



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Características clínicas de pacientes pediátricos
con Aspergilosis Probada y correlación con
susceptibilidad a Antifúngicos de las cepas
aisladas en el Hospital Infantil de México**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRIA

PRESENTA:

Dra. Zindya Compeán Morales

ASESORES DE TESIS:

**DRA. ALEJANDRA NAVA RUIZ
Medico Adscrito al Servicio de Infectología**

E.B.C. JESUS RESENDIZ SANCHEZ



**HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ASESOR PRINCIPAL DE TESIS

DRA. ALEJANDRA NAVA RUIZ
Medico Adscrito al Servicio de Infectología

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mi hermano que siempre han apoyado cada plan en mi vida y en mi carrera como médico y por su cariño.

A mi futuro esposo, por su comprensión y apoyo, por entender lo importante y valioso que es para mí, el ser Pediatra y por quererme así como soy.

A mi Tutor, Dra Alejandra Nava, por su apoyo, su tiempo y su experiencia, las cuales hicieron capaz poder realizar este trabajo.

A mi asesor, E.B.C. Reséndiz, por su tiempo y conocimiento en hongos y su confianza en mí, para poder dar forma a este trabajo.

A la Dra Romero Baizabal, por enseñarme sus conocimientos tan valiosos en interpretación de estudios de imagen.

A Dios, por permitirme vivir cada día, uno a la vez.....

INDICE

	PAGINA
1. AGRADECIMIENTOS	1
2. MARCO TEÓRICO	2
3. ANTECEDENTES	6
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
5. JUSTIFICACIÓN	22
6. OBJETIVO GENERAL	22
7. OBJETIVOS PARTICULARES	22
8. TIPO DE ESTUDIO	23
9. POBLACIÓN	23
10. CRITERIOS	23
- Criterios de Inclusión	
- Criterios de Eliminación	
11. DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES	24
12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	32
13. MATERIAL Y MÉTODOS	32
14. RESULTADOS	35
15. DISCUSIÓN	40
16. CONCLUSIONES	43
16. ANEXOS	44
17. BIBLIOGRAFÍA	45

MARCO TEÓRICO

Las Infecciones fúngicas han ido incrementando en el escenario nosocomial. Esta expansión se basa en un incremento en los pacientes inmunocomprometidos, incluyendo a los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, la cual condiciona neutropenia, pacientes trasplantados que reciben terapia inmunosupresora y los pacientes infectados con VIH. También el uso de monitoero invasivo en las unidades de cuidados especiales, nutrición parenteral, antibióticos de amplio espectro y a ventilación mecánica que han ayudado en el tratamiento de enfermedades devastadoras, han resultado en enfermedades severas. Los pacientes inmunocomprometidos son altamente susceptibles a infecciones nosocomiales causadas por hongos que antes eran considerados de baja virulencia o no patógenos.ⁱ Los patógenos nosocomiales incluyen a *Candida* spp, *Aspergillus* spp., Mucorales, *Fusarium* spp y otros como *Scedosporium* spp. El inicio temprano de terapia antifúngica efectiva y revertir los factores predisponentes del huésped, son las piedras angulares del tratamiento de las infecciones fúngicas nosocomiales.ⁱⁱ

En Estados Unidos, (EU) la incidencia anual estimada de *Candida* y *Aspergillus* es de 72-228 y 12-34 infecciones por cada millón de población, respectivamente. En este momento, nos enfrentados a un cambio marcado en el perfil epidemiológico de las infecciones fúngicas: han emergido nuevos patógenos tales como *Zygomycetes* (*Rhizopus* y *Mucor*), hongos hialinos (*Fusarium*), levaduras tipo hongos (*Trichosporon*).ⁱⁱ

Es difícil determinar que paciente tiene el mayor riesgo de desarrollar una infección fúngica nosocomial. Algunos tipos de exposición actúan primariamente induciendo inmunosupresión (corticosteroides, quimioterapia, malnutrición, malignidad y neutropenia). Otras exposiciones actúan como ruta de acceso de infección (quemaduras extensas, catéteres).ⁱ Los antibióticos de amplio espectro permite propagación de hongos en el tracto intestinal que subsecuentemente coloniza piel, y se propaga al vía sistémica. Otra vía de entrada es la traslocación de hongos patógenos de pacientes colonizados en tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo.

Las infecciones sistémicas por *Candida* se han convertido más comunes en los pacientes de terapia intensiva tanto niños como adultos, siendo el 10-15% de las enfermedades adquiridas en el hospital de tipo sistémico y el 8% a 10% de todas las infecciones nosocomiales . Este incremento en la incidencia se ha atribuido a muchos factores que prevalecen en los pacientes críticos, tales como debilidad, enfermedades malignas, trasplante de medula ósea, VIH, neutropenia, uso de antibióticos, corticosteroides y administración de alimentación parenteral.ⁱ

La mortalidad atribuible a la infección invasiva por *Candida* es muy difícil de definir, porque esta infección tiende a ocurrir en pacientes gravemente enfermos. Varios estudios han estimado la mortalidad atribuible en un 10-49%.ⁱⁱ La frecuencia de *Candida* spp varía de acuerdo a la ubicación

geográfica en un 44% y 62% de infecciones sistémicas por *Candida albicans* fueron documentadas en Latinoamérica y en Europa respectivamente. Desde 1990, fluconazol ha sido usado ampliamente como profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pacientes inmunocomprometidos y esto ha resultado en una disminución en las infecciones sistémicas a nivel mundial, pero ha incrementado la incidencia de *C. glabrata* y otras *Candidas no albicans*. *C. parapsilosis* es la segunda especie más común en Europa y tiende a formar biofilm en los catéteres y ser completamente resistente a antifúngicos. Se conoce que coloniza las manos de los trabajadores de salud y de ahí la importancia de realizar lavado de manos y cuidado adecuado de catéteres. Es la especie más común en neonatos y niños, y está asociado con una mortalidad baja. *Candida tropicalis* es conocido como una causa importante de infección en pacientes con cáncer y es más virulento que *C. albicans* en pacientes con patología hematológica maligna. La diseminación es asociada con una alta mortalidad. En un estudio retrospectivo de candidemia realizado en el Hospital Universitario de Viena entre 2002 y 2006, el número de *C. no albicans* aumento con *C. tropicalis* causando un 7%.

Trichosporon spp es un residente normal de la piel del ser humano que se ha aislado en aceite y en el agua. Los factores de riesgo para infección por este hongo incluyen inmunosupresión, interrupción de la integridad de las mucosas y catéter venosos central. Y factor de mayor riesgo son las enfermedades hematológicas malignas. En una revisión realizada en Italia 63% de 287 casos de infección por *Trichosporon* tenían una enfermedad hematológica maligna. De estos el mayor riesgo era en los pacientes neutropénicos recibiendo tratamiento citotóxico. Menos común se observo infección diseminada en pacientes con trasplante de órgano sólido, pacientes quemados, recién nacidos con bajo peso, y personas con VIH. Los factores que aumentan la colonización de la mucosa y subsecuentemente la aparición de una infección invasiva es el uso de antibiótico de amplio espectro y lesiones en las barreras anatómicas. La mortalidad total es alta entre 60% y 80% de los reportes más recientes.^{ii,iii}

Otro hongo, *Rhodotorula* spp ha sido reconocido como un importante patógeno humano. El mayor factor de riesgo es en los pacientes inmunocomprometidos, en especial los que tienen dispositivos invasivos como catéteres. Ha sido asociado con una mortalidad por arriba del 15% y como causa de sepsis y otras complicaciones que ponen riesgo la vida. *Geotrichum capitatum* formalmente llamado *Trichosporon capitatum* o *Blastoschizomyces capitatus*, es poco común, pero frecuentemente fatal, causa de infecciones invasivas en paciente inmunocomprometidos, particularmente aquellos con enfermedades hematológicas malignas. En un estudio multicentrico retrospectivo de Italia, la incidencia de *G. capitatum* en los pacientes con leucemia fue de 0.5% , con una mortalidad del 55.7%. Este hongo es susceptible a Anfotericina B y azoles, en particular voriconazol, pero intrínsecamente resistentes a echinocandinas.ⁱⁱ

Recientemente se reportó *Pichia (hansenula) angustia* y *P. anómala* como responsable de fungemia en pacientes pediátricos brasileños en la UCI (unidad de cuidados intensivos).^{iv} Los factores de riesgo son iguales a los de candidemia.

Saccharomyces cerevisiae es considerado como un comensal ocasional digestivo. Una característica particular para las infecciones es su asociación con los probióticos de *S. cerevisiae* que se usan como tratamiento de enfermedades diarreicas. Sin embargo estudios recientes comentan que los probióticos se pueden usar con cuidado en pacientes de alto riesgo.

La infección por *Cryptococcus neoformans* ocurre alrededor de todo el mundo en los pacientes inmunocomprometidos. Se encuentra en la tierra y en altas concentraciones de materia orgánica de palomas y excreta de aves. La infección por *cryptococcus* se encuentra más frecuente en los pacientes con defectos de la inmunidad celular, en linfomas, VIH, pacientes trasplantados y terapia con corticoesteroides.^{iv}

La última década ha sido testigo de la emergencia de nuevos patógenos oportunistas, incluyendo *Zygomycetes*, *Fusarium* spp, *Paecilomyces* spp, *Scedosporium* spp, y hongos dematiaceous. Algunos centros han enfrentado un incremento en el número de infecciones por *Zygomycetes*, *Mucor* spp, *Rhizopus* spp, *Rhizomucor* spp, *Absidia* spp y *Cunninghamella* spp.

Hongos del género de *Acremonium* son de ambiente saprofito, encontrados en la tierra plantas en descomposición, y raramente como patógenos en humanos. En pacientes inmunocompetentes causa micetomas o infección en cornea posterior a una lesión penetrante. Aparece en los pacientes con antecedente de uso prolongado de corticoesteroides, esplenectomía y trasplante de médula ósea, con el uso de tacrolimus. Se han documentado 15 casos de infección por *Acremonium* en niños.^v En reportes recientes en niños y adultos, *Acremonium strictum* es la especie más comúnmente identificada.

Paecilomyces es un hongo filamentoso cosmopolita el cual habita en tierra, plantas en descomposición y en alimentos. Algunas especies se han aislado en insectos. *P. lilacinus* es un patógeno emergente que causa infecciones severas en humanos, incluyendo oculomiosis devastadoras. En una revisión publicada, se reportaron 119 casos de infección en humanos por *P. lilacinus* entre 1964 y 2004.^{vi} La mayoría de estos casos fueron oculomiosis (51.3%), seguida de infección cutánea y subcutánea (35.3%), y un pequeño grupo de misceláneos (13.4%).

Los Mucorales son hongos oportunistas capaces de causar infección aguda fulminante en los pacientes inmunocomprometidos. La infección es adquirida por inhalación o por lesiones cutáneas progresivas y ocurre en pacientes con neutropenia. Causan infecciones letales en pacientes con diabetes, los que usan drogas inyectables y en quienes no existe aparente compromiso inmunológico. Zygomycosis invasiva es clínicamente similar a Aspergillosis; afectan

los senos paranasales (39%), la piel (19%) y los pulmones (24%). Los factores de mayor riesgo incluyen Cetoacidosis en diabetes tipo 1 no tratada, linfoma, leucemia, neutropenia, corticoesteroides u otras terapias inmunosupresoras por tiempo prolongado, terapia con deferoxamina, pacientes en diálisis.ⁱⁱ El trauma en piel, incluye quemaduras severas, catéteres intravenosos, abuso de drogas intravenosas, o incluso picaduras de insectos, pueden también presentar infección pacientes inmunocompetentes. La mayoría de las infecciones se deben a inhalación de esporas que circulan en el aire y los senos paranasales y los pulmones son los sitios de infección. En el tracto gastrointestinal los factores que predisponen infección son la desnutrición severa y lesión en la mucosa gastrointestinal.

