica en 16 pacientes a los que se les realizó autopsia y a los que se les realizó el estudio por material de biopsia se describen de manera siguiente: Se realizó estudio de autopsia a 13 pacientes de los cuales se describen los hallazgos por órganos:

Pulmón: En 9 pacientes (69%) tenían afección de este órgano con zonas extensas de necrosis hemorrágica de consistencia firme, con presencia de hifas septadas y ramificadas con ángulo de 45 grados compatibles con *Aspergillus sp.* Destrucción bronquiólos, con infiltración de polimorfonucleares, el parénquima pulmonar con presencia de necrosis con colapso alveolar con engrosamiento de las paredes alveolares.

Pleura: En 1 paciente (7%) con presencia de paquipleuritis necrosante con *Aspergillus sp.*

Lengua: En 1 paciente (7%) con presencia de hifas con múltiples abscesos con zonas extensas de necrosis eosinofílica en donde se observan micelios septados que se ramifican en ángulo recto compatibles con *Aspergillus sp.*

Miocardio: En 2 pacientes (14%) con múltiples abscesos por *Aspergillus sp.* asociado a trombosis séptica por invasión de la pared ventricular.

Cerebro: En 1 paciente (7%) con presencia de microabcesos en sustancia blanca, con zonas de infarto y datos de edema cerebral, con presencia de trombos con hifas septadas compatibles con *Aspergillus sp.*, con vasculitis en leptomeninges.

Diafragma: En 1 paciente (7%) con necrosis con proliferación fibroblástica y *Aspergillus sp.*

Estomago: En 1 paciente (7%) con necrosis de mucosa y submucosa con hemorragia y numerosas hifas de *Aspergillus sp.* algunas adherencias a las paredes de los vasos con infiltrado de polimorfonucleares y neutrófilos con hemorragia reciente de la serosa.

Traquea: En 2 pacientes (14%) Ulceras con presencia de levaduras compatibles con *Aspergillus sp.*

Hígado: En 1 paciente (6%) con presencia de áreas de necrosis y presencia de trombos con hifas angulares de ángulo recto compatibles con *Aspergillus sp.*

DISCUSIÓN

Aunque la aspergilosis invasiva es una enfermedad relativamente nueva, su incidencia se ha ido incrementando, esto debido a una mayor sobrevida en los pacientes inmunocomprometidos. Con respecto al estado nutricional, no existe información en la literatura, nosotros observamos que 20% de los niños presentaban desnutrición y talla baja en 45%, lo anterior se puede explicar por el tipo de padecimiento, ya que en todos tenían entidades crónicas con historia de múltiples hospitalizaciones y eventos infecciosos.

Con respecto al diagnóstico de base de los pacientes, se ha reportado en la literatura un predominio en pacientes oncológicos, así lo demuestra Herbrecht¹⁵, Rosen. y colaboradores¹⁶, en donde pacientes adultos que desarrollaron aspergilosis, todos presentaban alguna entidad oncológica. Al igual que estos autores nosotros observamos un predominio de pacientes con padecimientos oncológicos.

Un factor de riesgo importante en estos pacientes es la estancia prolongada, así lo demuestra Vandewoude y colaboradores¹⁷, donde reportan una estancia intrahospitalaria de 25 días. Nuestros niños presentaron una estancia promedio de 42 días.

Otros factores como el antecedente de hospitalización no está bien descrito en la literatura días, en un 50% de nuestros pacientes se tenía el antecedente de una hospitalización 15 días antes de su ingreso al hospital.

Uno de los factores de riesgo más conocidos para desarrollar aspergilosis invasiva es la presencia, así como la severidad de neutropenia. Al igual que Ascioğlu S. y colaboradores¹⁸, nosotros observamos que la mayoría de los pacientes presentaban neutropenia severa, en nuestra serie solo 2 de los pacientes no presentaba neutropenia severa al momento de realizarse el diagnóstico de aspergilosis.

El estado de inmunosupresión mediante la administración de esteroides, terapia inmunosupresora post trasplante son un factor determinante en la patogénesis de

aspergilosis como lo señala Muhlemann¹⁹, en nuestra serie el 75% de los pacientes tenían este antecedente, Dentro de los agentes inmunosupresores usados mas del 90% había recibido agentes citotóxicos para el manejo de los padecimientos oncológicos y algún tipo de esteroide (prednisona/dexametasona) como coadyuvante o "ventana" en el manejo del padecimiento oncológico de base.