Aspergillus spp es un hongo oportunista que causa tanto síndrome invasivo como alérgico. Es encontrado en tierra, agua, comida, en el aire, y una amplia variedad de materia orgánica y en vegetales en descomposición. Las esporas son altamente volátiles y por ruta de entrada es por el aire. La enfermedad ha sido descrita en pacientes con enfermedades hematológicas malignas, en pacientes con trasplante de órgano sólido, y en quienes experimentan hemodiálisis intermitente, en quienes se ha visto asociado s hospitales en construcción o sistemas de ventilación contaminados con *Aspergillus spp*.ⁱⁱ La aspergilosis invasiva ha emergido como una causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. En general, para la aparición de infección por *Aspergillus* depende de factores del huésped, más que el grado de virulencia de *Aspergillus*. Mas del 60% de pacientes con AI tienen algún tipo de enfermedad hematológica o son pacientes con y trasplante de medula ósea. AI es asociada con un 65% de mortalidad.^{vii} La susceptibilidad *in vitro* no es realizada de forma rutinaria para este tipo de hongos filamentosos por falta de un consenso en valores de corte, sin embargo puede ser de utilidad sobre todo en aquellos pacientes con fracaso terapéutico. Los pacientes gravemente enfermos experimentan un cambio en su función inmunológica, caracterizado por la desactivación de macrófagos y alteración en la respuesta celular, llamada: inmunoparálisis. Esta alteración inmunológica podría explicar porque la infección por *Aspergillus* se desarrolla en pacientes que no presentan factores de riesgo clásicos. También el uso de antibióticos de amplio espectro afecta la distribución normal de la flora, ha sido descrito como factor de riesgo. Otros factores de riesgo han sido descritos para AI como, enfermedades pulmonares crónicas, diabetes mellitus, falla hepática aguda, cirrosis hepática avanzada, insuficiencia renal crónica. Se ha encontrado en aspergilosis probada o sospecha de aspergilosis una mortalidad del 80% en presencia de alguna de las condiciones anteriores. La epidemiología de las infecciones invasivas fúngicas en pacientes inmunocomprometidos están cambiando rápidamente. Los factores que influyen en la actualidad son: el incremento en el número de pacientes susceptibles, el uso de nuevas modalidades de trasplante de medula ósea, el uso de nuevos agentes inmunosupresores, la práctica de antiobioticoterapia profiláctica, la exposición a azoles, mejor control de las enfermedades de base, entre otras.ⁱⁱ El reconocimiento de estos cambios epidemiológicos es crucial para el cuidado de los pacientes.

ANTECEDENTES

Desde la primera descripción de AI como una infección oportunista en 1953, se ha visto un incremento en el número de casos documentados por autopsia en todas las naciones desarrolladas. Ha habido un aumento sustancial en los pacientes con riesgo de adquirir aspergilosis invasiva, por muchas razones, incluyendo advenimiento de VIH, el desarrollo de nuevos regímenes de quimioterapia para tumores sólidos, y las leucemias resistentes, que año con año incrementa el número de trasplantes de órganos sólidos, y el incremento del uso de inmunosupresión en enfermedades autoinmunes como Lupus eritematoso sistémico.ⁱ

El impacto de la AI radica en la estimación actual de que hasta un 30% de los casos ni se diagnostican, ni se tratan, sino que son un hallazgo de necropsia. El grupo de riesgo más numeroso lo constituyen los enfermos hematológicos, con una prevalencia del 61%, seguido de los que reciben trasplante de órganos sólidos (9%), los afectados por VIH (8%) y aquellos que presentan neoplasia de órganos sólidos (4%). El pronóstico de la AI depende de la realización de un diagnóstico temprano que permita instaurar tratamiento antifúngico anticipado. La prevalencia de Aspergilosis invasiva es de 1-15% y la mortalidad puede exceder 90%.ⁱⁱ

HISTORIA

La primera descripción de Aspergilosis en animales la realizó Mayer en 1815.ⁱ El primer caso en humanos fue descrito en 1842 por Bennet en Edinburgo. El describió lo que había observado de forma microscópica en el esputo de un paciente con múltiples aspergilomas en cavidades tuberculosas. En el mismo año Rayer describió una infección en pleura por un hongo aun no identificado. Cawley describió la asociación entre aspergilosis y ciertas ocupaciones como granjeros, limpiadores de pieles, los que usaban harina de centeno, trilladores, y aquellos en contacto con granos (trigo, cereales). Y fue hasta la introducción de corticosteroides y quimioterapia citotóxica en 1950, cuando se describió el primer caso de aspergilosis invasiva pulmonar y a partir de estos descubrimientos cobró importancia clínica.ⁱ

El primer intento de definir *Aspergillus* fue realizado por Micheli en 1729. Observó el patrón de la cabeza conidial de *Aspergillus*, con esporas radiando desde la estructura central, semejando un aspergillum (cepillo o el globo perforado usado para esparcir el agua bendita), por lo tanto el género fue nombrado *Aspergillus*. Describió experimentos donde cultivó esporas de jardines y en piezas de melón. El género de *Aspergillus* comprende aproximadamente 180 especies, de las cuales 34 han sido asociadas con infecciones en humanos. Las especies más comunes que causan infección invasiva son *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, y *A. nidulans*. Históricamente *A. fumigatus* ha causado el 90% de los síndromes de aspergilosis.ⁱⁱⁱ

Forma colonias de color blanco con tonalidades crema, plana granulosa. Las conidias comúnmente se forman dentro de 36-48 hrs de incubación a 30-37°C. Son hongos filamentosos, hialinos y ubicuos. Su micelio es hialino y macrosifonado (diámetro >1 micra). Se reproducen asexualmente por conidias que se originan de grupos fiáldes localizadas en un ensanchamiento terminal del conidióforo^{iv} (figura 1). La pared celular de *Aspergillus* es una compleja estructura compuesta principalmente por polisacáridos, quitinas y glucanos.^v Contiene la mayoría de los antígenos secretados por los hongos durante su crecimiento activo *in vivo* e *in vitro*. Estos antígenos, son de importancia primaria para el diagnóstico de aspergilosis.^{vi} Uno de los principales polisacáridos dentro de la pared celular es 1-3-β-D-glucano, el cual toma forma de fibras lineales dentro de la estructura del núcleo, los cuales forman como una enredadera que se conectan y dan la plasticidad y la fuerza. (Figura 1.1). En los hongos filamentosos, las quitinasas son consideradas en funciones de proceso que incluyen degradación y modificación de la pared celular, tales como germinación de esporas, crecimiento de los brazos de las hifas, en la diferenciación de esporas, autólisis y micoparasitismo.^v Galactomanano es un exoantígeno liberado durante la invasión fúngica.

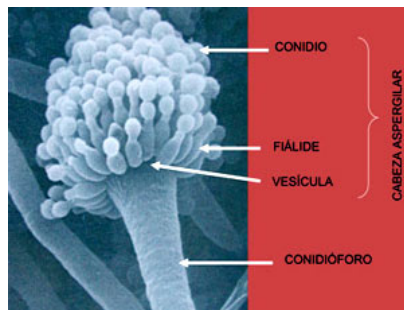


Figura 1

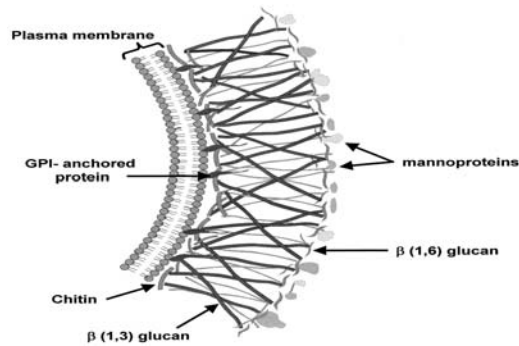


Figura 1.1

A.fumigatus es un organismo ubicuo, que ha sido encontrado en regiones de todo el mundo, incluyendo Antártica. Se cree que el nicho ecológico primario de *A. fumigatus* es material vegetal en descomposición, además áreas rurales, particularmente granjas, son la mayor fuente de este organismo. Es particularmente encontrado alrededor de habitaciones de humanos, en bodegas, macetas de plantas, en pimientos, y especias.

Los pacientes que están en riesgo de presentar aspergilosis invasiva son aquellos con neutropenia prolongada, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y de órganos sólidos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida avanzada o con enfermedades granulomatosas crónicas. En pacientes con neutropenia, el grado y duración predice el riesgo de aspergilosis invasiva. El índice de pacientes con aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia aguda fue aproximadamente del 5% en un registro realizado en Europa.^{vii} Pacientes con leucemia refractaria quienes se han tratado con ciclos múltiples de quimioterapia citotóxica, están en riesgo particular

de aspergilosis. En el caso de los pacientes con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, existe el riesgo durante 3 eventos: en el periodo de neutropenia después del régimen de condicionamiento, posteriormente cuando existe reacción de injerto contra huésped agudo; y durante el rechazo crónico. Sin embargo es más común durante la reacción injerto contra huésped. Otras condiciones que se han estudiado como factor de riesgo son las construcciones locales, ya que se ha visto que la separación de áreas de construcción reduce el riesgo de adquirir infección por *Aspergillus*.ⁱ En otro estudio donde se tomaron muestras de bioaerosol en las habitaciones de pacientes antes y después de su limpieza, se demostró que la mayor concentración de esporas se encontró una hora después de limpiar las habitaciones y también se encontró alta concentración de esporas en habitaciones sin limpiar.^{viii}

FACTORES DEL ORGANISMO

Las esporas en condiciones húmedas y temperatura adecuada crece de 4 a 8 veces de su volumen normal. Su cubierta de proteínas hidrofóbicas es reemplazada por otra pared celular exterior. Cuando aparecen sus hifas, la fase logarítmica de crecimiento inicia. *In vitro*, la extensión de las hifas y el volumen de todo el hongo incrementa logarítmicamente hasta 24 hrs, cuando el crecimiento tiene una meseta. Las ramificaciones de las hifas ocurren tempranamente, suelen realizarse con angulación de 45° y en condiciones de movimiento *in vitro*, el organismo toma la apariencia de múltiples balones pequeños. La mayoría de las especies de *Aspergillus* son incapaces de crecer a 37°C, esta es una característica clave para distinguir entre las especies patogénicas de las no patogénicas. También otra característica es la velocidad de crecimiento, de estas *A. fumigatus* crece más rápido, y en concentraciones fisiológicas y farmacológicas de hidrocortisona se acelera el rango de crecimiento de *A. fumigatus* y *A. flavus* en un 30-40%.ⁱ

El grado de crecimiento es determinante para la progresión de la enfermedad y posiblemente de la patogenicidad. En el caso de *A. fumigatus* una de sus características contribuye a su patogenicidad, esta es el tamaño de sus esporas muy pequeños (3-5µm), con las cuales son capaces de penetrar profundo en los pulmones (8). Varios determinantes de virulencias han sido descritos de *A. fumigatus*, incluyendo varias proteasas, ribotoxina, fosfolipasas, hemolisina, gliotoxina, aflatoxina, y otras toxinas. Una proteasa es capaz de inducir desprendimiento de células epiteliales así como liberación de citocinas proinflamatorias. Gliotoxina ha mostrado que reduce la fagocitosis de macrófagos y neutrófilos, y también induce apoptosis.ⁱ

Aspergillus además produce superóxido dismutasa, y al menos 2 catalasas y manitol. Estas sustancias protegen al organismo del daño debido a oxígeno libre, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y otros radicales libres producidos por fagocitos.ⁱ

La propensión de *Aspergillus* a invadir vasos sanguíneos resulta en una variedad de manifestación pulmonar de enfermedad invasiva, tales como necrosis focal, infartos pulmonares y consolidación hemorrágica.^{ix}

FACTORES DEL HUÉSPED

A.fumigatus es un patógeno inusual en pacientes inmunocompetentes. Tanto la inmunidad innata y adquirida juegan un papel vital en la defensa contra *Aspergillus*. La primera línea de defensa contra *Aspergillus* en los pulmones y presumiblemente en la nariz son los macrófagos. Así como las conidias entran en el pulmón, los macrófagos residentes fagocitan y la destruyen.ⁱⁱⁱ Las hifas son primeramente eliminadas por neutrófilos y existe alguna contribución de los monocitos y posiblemente de los macrófagos.^{viii} Neutropenia y disfunción de neutrófilos son dos factores de riesgo importantes para Aspergilosis invasiva. Las células asesinas naturales (NK) son reclutadas a los pulmones por citocinas y juega un papel importante en la defensa del huésped. El NADPH oxidasa en los fagocitos es esencial en la defensas del huésped. En los neutrófilos, la activación de NADPH oxidasa se realiza por los constituyentes de las paredes del hongo.^{vii}

En modelos de ratones de aspergilosis invasiva pulmonar, la resistencia a la infección fue asociada con la producción de factor de necrosis α (THF- α), interleucina 12 (IL-12), e interferon γ (IFN- γ). El desarrollo de TH1 protector inmunitario también se correlaciona con resistencia a infección letal subsecuente. En un estudio reportado, valoraron la respuesta linfoproliferativa de linfocitos T frente a varios *A. fumigatus* en individuos sano, con evidencia de aspergilosis invasiva, y en pacientes con trasplante halogénico de células madre. En la gran mayoría los individuos sanos y en los sobrevivientes a aspergilosis invasiva, hubo una respuesta linfoproliferativa significativa las proteínas de *A. fumigatus*, se encontró una liberación dominante de IFN- γ . En los pacientes con trasplante de células madre la reconstitución específica de células T se caracterizó por una baja estimulación la razón IFN- γ /IL-10.^x

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La incidencia de Aspergilosis varía marcadamente de centro a centro, y dentro de uno mismo, esta enfermedad tiende a ocurrir de forma esporádica. La vía de entrada incluye: tracto respiratorio, piel lesionada o alguna herida quirúrgica, cornea, y el oído. La mayoría de los pacientes tiene enfermedad pulmonar (80%-90%).ⁱ Aspergilosis causa afección que clásicamente se define como invasiva, saprofitica y alérgica. Aspergilosis invasiva incluye infección del tracto respiratorio bajo, sinusal, y piel como sitio de entrada. El Sistema nervioso central (SNC), cardiovascular, y otros tejidos son infectados como resultado de diseminación hematogena o extensión directa por continuidad del foco infeccioso. La afectación saprofitica incluye otomicosis, y aspergiloma pulmonar.^{xi} La condición alérgica abarca sinusitis alérgica y aspergilosis broncopulmonar alérgica. Miembros de la Organización Europea para la Investigación y tratamiento

de Cáncer (EORTC) y el Instituto Nacional de Alergia y enfermedades Infecciosas (NIAID), formaron un Grupo Corporativo de Infecciones Micóticas Invasivas (IFICG).^{xi} Fueron definidos tres niveles de certeza de infección fúngica: probada, probable y posible o sospecha. La definición de probada requiere documentación histopatológica de la infección y un cultivo con resultado positivo del espécimen de un sitio estéril. La definición de probable requiere el cumplimiento de criterios de 3 categorías: factores del huésped, manifestaciones clínicas (síntomas, signos, y hallazgos radiológicos), y evidencia microbiológica (por métodos que no son cultivos como: galactomananos, β -glucano, hallazgos de tomografía compatibles). El término posible o sospecha denota un riesgo relativamente alto de certeza, de que los signos y síntomas de infección en un huésped inmunocomprometido son realmente debido a una especie de *Aspergillus*.^{xi}

En el caso de afectación pulmonar los pacientes mas inmunocomprometidos tienen una progresión de la enfermedad rápida (7-14 días desde el inicio hasta la muerte).

Aspergilosis Alérgica: El sistema inmune de algunos individuos actúa inapropiadamente una alergia sintomática local, que se puede manifestar como asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y rinosinusitis alérgica.ⁱⁱⁱ En la ABPA la enfermedad se manifiesta por una respuesta vigorosa de CD4 Th-2 en los pulmones y producción de IgE específica. La consecuente lesión inflamatoria y obstructiva broncopulmonar produce un asma dependiente de esteroides, con los síntomas inusuales de fiebre, hemoptisis, bronquiectasias, destrucción de la vía aérea, y, si no se trata adecuadamente, el daño permanente es fibrosis. La prevalencia en pacientes con fibrosis quística es entre 6% y 25% y 1-2% en pacientes con asma. ABPA se define a través de 7 criterios diagnóstico primarios: Episodio bronquial obstructivo (Asma), eosinofilia periférica, pruebas cutáneas con reacción inmediata a antígeno de *Aspergillus*, precipitación de anticuerpos contra antígeno de *Aspergillus*, IgE sérica elevada, historia de infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales; y los criterios secundarios son detección repetida de A en esputo, historia de expectoración café, IgE específica para *Aspergillus* elevada y reacción cutánea tardía.^{xi} La sinusitis alérgica es no invasiva pero recurrente que ocurre como respuesta alérgica a una infección local por *Aspergillus*. Los pacientes típicamente son jóvenes con historia de atopia e inicialmente se presentan con una enfermedad hipertrófica sinusal y pólipos nasales.

Aspergilosis local saprofitica: Los aspergilomas son bulas miceliales que crecen en áreas de pulmón desvitalizado, tales como el daño del árbol bronquial, quistes pulmonares, o de cavitaciones.ⁱⁱⁱ Puede manifestarse como una anomalía radiográfica asintomática o como hemoptisis que pone en riesgo de muerte. Los lóbulos superiores son los más afectados, tal vez por la prevalencia de cavitaciones por tuberculosis. La otomicosis es otro proceso saprofitico que usualmente comprende el canal auditivo externo. Los síntomas incluyen prurito, dolor, hipoacusia, descarga otica. Puede también afectar oído medio si la membrana timpánica se perfora. Pacientes

con hipogammaglobulinemia, diabetes mellitus, eczema crónico, VIH y quienes reciben corticosteroides pueden presentar otomicosis por aspergilosis.^{xi}

Aspergilosis pulmonar invasiva aguda: Aproximadamente del 25 al 33% de los pacientes no presentan síntomas. Los síntomas tempranos son tos (seca usualmente) y fiebre. En pocos casos se presenta dolor torácico y puede haber frote pleural. Hemoptisis se puede presentar. La disnea es común en pacientes con enfermedad difusa. En los pacientes neutropénicos, el neumotórax es ocasional, y el dolor torácico con disnea es típico. El pronóstico y progresión de la enfermedad focal es mucho más favorable y lento que de la enfermedad difusa. La hipoxemia es usual en pacientes con enfermedad difusa y la hipocapnea es frecuente. La apariencia en la radiografía es extremadamente heterogénea. Las cavitaciones con base pleural son las lesiones más distintivas. Son típicos los nódulos con o sin cavitación, cavitaciones con paredes delgadas, consolidación alveolar que se colapsa y luego forma nódulos pequeños.ⁱ

Aspergilosis invasiva pulmonar crónica: Es menos común. Las patologías que la presentan son los pacientes con VIH, enfermedad crónica granulomatosa, diabetes mellitus, alcoholismo, y pacientes con uso de corticosteroides con enfermedad pulmonar crónica. La tos productiva es usual, frecuentemente con hemoptisis leve o moderada. La fiebre es ocasional y de bajo grado. Son usuales el malestar general y la pérdida de peso.ⁱ Se aprecian cavitaciones en las radiografías, que aparecen conforme evoluciona la enfermedad con consolidación. Las cavitaciones de tumoraciones suelen tener apariencia similar. Existen diferentes patrones histológicos que incluyen neumonía granulomatosa necrozante angioinvasiva, cavitaciones granulomatosas bronquiectásicas, y granulomatosis broncocéntricas.

Aspergilosis Sinusal Invasiva: Este término incluye 3 distintas entidades. Rinosinusitis es relativamente común en neutropénicos y receptores de trasplante de médula ósea, y es relativamente rara en trasplantados de órganos sólidos. La aspergilosis crónica sinusal ocurre en pacientes sano y solo en pacientes moderadamente inmunocomprometidos. En la aspergilosis rinosinusal aguda los síntomas tempranos son inespecíficos y fácilmente se confunden con posibles infecciones bacterianas. Fiebre, tos, epistaxis y cefalea son comunes. Otros síntomas ocasionales incluyen descarga nasal, dolor sinusal y disfagia. Frecuentemente el único foco es la sinusitis, sin embargo la extensión a paladar, orbita o cerebro es relativamente rápida. La tomografía muestra opacificación de los senos por los fluidos y cualquier destrucción o necrosis de tejido adyacente. En la presentación crónica conforme va progresando, se presentan los síntomas; los visuales son comunes e incluyen diplopía, ceguera unilateral, dolor de ojos y proptosis. La cefalea, la pérdida o disminución en el olfato, son también comunes. La fiebre casi está ausente. Los hallazgos radiológicos son similares a la presentación aguda. En el caso de la sinusitis esfenoidal, ésta puede presentar frecuentemente complicaciones devastadoras; tales como; mayor

alteración visual, abscesos cerebrales y muerte debido a que puede afectar a la arteria carótida. Otra complicación es la osteomielitis en la base del cráneo.

Aspergilosis diseminada: La diseminación por vía SNC es una complicación devastadora de Aspergilosis invasiva.

Aspergilosis cutánea: Es más comúnmente encontrada en pacientes con neutropenia que tienen sitios de inserción de catéter o alrededor del sitio de inserción como resultado de los adhesivos usados para fijación de catéter. La aspergilosis cutánea es ocasionalmente una manifestación de aspergilosis diseminada. La apariencia clínica de la aspergilosis cutánea es muy similar a una piodermia gangrenosa, la cual es causada más comúnmente por *Pseudomonas aeruginosa*. Inicialmente se presenta un área elevada que aumenta de tamaño acompañado de dolor o discomfort. El centro de la lesión cambia de rojo a púrpura y finalmente a negro y puede ulcerarse. El tiempo de progresión usualmente corresponde al estado inmunológico del paciente. *Aspergillus* también puede invadir quemaduras y causar necrosis rápidamente.

Aspergilosis cerebral: Ocurre en el 10-20% de todas las aspergilosis invasivas, y raramente el cerebro es el único sitio de infección. Los pacientes más inmunocomprometidos presentan síntomas inespecíficos de corta duración previo a la muerte, mientras que los pacientes menos inmunocomprometidos presentan cefalea. La fiebre ocurre algunas veces, pero puede ser atribuida a una infección coexistente. En los pacientes altamente inmunocomprometidos aparece en la tomografía una o varias lesiones hipodensas bien delimitadas. La resonancia magnética puede revelar lesiones adicionales. En pacientes con menor inmunosupresión es típico encontrar una masa con edema circundante y desplazamiento de la línea media. Muchas de estas lesiones son frontales o están en el ángulo pontinocerebeloso. La extensión directa por los senos paranasales, particularmente de los senos etmoidales, puede causar afectación de lóbulo frontal y temporal o el seno cavernoso, y potencialmente, la carótida interna. El déficit focal puede ser irreversible una vez establecido. El diagnóstico temprano y tratamiento podría limitar el daño neurológico. El diagnóstico definitivo de aspergilosis es frecuentemente presuntivo y basado en la presencia de aspergilosis invasiva documentada en otros sitios, en asociación con signos clínicos y radiológicos compatibles.^{xi}

Otras Afecciones: La invasión cardíaca por especies de *Aspergillus* puede ser pericarditis, endocarditis o miocarditis. Endocarditis puede ocurrir como de tipo valvular o mural. Las vegetaciones valvulares comúnmente se desarrollan en válvulas protésicas, sin embargo se han reportado en válvulas normales. Las vegetaciones valvulares, ocasionalmente, tienen un alto riesgo de complicaciones relacionadas al SNC. La miocarditis puede manifestarse como infarto al miocardio, arritmias o mioepicarditis. La piedra angular del tratamiento es quirúrgico y farmacológico. Otro tipo de presentación es osteomielitis que puede desarrollarse por diseminación

hematógena, inoculación traumática, extensión directa con foco en alguna víscera, o por contaminación en una cirugía.^{xi} La endoftalmitis por *Aspergillus* es devastadora, resultando en una pérdida de la visión irreversible y una rápida destrucción de ojo. La Keratitis es una infección local de la cornea que está caracterizada por dolor ocular, potencialmente rápida pérdida de la visión y gran desarrollo de Endoftalmitis.

DIAGNÓSTICO

Las especies de *Aspergillus* crecen bien en medios de cultivo estándar. La confirmación por cultivos, donde es posible, es importante para diferenciar aspergilosis de otros hongos filamentosos. El hemocultivo es de poca utilidad, ya que el resultado frecuentemente puede ser negativo incluso en infección diseminada. El lavado broncoalveolar, la punción percutánea transtorácica o la biopsia por toracoscopia videoasistida, son procedimientos estándar para el establecimiento del diagnóstico en aspergilosis pulmonar invasiva. El fluido o espécimen de estos procedimientos revela hifas septadas con ramificaciones anguladas dicotómicas.^{xi} Sin embargo en algunas ocasiones se reportan falsos negativos debido a que el paciente se encuentra recibiendo tratamiento sistémico antifúngico o en los casos en los que no se tomo la biopsia adecuadamente en el área afectada. Debido a que estos procedimientos invasivos son poco prácticos en pacientes hemodinámicamente inestables. Por lo tanto, existen otros marcadores para infección que son usados frecuentemente para valorar pacientes en riesgo de aspergilosis invasiva.