Otro punto importante a considerar es el uso de antibióticos de amplio espectro contribuyen a la aparición de infecciones por hongos oportunistas referido por Krupova²⁰ en pacientes oncológicos en edad pediátrica, especialmente fármacos como los glicopépticos (Vancomicina), cefalosporinas de tercera y cuarta generación (Cefotaxima, Ceftriaxona, y cefepime), en nuestra serie el 100% de los pacientes tenían este antecedente, especialmente con fármacos como vancomicina, cefotaxime y ceftriaxona, este hecho contribuye definitivamente a la presentación de estas entidades. Así mismo el uso de anfotericina como ruta crítica por persistencia de fiebre en pacientes oncológicos se presentó en el 85% de nuestros pacientes, esto puede ocasionar un retraso en el diagnóstico de infecciones micóticas, ya que la administración de anfotericina puede negativizar los cultivos realizados de las diversas muestras, y otro problema es que su uso empírico generalmente es a dosis subóptimas para aspergilosis, ya que se usa a dosis de 1 mg/kg/día y las dosis para aspergilosis son habitualmente mayores a esta. Sevgi Gözdasoglu y colaboradores²¹, sugieren un uso racional de antibióticos de amplio espectro y la terapia antifúngica profiláctica en pacientes oncológicos pediátricos en inducción a la remisión podría disminuir el riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas. Hay que mencionar que durante todo el periodo de estudio hubo maniobras de construcción dentro y fuera del hospital. Oren y colaboradores²² así como otros autores muestran un incremento en los casos de aspergilosis cuando se realizan maniobras de construcción.

Finalmente es evidente que el diagnóstico de aspergilosis invasiva es difícil esto aunado a que generalmente se realiza en fases tardías o postmortem, en nuestra serie el 75% de los pacientes no recibieron tratamiento; lo anterior también ha sido observado por Lou y colaboradores²³.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico de aspergilosis es difícil o este se realiza demasiado tarde.
- Lo anterior ocasiona un retraso en el tratamiento.
- La mortalidad continua siendo alta a pesar de contar con tratamiento de dos o tres fármacos.
- Es importante identificar los factores de riesgo como son: neutropenia, estancia prolongada, uso de antibióticos de amplio espectro, uso de inmunosupresores.
- Finalmente identificar factores relacionados con el ambiente como son maniobras de construcción cerca o dentro del hospital, contar con sistemas de ventilación adecuados, así como supervisar mantenimiento de los mismos.

REFERENCIAS

1. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, *et al.*: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000, 30:696-709.
2. Gómez-Dantés O, Monterrubio-Gómez, Ávila-Figueroa C. Garrido-Latorre F, Merino-Juarez F. Mortalidad 1999. Coordinación General de Planeación Estratégica, Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. México: Secretaría de Salud: 2001.
3. Rivera-Luna R. Los problemas de la hemato-oncología pediátrica en México. Academia Mexicana de Pediatría. *Bol Med Hosp. Infant Mex.* Vol 60, enero-febrero 2003. p125-131.
4. Tello-Terán O, Rivera Luna R. Morbimortalidad por infección en el niño con cáncer. Experiencia Institucional. *Bol Clin Hos Inf Edo Son* 2002; 19: 51-56
5. Caltenco-Serrano R, Gómez Barreto D, Calderon-Jaimes E, Castillo Machado R. Manejo del paciente neutropénico febril. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 57, 7:404-14.
6. Nosari A, Oreste P, Mutí G, Cariolu R. Costantini Carola M, Santoreli L, Panceri L, Morra E. Fungal infections in hematologic neoplasms: autopsy findings. *Blood* 1996;88(suppl 1):37b.
7. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, *et al.*: Trends in postmortem epidemiology of invasive fungal infections in a university hospital. *J Infect* 1996;33:23-32.
8. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511.
9. Raper KB, Fennell DI. The Genus *Aspergillus*. New York, Williams and Wilkins, 1965
10. Gams W, Samson RA. Tipification of *Aspergillus* and related teleomorph genera. En: Samson RA y JI Pitt (Eds.) *Advances in Penicillium and Aspergillus systematics*, New York, Plenum Press, 1985: 23-31.
11. Abelda SM, Talbot H, Gerson SL, *et al.*: Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis. Influence of bone marrow recovery in patients with acute leukemia. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 115-120.