Existen tinciones fúngicas específicas, por ejemplo, los elementos de las hifas con teñidos con hematoxilina y eosina, pero es difícil visualizarlos si se encuentran dispersos, fragmentados o d con una cantidad sustancial de tejido necrótico. Otras tinciones son metenamina de plata Gomori y ácido periódico de Schiff. La primera, muestra los detalles finos de las células del huésped y nos da una mayor sensibilidad para detectar pequeños fragmentos de pared celular; y la segunda tinción nos ayuda a ver detalles de la arquitectura celular y poder establecer una relación entre el hongo y los otros elementos de tejido. Las tinciones fluorescentes son blanco de calcofluor blanco, Uvitex 2B y Blankophor, los cuales son hidrosolubles y selectivamente se unen polisacáridos beta-glicosilados dentro de la pared celular del hongo, no es específico para *Aspergillus*, pero tiene una alta sensibilidad y aplicaciones amplias. Se pueden aplicar en secciones de tejido congeladas, bloques de parafina, y en especímenes frescos.^{xii} En el caso del cultivo, la desventaja es que es lento e insensible, y requiere expertos para la determinación del espécimen. Un medio de cultivo específico es agar dextrosa Sabouraud, y debería utilizarse de forma inicial donde se considera a *Aspergillus* spp como posible patógeno. La adición de cloranfenicol y genatimicina se utiliza en cultivos que no son estériles, y esto es para prevenir el sobrecrecimiento bacteriano. Cicloheximida, es un inhibidor eucariótico, el cual frecuentemente se agrega para inhibir el sobrecrecimiento de hongos ambientales no patógenos, aunque podría también inhibir el crecimiento de *Aspergillus* spp. La identificación definitiva, es dependiente de los detalles de

inspección sobre la morfología conidial y ontogenia, y requiere examen microscópico de una simple preparación.^{xii}

El incremento en el reconocimiento de el signo de halo y medialuna en la tomografía ha facilitado el diagnostico de aspergilosis en pacientes inmunocomprometidos. El signo de halo es un nódulo rodeado con imagen de vidrio despulido periférica (fig. 3), este se observa en más de la mitad de los pacientes.^{xiii} A pesar de que estos signos son característicos no son diagnósticos para aspergilosis, ya que otros hongos filamentosos como *Fusarium* y *Scedosporium*, y algunas bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Nocardia*, también pueden presentar el signo de halo. Más del 90% de los pacientes con aspergilosis pulmonar presentan tanto nódulos como masas, y usualmente son múltiples. Los nódulos son por lo regular de más de 1 cm, y pueden ser redondos y sólidos o presentarse como una masa o consolidación.^{xiii} El centro solido de los nódulos es tejido pulmonar necrótico con hongos y mientras que el borde de vidrio despulido es causado por hemorragia debida a trombosis por angioinvasión del hongo. El signo de hipodensidad es que aparece más tarde, entre 3 y 23 días después de la TAC inicial. Con el tiempo cuando las lesiones necróticas se resuelven, el material es digerido y deja una cavitación (fig. 4).^{xiii}



Fig. 3



Fig. 4

Galactomanano es un polisacárido fúngico que compone la pared celular y es liberado durante la invasión de los tejidos y puede ser detectado en fluidos corporales.^{xiv} La disponibilidad del inmunoensayo que también contribuye sustancialmente al diagnóstico no basado en cultivos. Existen dos tipos de ensayos comerciales para la detección de Galactomanano: el kit Pastorex, y prueba de aglutinación en látex y Platelia Aspergillus por ensayo inmunoenzimático ligado a una enzima (ELISA). La liberación y cinética de Galactomanano (GM) circulante es poco definido; sin embargo, la fase de crecimiento, el microambiente, el estatus del huésped, y la patología influyen en la liberación de GM. Abundantes estudios sostienen que la noción de producción de GM es proporcional a la cantidad de hongos en el tejido. Además, los niveles de GM se ha visto que tienen significancia en el pronóstico, encontrándose que si se tienen altos niveles, esto se asocia a

respuesta desfavorable. Los estudios de ensayo de GM usan EB-A2, que es un anticuerpo monoclonal que deriva de las ratas, el cual está dirigido a canales residuales de unión de $\beta(1,5)$ galactofuranosido de la molécula de GM. Sin embargo se necesitan 4 epitopes para la unión del anticuerpo, por lo cual podría ser difícil su unión en casos donde exista una cantidad residual de antígeno. El antígeno GM ha sido encontrado también en líquido celoforraquídeo de pacientes con aspergilosis de SNC, y en lavado broncoalveolar en aspergilosis pulmonar, aunque en este contexto está en investigación. En un estudio se encontró una sensibilidad del 88% y una especificidad del 87% en el uso de detección de GM en el lavado broncoalveolar.^{xiv} Muchos estudios del sistema de inmunoensayo han demostrado una buena sensibilidad en la detección de aspergilosis invasiva en paciente con enfermedades hematológicas. La combinación del uso de la medición del antígeno de GM y la detección de infiltrados pulmonares de forma temprana por medio de tomografía puede mejorar la detección de aspergilosis invasiva y permitir el inicio temprano de terapia antifúngica.^{xv} Se han reportado falsos positivos en pacientes quienes reciben ciertos antibióticos (piperacilina – tazobactam y amoxicilina-clavulanato) y en pacientes con otras micosis invasivas. La especificidad de GM en neonatos y niños aparentemente es más baja, esto es posible debido a la ingestión de GM extraños (en comida o agua) y una traslocación a través del daño o por inmadurez de las paredes intestinales.^{xii}

Existe una emergencia de estudios donde se le está dando utilidad diagnóstica a los componentes de la pared celular. Es el caso de (1-3)- β -D glucano, el cual está presente en *Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium* y *Pneumocystis jirovecii*, esto significa que establecerlo como diagnóstico específico de Aspergilosis no es sencillo. El estudio para detectar (1-3)- β -D glucano, se obtiene en suero y se realiza por coaglutinación. No existen datos que hablen de la sensibilidad clínica de (1-3)- β -D glucano especialmente para *Aspergillus*.^{xii}

La detección de anticuerpos contra *Aspergillus* puede ser la mejor forma no invasiva de establecer en diagnóstico de aspergilosis invasiva subaguda en pacientes sin neutropenia.

Aspergillus spp produce una serie de enzimas extracelulares (metaloproteasas, fosfolipasas), así como metabolitos primarios (manitol) y secundarios (gliotoxina). Estos tienen un potencial uso para ser marcadores diagnósticos de aspergilosis invasiva. La habilidad de *Aspergillus* para producir D-manitol es bien conocida, sin embargo la complejidad de medición lo hace limitado.^{xii}

Otros métodos, tales como la técnica de PCR (reacción en cadena polimerasa), han estado investigándose para mejorar el diagnóstico de aspergilosis invasiva. Se realizó un metanálisis donde se observó que en todos los estudios hubo heterogeneidad, tanto en los valores de corte, tipo de muestra, así como en las técnicas utilizadas por lo cual aun sigue siendo motivo de investigación, ya que se busca como estudio capaz de confirmar o excluir el diagnóstico de

aspergilosis.ⁱⁱ Se ha utilizado el análisis de post amplificación, donde se conservan regiones, con multicopias de genes, siendo una secuencia específica. El complejo DNA ribosomal es el objetivo más común. El análisis post amplificación provee de los genes y especies con datos específicos y que pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad del estudio.^{xii} Existen factores que potencialmente tienen un impacto sobre la sensibilidad de PCR. La magnitud y cuantificación fallan con terapia antifúngica en modelos experimentales y en el contexto clínico.^{xii} En el caso de ABPA la detección sérica de IgE específica contra antígeno recombinante de *A. fumigatus* es sensible y específico, y con niveles de al menos 500IU/mL es diagnóstico.ⁱⁱⁱ

GM y una PCR validada aplicados en sangre pueden ser usados como herramientas de tamizaje para mejorar la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar AI. Un resultado positivo puede hacer posible iniciar terapia antifúngica temprana. El examen para (1,3)- β -D-glucano podría ser útil para esta finalidad. Cuando los estudio son utilizados de esta manera, un resultado positivo podría servir también como instrumento para una evaluación diagnóstica adicional, (por ejemplo estudio de tomografía computarizada de tórax) para investigar la posibilidad focos subclínicos de infección. Una estrategia alternativa diagnóstica es reservar GM y PCR para situaciones en las cuales los datos clínicos y radiológicos son sugestivos de AI; en este escenario GM y PCR son aplicados en suero, y otros tejidos y fluidos, puede permitir tener seguridad en el diagnóstico de AI.

AI continúa teniendo muchos retos. Para los puntos de vista diagnósticos, el mejoramiento de los exámenes de precisión y que como prioridad tenga el cuidado del paciente, las investigaciones de la terapéutica, y el futuro de las investigaciones diagnosticas^{xii}.

TRATAMIENTO DE ASPERGILOSIS

Durante la pasada década, se ha visto una expansión considerable en la investigación de fármacos para el tratamiento de Aspergilosis. La FDA aprobó compuestos que *in vivo* e *in vitro* tienen actividad clínica contra las especies de *Aspergillus*. Voriconazol y Anfotericina B (D-AMB) son los únicos fármacos permitidos en EU como tratamiento primario de AI. La formulación lipídica de Anfotericina B (LFAB), Itraconazol, y Caspofungina están aprobados para terapia de rescate de AI. El Posaconazol se utiliza para profilaxis de AI en pacientes neutropénicos con leucemia y mielodisplasia y en trasplante halogénico de células madre, también es utilizado en AI refractaria a Anfotericina B o Itraconazol.^{xi}

Anfotericina B (AMB) es un antibiótico macrólido, poliénico natural, actúa uniendo ergosterol, (principal esteroles de la membrana fúngica) promueve la pérdida de iones, y por lo tanto causa la muerte celular, tiene *in vivo* e *in vitro* actividad con la mayoría de las especies de *Aspergillus*, pero la mayoría de *Aspergillus terreus* es resistente a AMB tanto *in vivo* como *in vitro* y en pacientes. AMB solubilizada con desoxicolato (D-AMB) es activa en el tratamiento de algunas

infecciones del SNC por su penetración en la barrera hematoencefálica. Esta ocasiona reacciones adversas relacionadas con su infusión; tales como nefrotoxicidad, fiebre, mialgias, espasmos, náuseas, artralgias, vómito, cefalea y broncoespasmo lo cual limita su utilidad en pacientes pediátricos con AI. LFAB tiene menor nefrotoxicidad que D-AMB, además los efectos de fiebre, escalofríos son también menos frecuentes. Sin embargo se ha visto en algunos casos molestias subesternales y dificultad respiratoria con la infusión de L-AMB.^{xi} Debido a los efectos adversos y resistencia de especies de *Aspergillus* a anfotericina B desoxicolato no se recomienda como tratamiento en AI, sin embargo otras formulaciones de anfotericina B como dispersión coloidal o liposoluble han mostrado utilidad en el manejo de estos pacientes aun en edad pediátrica.

Los triazoles antifúngicos son compuestos sintéticos que varían de acuerdo a su farmacología y mecanismo de resistencia. Se unen a la enzima C14 α -demetilasa, e inhiben la transformación de lanosterol en ergosterol, por lo que aumentan la permeabilidad y producen alteración en el crecimiento celular. El Fluconazol, no es activo contra AI, y voriconazol se aprobó por la FDA como tratamiento primario de AI. Un estudio aleatorizado donde se comparó la eficacia de Voriconazol Vs AMB, se observó un rango de sobrevivencia de 70% a las 12 semanas con Voriconazol y solo un 57% con AMB.^{xi} Itraconazol se utiliza como tratamiento de AI en pacientes que son refractarios o intolerantes a la terapia estándar. Posaconazol fue aprobado por la FDA para prevención de AI en pacientes adultos neutropénicos que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión de leucemias o síndromes mielodisplásicos y en pacientes con trasplante de medula ósea. Además en un estudio multicéntrico aleatorizado se encontró que la sobrevivencia es más larga en pacientes que recibieron como profilaxis Posaconazol que con fluconazol o Itraconazol, sin embargo hacen falta estudios al respecto en población pediátrica.^{xvi}

Los triazoles son activos *in vivo* e *in vitro* contra casi todas las especies de *Aspergillus*, sin embargo se han reportado algunos *A. fumigatus* con resistencia Itraconazol, aunque esto es inusual en algunos estudios recientes se ha demostrado que van en incremento.^{xvii}

El Voriconazol ha ganado una posición importante en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en niños.^{xviii} Es el primer antifúngico de la segunda generación de triazoles con actividad potente contra *Aspergillus*, así como *Candida* y *Cryptococcus*.^{xix} Las dosis óptimas están aun en debate. La dosis aprobada es 7mg/kg 2 veces al día, pero se han hecho propuestas de que se pueden necesitar dosis más altas para tener concentraciones terapéuticas adecuadas.^{xviii} Otros autores comentan dosis de 6mg/kg 2 veces al día en las primeras 24 horas y posteriormente continuar con 4mg/kg 2 veces al día, como dosis de mantenimiento o en caso de cambiar a vía oral para mantenimiento se recomiendan 100mg (<40kg) a 200mg (>40kg) 2 veces al día.^{xix} Se ha visto que existen mutaciones en la principal enzima implicada en el metabolismo de voriconazol (CYP2C19), en la cual la existencia de polimorfismos se ha asociado a metabolizadores lentos.^{xx} En el caso de pacientes con alteración renal y hepática se ha visto un aclaramiento disminuido

hasta en un 50%, por lo tanto se recomienda disminución en la dosis de mantenimiento.^{xix} Los pacientes con concentraciones plasmáticas de $>6\mu\text{g/ml}$ tienen el riesgo de toxicidad, incluyendo efectos adversos, sin embargo en los prematuros, en un reporte se describió que ha dosis de 13.4mg/kg cada 12 horas, tenían apenas una concentración de $0.2\mu\text{g/ml}$. Además se ha documentado que la introducción de Fenobarbital disminuye el pico de concentración en un 50% y midazolam inhibe su metabolismo sin tener efectos sobre los niveles de voriconazol. Se han documentado también la interacción con Omeprazol, Quinina y Pimozida, los cuales pueden ocasionar Torsades de Pointes. Existen drogas en las que aumenta su concentración cuando son administradas junto con Voriconazol, (por ejemplo: sulfonilureas, antagonistas de los canales de Calcio, medicación para VIH y benzodiazepinas), y otros fármacos como los alcaloides de la Vinca no han mostrado ninguna interacción.^{xix,xx} En el caso de los fármacos que pueden disminuir la concentración sérica de Voriconazol son rifampicina, fenitoina, carbamacepina, y barbitúricos.^{xix,xx} Los pacientes pediátricos tienen una alta capacidad de eliminación de Voriconazol por kilo de peso corporal, más que en los adultos, y las dosis son de 4mg/kg en niños para conseguir una exposición consistente mientras que en adultos se debe utilizar 3mg/kg .^{xx} En Europa la dosis intravenosa recomendada en niños entre 2 y 12 años es de 7mg/kg cada 12 horas, y la dosis oral de mantenimiento recomendada es de 200mg cada 12 horas.^{xx} Los efectos colaterales de Voriconazol incluyen fotopsia, visión borrosa, hepatotoxicidad, exantema (60%), alucinaciones visuales, se han reportado casos con síndrome de Steven-Johnson y Necrosis epidérmica tóxica.^{xiv,xix} El Itraconazol es extensamente metabolizado en el hígado y es excretado en bilis y orina. Las reacciones más comunes son náusea, vómito, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, y elevación de aminotransferasas. La intolerancia gastrointestinal es más frecuente en la presentación oral.^{xiv}

En pacientes pediátricos mayores de 5 años, la dosis oral de Itraconazol es 2.5mg/kg 2 veces a la semana por 2 días, seguido por 200mg una vez al día, máximo por 12 días. En pacientes que fueron refractarios a tratamiento con Voriconazol como tratamiento primario, no se recomienda el uso de Itraconazol ya que por el mismo mecanismo de acción puede presentarse resistencia. Posaconazol su estructura es similar a Itraconazol pero ha sido estudiado solo en presentación oral. Estudios en animales han demostrado actividad de la formulación oral en la prevención y tratamiento en Aspergilosis pulmonar y diseminada.^{xxi} Recientes estudios complementarios son consistentes en demostrar la actividad preventiva de posaconazol.^{xi}

Las equinocandinas actúan por inhibición no competitiva de la síntesis de $1,3\text{-}\beta\text{-glucano}$, un polisacárido en la pared celular de muchos patógenos fúngicos que da integridad a la pared celular, esto favorece la permeabilidad celular. Todas las equinocandinas tienen alta afinidad a proteínas y se distribuyen en casi todos los órganos, incluyendo cerebro; sin embargo sus concentraciones son bajas en LCR infectado. Caspofungina y Micafungina son metabolizados en el hígado y excretados lentamente en heces y orina. La mayoría de los efectos adversos reportados incluyen

aminotrasferasas altas, cefalea y trastornos gastrointestinales. También son capaces de liberar histamina; se han reportado casos aislados de síntomas relacionados a liberación de histamina, pero solo cuando se infundió el fármaco a mayor velocidad de la recomendada. Caspofungina está recomendada en pacientes con AI probable y probada que es refractaria o intolerante a otras terapias. La administración en niños de 50mgm²scdía provee de una exposición comparable a 50mg día en adultos.^{xi} El adicionar un segundo fármaco como terapia está limitado a pocos estudios in vitro, in vivo y clínicos no aleatorizados que sugieren cierto beneficio, en algunas combinaciones, ya que en otras puede resultar hasta deletéreo. Además, se encontró en un estudio que la combinación de voriconazol y caspofungina fue asociado a mejor sobrevida comparado con voriconazol solo, y que como terapia de rescate redujeron mortalidad comparado con monoterapia.^{xxii xxiii}

El inicio temprano de terapia antifúngica en pacientes con una fuerte sospecha de AI está justificado mientras la evaluación diagnóstica es realizada.^{xi} Para tratamiento primario de AI, es recomendado Voriconazol oral o intravenoso. Para pacientes seriamente enfermos, es recomendado vía parenteral. El uso de dosis más altas está asociado a mayor toxicidad. Debido a esto, se sugiere como alternativa L-AMB en algunos pacientes. Para terapia de rescate se sugiere LFAB, posaconazol, Itraconazol, caspofungina o micafungina. De primera instancia se sugiere no realizar de rutina terapia combinada, sin embargo, en el contexto de terapia de rescate se podría añadir al manejo actual. La duración de la no ha sido bien definida, pero se recomienda mínimo de 6 a 12 semanas, en pacientes inmunocomprometidos, y el tratamiento deberá continuar durante el periodo de inmunosupresión y hasta que las lesiones resuelvan. Se realizó un estudio grande, prospectivo, aleatorizado, donde se valoró la respuesta a la terapia, donde se encontró buena respuesta al tratamiento en 53% de los pacientes que se trataron con voriconazol y 32% en los pacientes tratados con D-AMB. En un estudio de caspofungina en pacientes intolerantes o refractarios a tratamiento convencional se demostró una respuesta favorable en un rango del 40%, ocurriendo una respuesta más alta de hasta 50% en Aspergilosis pulmonar. En queratitis se ha realizado infiltración de AMB, se ha descrito como alternativa en quienes son refractarios a terapia tópica, el Itraconazol oral ha sido terapia antifúngica exitosa, porque posiblemente penetra en la capa profunda de la cornea.^{xi}

Revertir la inmunosupresión es un factor importante de éxito en el tratamiento, ya que el no recuperarse de neutropenia está asociado resultados fatales. Por lo cual el usar factor estimulador de colonia de granulocitos macrófago (CSF-GM) es ampliamente recomendado para reducir la duración de la neutropenia. Casos individuales reportados sugieren el uso de IFN- γ como terapia adyuvante de AI en inmunocomprometidos, especialmente aquellos con enfermedades granulomatosas crónicas. Otro aspecto importante es el valorar reducción de dosis de corticosteroides, ya que es crítico para una evolución favorable.^{xi}

La resección quirúrgica puede ser útil en pacientes afectados en tejidos contiguos con los grandes vasos y pericardio. Otra indicación de cirugía, es la resección de una lesión única pulmonar previo al inicio de quimioterapia intensiva. La resección quirúrgica de lesiones pulmonares puede proveer un diagnóstico definitivo y potencialmente erradicar por completo infección localizada. Otras indicaciones son: empiema, hemoptisis persistente de una lesión única, endocarditis, osteomielitis, sinusitis, lesiones cerebrales, afectación de piel y tejidos blandos.^{xi}

Para el manejo de aspergilosis del SNC, la recomendación primaria que tiene mayor peso es Voriconazol. Itraconazol, posaconazol o L-FAB se recomiendan en pacientes refractarios o intolerantes a Voriconazol. Y la terapia combinada de Voriconazol y Caspofungina se ha utilizado con mínimos datos que comprueben su efectividad. El realizar administración intratecal o intralesional en aspergilosis SNC no está recomendada, ya que por ejemplo AMB no penetra piamadre y solo se condiciona aracnoiditis química, convulsiones, cefalea severa, y alteraciones del estado mental.^{xi}

La terapia antifúngica empírica con AMB, LFAB, Itraconazol, voriconazol, o Caspofungina es recomendada pacientes de alto riesgo con neutropenia prolongada quienes persisten febriles a pesar de terapia antimicrobiana de amplio espectro. Sin embargo esta terapia no está recomendada en pacientes que anticipadamente una duración de menos de 10 días de neutropenia, a menos que estén presentes otros indicadores de infección fúngica invasiva. Más recientemente, Caspofungina fue comparado con L-AMB en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico para terapia empírica. Este estudio encontró que Caspofungina fue más efectivo que L-AMB en respuesta satisfactoria, mayor sobrevivencia. Las estrategias profilácticas pueden ser de utilidad en pacientes con alto riesgo de aspergilosis invasiva; es un reto seleccionar los pacientes en quienes se debe utilizar. La profilaxis antifúngica con Posaconazol se recomienda en trasplantes de medula ósea allogenico con rechazo que tienen riesgo de aspergilosis invasiva y en pacientes con leucemia mielógena o síndromes mielodisplásicos, neutropenia prolongada, terapia de corticosteroides prolongada, y ciertas inmunodeficiencias.^{xi} El tratamiento de APBA debe consistir en una combinación de corticosteroides e Itraconazol. Y en sinusitis alérgica también se recomienda el uso de Itraconazol.^{xi} Muchos estudios indican que la resistencia de *Aspergillus* a triazoles es poco común. Pero en laboratorios de Micología en Reino Unido, Manchester y Holanda se han documentado resistencia desde 1998, se ha observado en *A. fumigatus*, aunque también en *A. niger*.^{xxiv} Muchos mecanismos de resistencia han sido descritos, el más común está asociado con la alteración de *cyp51A*, este gen codifica la enzima de acción de los azoles. Por lo cual, se recomienda el uso de no azoles o equinocandinas combinados para terapia inicial en los casos de resistencia de AI.^{xxiv}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Infantil México Federico Gómez (HIMFG) es un hospital de referencia nacional de tercer nivel de atención cuya población de pacientes atendidos tienen en su mayoría enfermedades de base que les condiciona algún grado de inmunocompromiso primario o secundario. La mayoría de estos niños tienen padecimientos hemato-oncológicos en tratamiento con quimioterapia citorreductora lo cual los hace susceptibles a múltiples eventos infecciosos bacterianos y micóticos durante los periodos de terapia oncológica intensa incrementando la mortalidad en este grupo de pacientes.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) se ha caracterizado por estar constantemente en remodelación, hecho que ya es referido en la literatura como factor condicionante para el incremento en la incidencia de eventos de aspergilosis a cualquier nivel en pacientes de alto riesgo y que aunado a otras circunstancias podría contribuir a la frecuencia de presentación de cuadros de AI; sin embargo, en esta institución no se han realizado estudios previos que describan en primer lugar prevalencia de la enfermedad, características clínicas y evolución de los pacientes con AI probada y su correlación con aspectos microbiológicos de las cepas aisladas y su perfil de susceptibilidad a antifúngicos.

Dado la mortalidad asociada a AI estimada en más del 90% por diagnósticos y tratamiento tardío, es importante realizar en primer lugar estudios transversales que permitan ubicarnos en la problemática actual de AI para generar con base en resultados del mismo hipótesis que nos lleven a diseñar estudios posteriores que permitan plantear estrategias a corto plazo para disminuir la incidencia y mortalidad atribuible a AI y por lo tanto mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La mortalidad atribuible a aspergilosis reportada en la literatura es de más del 90% con un diagnóstico y tratamiento tardíos, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se han presentado casos de aspergilosis probada que en su mayoría son causa de muerte en pacientes de alto riesgo; sin embargo no se han realizado estudios que permitan identificar la prevalencia de la enfermedad y curso de la misma, además de correlacionar con los aislamientos microbiológicos y perfiles de susceptibilidad a antifúngicos utilizados en esta institución. Por lo que es necesario plantear en primer lugar estudios transversales que permitan identificar el impacto de esta patología en la población de riesgo y con base a evidencia surgida de los mismos plantear estrategias que permitan la identificación oportuna de los casos para inicio de terapia médica/quirúrgica y consecutivamente estrategias de prevención. Por lo anterior, se realiza este estudio para caracterizar el impacto de aspergilosis probada en el hospital y correlacionar con aislamientos microbiológicos y perfil de antifúngicos de las cepas aisladas.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de los pacientes con aspergilosis invasiva probada hospitalizados en el HIMFG de Octubre del 2006 a abril del 2008 y correlacionar con perfil de susceptibilidad con las cepas aisladas.

Objetivos particulares.

1. Describir características de los pacientes con aspergilosis probada y evolución de los mismos.
2. Describir los métodos diagnósticos y tratamiento empleados en los eventos de aspergilosis probada
3. Describir los aislamientos microbiológicos obtenidos en eventos de aspergilosis probada
4. Describir la susceptibilidad *in vitro* a antifúngicos de los aislamientos obtenidos en eventos de aspergilosis probada

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio Descriptivo, Transversal, retrospectivo y serie de casos

POBLACIÓN

Pacientes pediátricos ingresados al HIM con diagnóstico de aspergilosis probada del periodo de Octubre del 2006 a Abril del 2008.

CRITERIOS

INCLUSIÓN: Pacientes pediátricos con diagnóstico de aspergilosis probada con hospitalización en HIMFG del periodo de Octubre del 2006 a Abril del 2008.