12. Stammberger H, Jakse R, Beaufort F. Aspergillosis of the paranasal sinuses: Xray diagnosis, histopathology, and clinical aspects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 251-256.
13. Bello A. *Hematología Básica*. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1983:25
14. James N. George, MD Gary E. Raskob, MSc Shehla Rizvi Shah et al.: Drug-Induced Thrombocytopenia: A Systematic Review of Published Case Reports. *Ann Intern Med*, 1 December 1998. 129:886-890.
15. Herbrecht R. Invasive aspergillosis in the hematologic and immunologic patient: new findings and key questions in leukemia. *Med Mycol*. 2005 May;43 Suppl 1:S239-42
16. Perea S, Patterson TF. Invasive *Aspergillus* infections in hematologic malignancy patients. *Semin Respir Infect*. 2002;17:99-105.
17. Vandewoude K, Blota S, Benoit D, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients. *J Hosp Infect* 56:269-276 (2004)
18. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
19. Chandrasekar PH, Alangaden G, Manavathu E. *Aspergillus*: an increasing problem in tertiary care hospitals? *Clin Infect Dis* 2000;30:984-985.
20. Krupova Y, Sejnova D, Dzatková J, et al. Prospective study on fungemia in children with cancer: analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults. *Support Care Center*. 2000;8:427-430.
21. Gözdasoğlu. Fungal Colonization in Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol* 32:344-348 (1999)
22. Oren I, Haddad N, Finkelstein R et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filter. *Am J of Hematol* 66:257-262 (2001)
23. Loo VG, Bertrand C, Dixon C, et al.: Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:360-364

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos. No: _____

1. Nombre: _____

2. Registro: _____

3. Peso: _____ kg

4. Talla: _____ cm

5. IMC: _____

6. P/T: _____

7. T/E: _____

8. P/E: _____

9. Edad: _____ meses

10. Dx de base: _____

11. Año diagnóstico de base _____

12. Fecha de ingreso .

(aa/mm/dd): _____

13. Motivo de ingreso: _____

13. Hospitalización previa 15d antes:

a) Si

b) No

13. Motivo hospitalización

previa: _____

14. Fecha de última quimioterapia: _____

15. Esquema de última quimioterapia _____

16. Semana de tratamiento: _____

17. Terapia con esteroide 7 d antes:

a) Si

b) No

18. Tipo de esteroide: _____

19. Paciente transplantado (año):

a) SI (Año: _____ Tipo _____)

b) No

20. Terapia con tacrolimus:

a) Si

b) No

20. Terapia con ciclosporina 7d antes:

a) Si

b) No

19. Biometría hemática al ingreso:

a. Hb _____

b. Hto _____

c. Leucos _____

d. Neutrófilos totales _____

e. Segm _____

f. Eo _____

g. Bas _____

h. Band _____

i. Linf _____

j. Mon _____

k. Plat _____

16. Biometría hemática al momento del diagnóstico:

a. Hb _____

b. Hto _____

c. Leucos _____

d. Neutrófilos totales _____

e. Segm _____

f. Eo _____

g. Bas _____

h. Band _____

i. Linf _____

j. Mon _____

k. Plat _____

13. Datos radiográficos sugestivos de aspergilosis invasiva

l. Nódulos

m. Infiltrados

n. Condensaciones

o. Derrame

16. Datos Tomográficos

a) nódulos

b) infiltrados

c) condensación

d) derrame

13. Manejo con antibióticos:

a) Si

b) No

13. Esquema antibiótico 7 días antes del

Dx _____

14. Días con neutropenia _____

15. Manejo Invasivo (se pueden marcar dos o mas)

a) Catéter

b) Ventilación

c) Cirugía

d) Otros (especifique) _____

17. Cultivos positivos en hospitalización:

a) si

b) no

15. Aislamiento en hospitalización:

a) Pulmon

b) Cerebro

c) Intestinal

d) Cutáneo

e) Otro (especifique) _____

19. Muerte:

a) si

b) no

20. Fecha de la muerte: _____

20. Fecha del egreso _____

21. Tratamiento de aspergilosis:

a) si (esquema): _____)

b) no

21. Dx histopatológico (autopsia)

22. Cultivos postmortem positivos:

a) si

b) no

23. Sitio de aislamiento: _____

24. Descripción

anatomopatológica: _____