ELIMINACIÓN: Pacientes con expediente clínico incompleto y/o cepas no viables.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES

- **Edad:** Número de años de vida al ingreso del paciente. Obtención de datos de expediente clínico

Escala de medición: Cuantitativa y discreta.

Indicador: años de vida al momento del estudio.

- **Sexo:** condición orgánica sexual del paciente. Obtención de datos de expediente clínico

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: masculino, femenino.

- **Patología de base:** enfermedad principal del paciente. Obtención de datos de expediente clínico.

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA): enfermedad maligna en las que trastornos genéticos hacen que linfocitos inmaduros proliferen de forma clonal, de evolución rápida, en la cual se realiza en diagnóstico encontrando en un aspirado de médula ósea (AMO) o biopsia más del 25% de linfoblastos.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA): presencia de una población homogénea de células blásticas con rasgos similares a los que caracterizan los estadios precoces de diferenciación de la serie mielo-monocito-megacariocítica y que debe de representar más del 20-30% de la celularidad en un AMO o biopsia.

Tumor solido: masa tumoral de tipo maligno.

Lupus Eritematoso sistémico (LES): enfermedad reumática de causa desconocida, se caracteriza por autoanticuerpos dirigidos frente a antígenos propios que lesionan órganos diana como riñones, células hematopoyéticas y SNC.

Trasplante de medula ósea (BTM): depósito de células madre (inmaduras) de medula ósea sana en el paciente.

Otros: patologías diversas como: atresia esofágica, encefalopatía hipóxico-isquémica, síndrome hemofagocítico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y politómica

Indicador: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloblástica aguda (LMA), tumor sólido, lupus eritematoso sistémico (LES),

- **Neoplasia:** es un crecimiento anormal de tejido, producido por la multiplicación de algún tipo de células, esta multiplicación es descoordinada con los mecanismos que controlan la multiplicación celular, y una vez originados, continúan creciendo, aunque dejen de actuar las causas que lo controlan. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Quimioterapia:** tratamiento con fármacos que destruyen células cancerosas

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica

Indicador: si y no.

- **Terapia inmunosupresora:** fase de quimioterapia que están recibiendo. Obtención de datos de expediente clínico

Fases de quimioterapia: inducción: la fase inicial del tratamiento de leucemias, en el cual se busca remisión. Consolidación: es la segunda fase del tratamiento de leucemias.

Mantenimiento: tercera fase de tratamiento de leucemias de forma semanal, con terapia intratecal. Vigilancia: periodo en el cual están en remisión de la enfermedad

No aplica: paciente que no reciben tratamiento de quimioterapia

Escala de medición: cualitativa, nominal y politómica

Indicador: inducción a la remisión, mantenimiento, vigilancia, consolidación

- **Diagnóstico Infeccioso:** sitio de afectación de AI probada.

Aspergilosis posible (sospecha): presencia de factores de riesgo, criterios clínicos, hallazgos radiológicos, de aspergilosis, sin cultivo ni pruebas específicas documentadas.

Aspergilosis probable: presencia de factores de riesgo, criterios clínicos, hallazgos radiológicos, de aspergilosis, con prueba de GM positiva, sin cultivos.

Aspergilosis probada: presencia de factores de riesgo, criterios clínicos, hallazgos radiológicos, de Aspergilosis, con prueba de GM positiva, con cultivos positivos

Aspergilosis pulmonar: afectación pulmonar. Revisión de expediente clínico, archivo radiográfico y estudios microbiológicos realizados en laboratorio de muestras biológicas.

Aspergilosis rinosinusal: afectación de senos paranasales cavidad nasal. Revisión de expediente clínico, archivo radiográfico y estudios microbiológicos realizados en laboratorio de muestras biológicas.

Aspergilosis septal: afectación de septo nasal. Revisión de expediente clínico, archivo radiográfico y estudios microbiológicos realizados en laboratorio de muestras biológicas.

Aspergilosis cutánea: afectación de piel. Revisión de expediente clínico, archivo radiográfico y estudios microbiológicos realizados en laboratorio de muestras biológicas.

Aspergilosis cerebral: afectación de SNC. Revisión de expediente clínico, archivo radiográfico y estudios microbiológicos realizados en laboratorio de muestras biológicas.

Aspergilosis en 2 o más sitios: afectación en pulmón y en otro u otros sitios. Revisión de expediente clínico, archivo radiográfico y estudios microbiológicos realizados en laboratorio de muestras biológicas.

Escala de medición: cualitativa, nominal y politómica

Indicador: aspergilosis pulmonar, rinosinusal, septal, cutánea, cerebral, en 2 o más sitios.

- **Neutropenia prolongada:** neutropenia por más de 10 días. Obtención de datos de expediente clínico.

Neutropenia: cuenta absoluta de neutrófilos de 500 cel/ml o menos, o que se espera que disminuya por debajo de 500cel/ml en las siguientes 48-72 horas.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Profilaxis con azoles:** terapia antifúngica (azoles) que se administra en pacientes inmunocomprometidos y con factores de riesgo para desarrollar aspergilosis. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal, dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Antibiótico de amplio espectro:** antimicrobianos que actúan tanto con bacterias Gram negativas y positivas. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica

Indicador: si y no.

- **Duración de antibióticos de amplio espectro:** periodo de tiempo de administración de antibióticos. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cuantitativa, nominal, politómica y discreta.

Indicador: de 5 a 10 días, de 11 a 14 días y más de 15 días.

- **Inmunosupresión:** administración de fármacos inmunomoduladores, utilizados sobre todo en pacientes trasplantados. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica

Indicador: si, no.

- **Tratamiento con corticoesteroides:** hormonas secretadas en la corteza suprarrenal, o fabricadas en laboratorio. Las cuales se utilizan como reemplazo hormonal o como terapia inmunosupresora. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Estado nutricional:** balance entre ingesta y requerimientos calóricos. Obtención de datos de expediente clínico.

Eutrófico: Peso para la edad (P/E) entre percentila 25 – 75

Desnutrición: Es un estado patológico, inespecífico, sistémico y potencialmente reversible, que se origina como resultado de la deficiente utilización por las células del organismo, de los nutrientes esenciales, que se acompaña de variadas manifestaciones clínicas de acuerdo a factores ecológicos y que reviste diversos grados de intensidad.

Desnutrición 1er grado: déficit de P/E del 10 al 24%. *Desnutrición de 2do grado:* déficit de P/E entre 25 al 40%. *Desnutrición de 3er grado:* déficit de P/E de más del 40%.

Obesidad: índice de masa corporal (IMC) por arriba de la percentila 97.

Escala de medición: cualitativa, nominal y politómica.

Indicador: eutrófico, desnutrición 1er grado, desnutrición 2do grado, desnutrición 3er grado, obesidad.

- **Sistema de Ventilación:** Uso de aditamentos accesorios para apoyo de ventilación. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Zonas de remodelación:** áreas intrahospitalarias donde se realizó alguna modificación en la infraestructura. Obtención de datos en departamento de mantenimiento del HIMFG.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Fiebre persistente:** fiebre por más de 72 horas. Obtención de datos de expediente clínico Fiebre: medición de temperatura axilar mayor de 38.5 C o dos mediciones de más de 38 C espaciadas por al menos una hora.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Rinorrea:** excreción excesiva de moco por la nariz. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Tos:** expulsión súbita de aire por los pulmones. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador si y no.

- **Hemoptisis:** expectoración de sangre proveniente de la tráquea, los bronquios o los pulmones. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Disnea:** dificultad para respirar.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Choque hemorrágico:** disfunción cardiovascular que no responde a volumen intravascular o falla de más de 2 órganos, debido a pérdida sanguínea. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Lesiones necróticas:** hallazgos a la exploración física con presencia de lesiones de color violáceo-terroso en cualquier área corporal de tipo necrótico. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Sospecha clínica:** presencia de síntomas, factores de riesgo y hallazgos radiológicos compatibles con Aspergilosis. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Prueba de Galactomanano:** realización en suero sanguíneo, de un ensayo inmunoenzimático de tipo doble sándwich, que permite la determinación semicuantitativa del galactomanano, considerando positiva la prueba con valores mayores a 0.5 de densidad óptica (DO). Obtención de revisión de resultados de titulación de prueba de galactomanan en plasma asentados en el expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y politómica.

Indicador: positivo, negativo y sin estudio.

- **Lavado broncoalveolar (BAL):** procedimiento que se realiza durante una broncoscopia, en el cual se instila solución isotónica y se aspira el contenido.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Biopsia:** toma de tejido para examinar de forma microscópica

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Tomografía computarizada:** sistema de imagen que reconstruye la estructura interna de una sección de un sistema heterogéneo y se utiliza ampliamente para diagnóstico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Hallazgos radiográficos:** presencia de ciertas características de radiológicas que presentan los pacientes con aspergilosis.

Escala de medición: cualitativa, nominal y politómica.

Indicador: infiltrado intersticial, lesión nodular, imagen en sol naciente, lesión necrótica, consolidación, ocupación de senos paranasales (SPN), lesión nodular y necrótica.

- **Aislamiento:** cepas de diferentes especies *Aspergillus sp.* encontradas en biopsias o líquidos biológicos normalmente estériles. Se aislaron por cultivo y se revisaron por visión directa.

Escala de medición: cualitativa, nominal, politómica.

Indicador: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*.

- **Tratamiento:** terapia antifúngica de un solo fármaco o dos, empleada en los pacientes con Aspergilosis invasiva probada de tipo triazoles, equinocandinas, etc. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y politómica.

Indicador: Anfotericina B, Voriconazol, Caspofungina, Anfotericina B con Voriconazol, Voriconazol con caspofungina, Voriconazol con Itraconazol.

- **Tratamiento quirúrgico:** resección quirúrgica o debridación de lesiones necróticas, sugerentes de aspergilosis. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si y no.

- **Condición actual:** estado orgánico al momento de revisar expediente clínico. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: muerto o vivo.

- **Muerte por *Aspergillus*:** fallecimiento de paciente siendo una de las causas principales la aspergilosis invasiva. Obtención de datos de expediente clínico.

Escala de medición: cualitativa, nominal y dicotómica.

Indicador: si o no.

- **Anfotericina:** fármaco de tipo antibiótico macrólido, poliénico natural, utilizado en tratamiento de Aspergilosis invasiva. Obtención de datos de pruebas de susceptibilidad aplicadas a las cepas aisladas de *Aspergillus* spp.

Escala de medición: cuantitativa, numérica y de rango.

Indicador: CMI de 0.5 a 1 µg/ml, CMI de 1-2 µg/ml, CMI de >2 -4 µg/ml.

- **Itraconazol:** fármaco de la familia de los azoles, utilizado en tratamiento de AI. Obtención de datos de pruebas de susceptibilidad aplicadas a las cepas aisladas de *Aspergillus* spp.

Escala de medición: cuantitativa, numérica y de rango

Indicador: CMI de 0.06 -0.12 µg/ml, CMI de >0.12-0.25 µg/ml, CMI de >0.25-0.5 µg/ml.

- **Voriconazol:** fármaco de 2da generación de la familia de los azoles, utilizado en tratamiento de Aspergilosis invasiva. Obtención de datos de pruebas de susceptibilidad aplicadas a las cepas aisladas de *Aspergillus* spp.

Escala de medición: cuantitativa, numérica y de rango.

Indicador: CMI de 0.06-0.12 µg/ml, CMI de >0.12-0.25 µg/ml, CMI de >0.25-0.5 µg/ml.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Falta de información completa en los expedientes acerca de cultivos que no concuerden con el tipo de muestra, tratamiento empleado, evolución del paciente, métodos diagnósticos empleados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Recolección de datos

Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de AI probada. Se evaluaron estudios de imagen con experto médico radiólogo Dra Bertha Lilian Romero Baizabal, para identificar lesiones compatibles de infección por *Aspergillus*. Se acudió al Departamento de Mantenimiento para revisar fechas de remodelación en el HIMFG.

Aislamiento e identificación de los patógenos.

Las cepas de *Aspergillus sp* se aislaron de biopsias o líquidos biológicos normalmente estériles, a los cuales se les realizó un examen directo con hidróxido de potasio al 20%(KOH). Se sembraron en placas de agar dextrosa Sabouraud y agar papa dextrosa, incubándose a 25 °C de 3 a 5 días. Las especies se identificaron por medio de sus características macroscópicas (Color de la colonia, textura, forma, tamaño, producción de pigmentos) y microscópicas (Forma y tamaño de la cabeza aspergilar, disposición de las conidias, vesículas, esterigmas y métulas).

Conservación de las cepas

Una vez identificadas las especies, las cepas se resuspendieron en agua desionizada estéril, para transferirla a criotubos de 1.5 ml, los cuales contienen arena de mar estéril, se etiquetaron y se conservaron a temperatura ambiente hasta su uso.

Prueba del galactomanano

Se recabaron los resultados del expediente clínico. La técnica utilizada es la siguiente: Se tomo 1 ml de suero sanguíneo de los pacientes, empleando el equipo comercial Platelia-*Aspergillus*® (Bio rad), basado en un ensayo inmunoenzimático de tipo doble sándwich, que permite la determinación semicuantitativa del galactomanano, considerando positiva la prueba con valores mayores a 0.5 de densidad óptica (DO).

Procedimiento

Se resembraron las cepas de *Aspergillus sp.* conservadas en criotubos con arena de mar en placas de agar dextrosa Sabouraud, incubándose a 25 °C por 5 días, para obtener una conidiación adecuada. Se recogieron los conidios con un hisopo de algodón estéril y se resuspendieron en solución salina estéril, se ajusto la turbidez con un espectrofotómetro al 0.5 de la curva de McFarland. Se tomaron 100 µl de la suspensión y se transfirieron a tubo con caldo YeastOne, de este se tomaron 100 µl y se colocaron en cada uno de los pozos de la placa. Sellar la placa con una película adhesiva e incubar a 35 °C por 72 hrs. Estas son fotos de cepas de *Aspergillus* aislados(figura 4,4.1, 4.2)

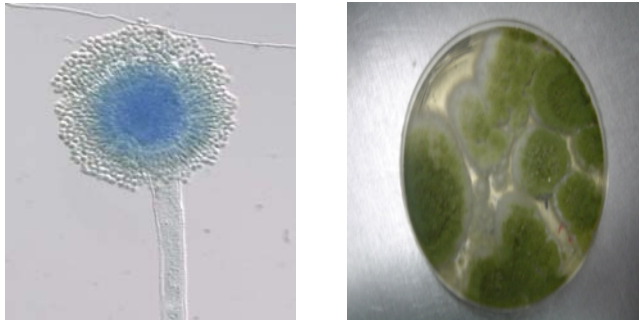


Figura 4. *A. flavus*

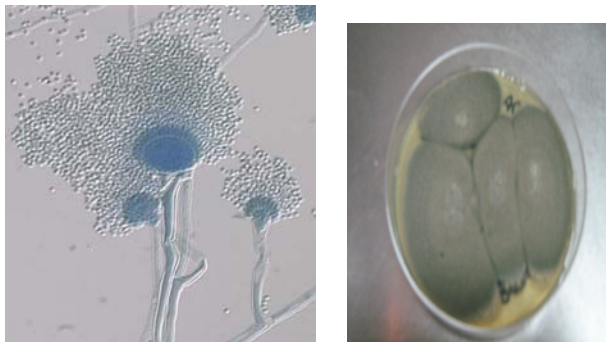


Figura 5.2 *A. fumigatus*

Determinación de susceptibilidad antifúngica.

El perfil de susceptibilidad se realizo con el equipo comercial Sensititre Yeastone® (IL-Diagnostic), fundamentado en microdilución colorimétrica, cada placa contiene una serie de diluciones del antimicóticos y un indicador de pH, que permite identificar el desarrollo fúngico de manera visual.

Tabla 1: Agentes antifúngicos y diluciones.

Pozo	Antimicótico	Abreviatura	Intervalo de dilución (µg/ml)
A1	Crecimiento positivo	CONT +	
B 1-12	Anfotericina B	AB	0.008-16
C 1-12	Fluconazol	FZ	0.125-256
D 1-12	Itraconazol	IZ	0.008-16
E 1-12	Ketoconazol	KZ	0.008-16
F 1-12	5- Fluocitosina	FC	0.03-64
G 1-12	Voriconazol	VOR	0.008-16

Lectura e interpretación

Después de transcurrido el tiempo de incubación la lectura se hace de forma visual por cambio de color en el pozo.

Rosa: Desarrollo fúngico positivo. Morado: Sin desarrollo fúngico.

La concentración mínima inhibitoria (CMI) es la concentración más baja del antifúngico que inhibe el crecimiento del organismo, que se detecta por medio del cambio de color, que se compara con el pozo A1, del crecimiento positivo y se registra como "menor o igual que (\leq); cuando se observa crecimiento en todas las diluciones el punto final de la MIC se registra como "mayor o igual que (\geq).

Se tomaron alícuotas tres puntos arriba de la CMI (en el pozo siguiente a la coloración morada), para corroborar que no hubiera desarrollo microbiano.

RESULTADOS

En este estudio se revisaron expedientes clínicos de pacientes con aspergilosis invasiva probada. En el periodo de Octubre del 2006 a Abril del 2008 se encontraron con diagnóstico de aspergilosis invasiva a 38 pacientes, de los cuales se eliminó un paciente por falta de concordancia en los hallazgos clínicos y sitio de aislamiento. De 37 pacientes, se encontró que el 51% (19/37) se diagnosticaron con sospecha de aspergilosis, el 6% (2/37) con aspergilosis posible, y el 43% (16/37) con diagnóstico de aspergilosis probada. De los expedientes se revisó la evolución clínica, métodos diagnósticos y tratamiento empleado en los pacientes con aspergilosis probada. De estos pacientes el 50%(8/16) eran del sexo femenino y 50% (8/16) del sexo masculino (relación 1:1). Las Edades de presentación fueron entre 4 meses hasta 17 años con una media de 9.6, moda de 13 y 17 años. El 25% (4/16) eran lactantes, el 25%(4/16) escolares y el 50% (8/16) eran adolescentes. En cuanto al tipo de patología que tenían se encontró que un 75%(12/16) tenían algún tipo de neoplasia, de los cuales el 50% (5/10) cursaban con leucemia linfoblástica aguda, el 20% (2/10) leucemia mieloblástica aguda, el 30% (3/10) algún tipo de tumor sólido (meduloblastoma, tumor rabdoide teratoide atípico y renal atípico), el 12% (2/16) lupus eritematoso sistémico, otro 12% (2/16) eran pacientes de trasplante de médula ósea, y otro 12% (2/16) tenían encefalopatía hipoxico- isquémica y síndrome hemofagocítico (Grafica 1). Se encontraban recibiendo quimioterapia el 69% (11/16). De nuestros pacientes el 50%(8/16) estaban recibiendo quimioterapia de inducción a la remisión, el 12% (2/16) estaban en consolidación, y otro 12%(2/16) estaba en vigilancia. En cuanto al diagnóstico infeccioso el 69%(11/16) presentaron aspergilosis pulmonar, el 12%(2/16) aspergilosis rinosinusal, un 6%(1/16) cutánea y otro 6%(1/16) cerebral y con presentación pulmonar y cutánea un 6% (1/16) (Grafica 2). En cuanto a los factores de riesgo se encontró que el 100% (16/16) habían recibido antibióticos de amplio espectro, de los cuales un 6%(1/16) los recibió por un periodo de 5 a 10 días, el 38% (6/16) de 11 a 14 días y el 56% por más de 15 días. En cuanto a neutropenia prolongada la presentaron el 63%(10/16), el 25%(4/16) recibieron esteroides, no se encontraron pacientes recibiendo profilaxis con azoles. En cuanto al estado nutricional un 6% (1/16) tenían desnutrición de primer grado, un 19%(3/16) desnutrición de segundo grado, otro 6%(1/16) tenían obesidad y el 69%(11/16) eran pacientes eutróficos. Se encontró que el 44%(7/16) estuvieron sometidos a algún tipo de sistema de oxigenación. En el caso de zonas de remodelación el 81% (13/16) estuvieron expuestos a esto. Se encontró en cuanto a la sintomatología que el 69%(11/16) cursó con fiebre persistente, el 25%(4/16) con rinorrea, el 50%(8/16) con tos, el 19%(3/16) con hemoptisis, el 50%(8/16) con disnea y ninguno presentó choque hemorrágico, y a la exploración física se encontró que el 25% (4/16) tenían en algún sitio lesiones de tipo necrótico.

En lo métodos diagnósticos utilizados se encontró que solo un 25% (4/16) contaban con el examen de Galactomanano, de los cuales el 19%(3/16) fue positivo y el 6% (1/16) fue negativo, el

75% de los pacientes no contaban con este estudio. En ningún paciente se practicó lavado broncoalveolar. El 62%(10/16) tenían biopsia de algún sitio, y el 38% (6/16) se realizó el aislamiento de algún líquido corporal o raspado de lesiones necróticas. De los pacientes con biopsia, el 38% (6/16) se tomó de pulmón, el 12% (2/16) se tomó la biopsia de piel, un 6%(1/16) se realizó de región sinusal o septal, y otro 6% (1/16) de tejido cerebral. En el caso de la tomografía computarizada, el 81% (13/16) contaban con tomografía de algún sitio. Los hallazgos encontrados en la tomografía revelaron que el 31%(5/16) presentaron lesiones de tipo nodular en tomografía de tórax o cráneo, el 12% (2/16) infiltrado de tipo intersticial, el 12% (2/16) imagen el sol naciente con lesiones necróticas, otro 12%(2/16) lesiones en sol naciente como único hallazgo, solo un 6%(1/16) presentaron algún tipo de consolidación, otro 6% (1/16) ocupación de senos paranasales (Grafica 3).

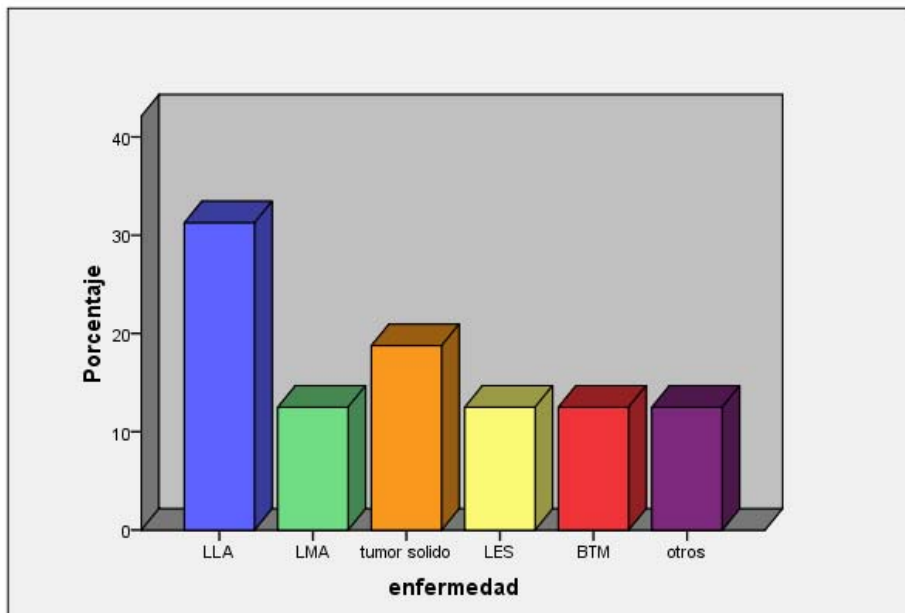
Se encontró la evaluación interobservador de los estudios Tomográficos coincidió en un 69% (9/13).

En cuanto al tratamiento se encontró que el 45%(7/16) recibieron tratamiento con Anfotericina B y Voriconazol, el 25%(4/16) recibieron voriconazol y Caspofungina, el 6%(1/16) recibió anfotericina B, otro 6%(1/16) voriconazol, otro 6%(1/16) Caspofungina, otro 6%(1/16) voriconazol con Itraconazol, y otro 6%(1/16) no recibió ningún tratamiento. Los que recibieron tratamiento quirúrgico fueron el 56% (9/16) (Gráfica 4).

Las especies de *Aspergillus* aisladas fueron *A. Fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger*. Sin embargo los pacientes en quienes se aisló *A. niger* y *A. terreus*, se tuvieron que eliminar del estudio, ya que no se contaba con el nombre completo del paciente ni número de expediente clínico. El 56%(9/16) se encontró *A. flavus*, y en el 44%(7/16) se encontró *A. fumigatus*. Se realizaron pruebas de susceptibilidad en las cepas aisladas, de las cuales se reportó que, para Anfotericina B se encontró una concentración mínima inhibitoria (CMI), en el 69%(11/16) fue de ≤ 0.5 a $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, en el 25%(4/16) fue entre >1 a $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, y en un 6% (1/16) fue entre >2 a $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ (Grafica 5). En el caso de voriconazol el 31%(5/16) fue entre ≤ 0.06 a $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$, el 44%(7/16) fue entre >0.12 a $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$, y el 25%(4/16) entre >0.25 a $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ (Grafica 6). Y para Itraconazol se encontró que el 31%(5/16) la CMI fue entre ≤ 0.06 a $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$, el 44%(7/16) fue entre >0.12 a $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$, y el 25% (4/16) fue entre >0.25 a $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ (Grafica 7).

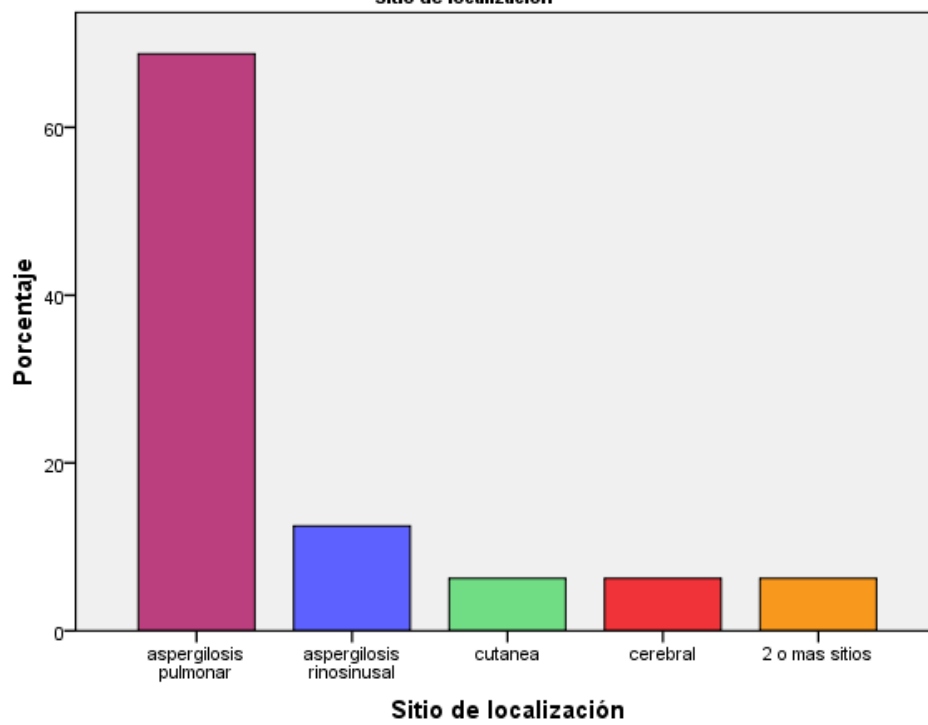
En cuanto a su condición al momento de revisar los expedientes, se encontró que el 75%(12/16) habían muerto, y de estos el 62% (10/16) habían muerto por causa de *Aspergillus*.

Enfermedad de base



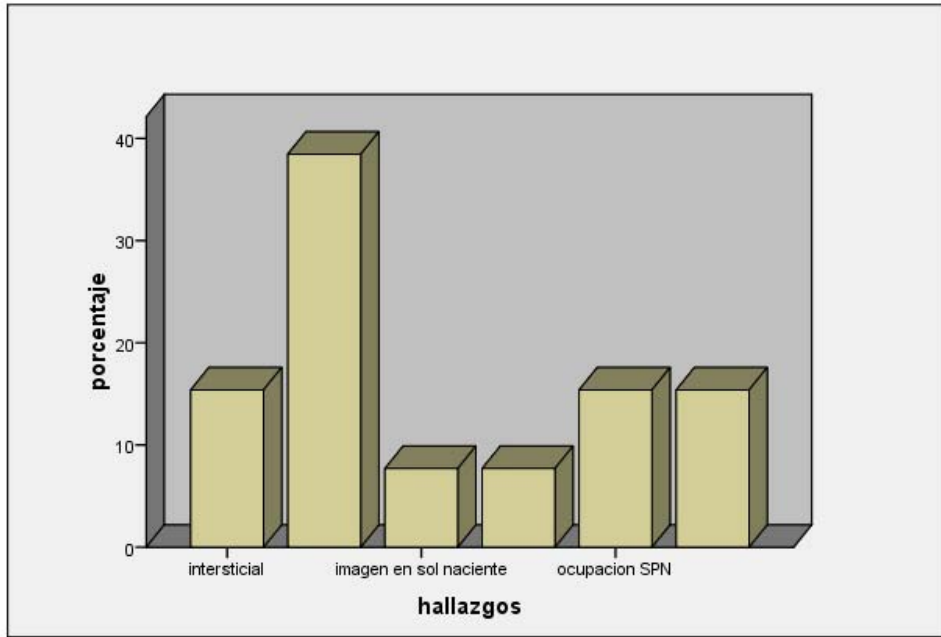
Grafica 1

Sitio de localización

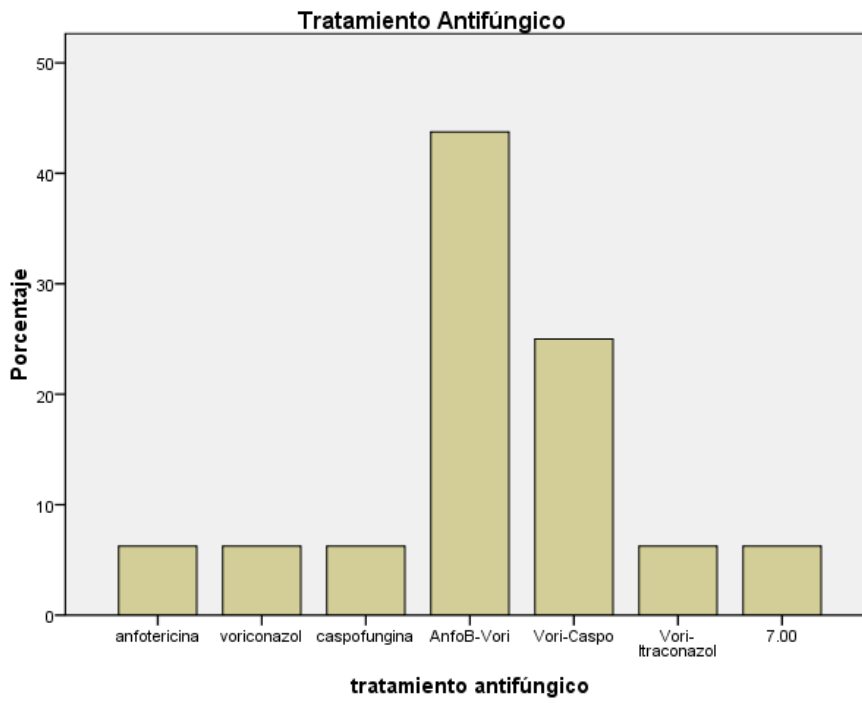


Grafica 2

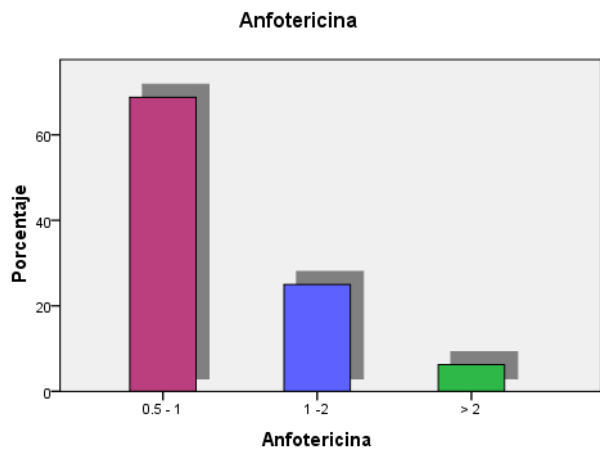
HALLAZGOS



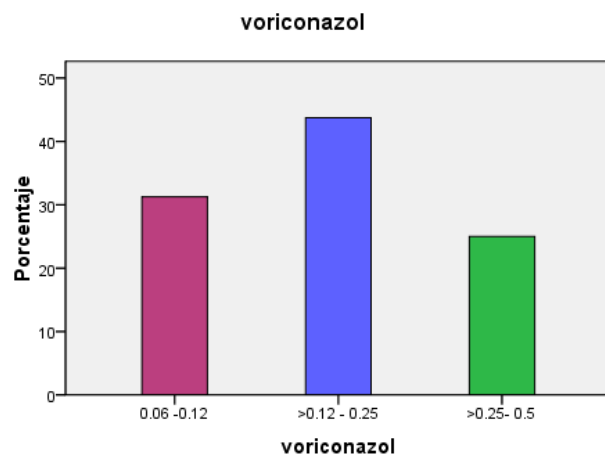
Grafica 3



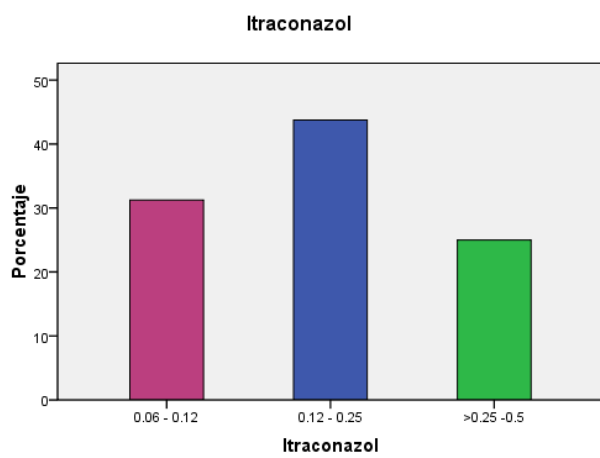
Grafica 4



Grafica 5



Grafica 6



Grafica 7

DISCUSIÓN

En el HIMFG es de suma importancia conocer cuáles son los pacientes en quienes se presentan AI, en este estudio se observó que la mayoría de los pacientes cursaban con Enfermedad hemato-oncológica y esto es debido también a que el mayor número de pacientes que se manejan son pacientes oncológicos, tomando en cuenta que la enfermedad maligna más común en los pacientes pediátricos es Leucemia. Todos los pacientes en este estudio tenían algún tipo de enfermedad de tipo crónica y que de algún modo estaban inmunocomprometidos. La mitad de nuestros pacientes fueron adolescentes, no se ha reportado en la literatura prevalencia en algún grupo etario, sin embargo es importante recordar que este grupo de edad, perse tiene alto riesgo de recaída de Leucemia y por lo tanto están sometidos a tratamiento citoreductor más intenso y por mucho más tiempo, por lo tanto cursan con largos periodos de inmunocompromiso, todo esto se enlaza con el hecho de que el 50% de los pacientes estaba recibiendo quimioterapia de inducción a la remisión. Los factores de riesgo son una parte importante en el diagnóstico de AI, en nuestro pacientes un factor presente en el 81% es el hecho de encontrarse en remodelación constante. Otro factor importante es inmunocompromiso, sin embargo solo en un 63% se presento este factor, pero todos nuestros pacientes estuvieron sometidos a antibióticos de amplio espectro y la mayoría por periodos de más de 15 días.

Como se reporta en la literatura, en nuestro estudio fue más frecuente Aspergilosis pulmonar con un 63%, encontrándose solamente un paciente con afectación cerebral y otro con afectación cutánea. Es importante señalar que la presentación clínica es poco específica en esta enfermedad, encontrando solo un 25% de pacientes con lesiones necróticas, que si bien pueden tener relación con AI también son lesiones que se presentan en otros Hongos como *Mucor* **¡Error! Marcador no definido.**, de ahí la importancia de lograr aislamiento del germen específico. En el 100% de nuestros pacientes se encontró fiebre persistente, lo cual llevo a recibir diferentes antibióticos, los cuales se fueron escalando a esquemas más agresivos, por falta de sintomatología. Si bien, es vital el evaluar el curso clínico, en este caso, se debe evaluar de forma temprana alternativas diagnósticas en nuestros pacientes, por lo cual se encontró que la mayoría de los pacientes contaba con Tomografía, sin embargo a pesar de que se menciona que casi en 80-90% de los pacientes presentan el signo de sol naciente (figura 5) (halo) **¡Error! Marcador no definido.**, en nuestros pacientes la lesión más común fue de aspecto nodular en un 31%. En un se presento ocupación de SPN, sin embargo se observa que al contrario como en otros hongo de tipo oportunista como *Mucor*, *Aspergillus* no es agresivo a este nivel. Estas son dos imágenes de pacientes con A. rinosinusal. (Figura 5). Y en otro paciente es interesante observar lesiones de tipo sol naciente y necróticas (Figura 6). En el caso del único paciente con A. cerebral, las lesiones nos hacen sospechar más en otro tipo de lesiones como Tuberculomas (figura 7, figura 8) y además de

que este paciente era un lactante con enfermedad hipóxico isquémica que como factor de riesgo solo tenía el haber sido sometido a sistema de ventilación. En otro paciente se encontró infiltrado de tipo intersticial, el cual se puede confundir con un cuadro neumónico o de tipo inflamatorio (figura 9).

Solo un 25% presentaba el examen de GM, todos previamente realizados a tratamiento, es interesante que un paciente tuviera el examen negativo, lo que nos hace pensar, que tal vez el tamaño de muestra, la cual en todos los pacientes se realizó en suero, fue inadecuada. Por las características de estos pacientes, ya que todos fueron ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) no se realizó en ellos lavado broncoalveolar. De la misma forma, el hecho de decidir la toma de biopsia fue otro aspecto importante, ya que el aislamiento por biopsia fue en el 62% de los pacientes. El resto fue aislamiento por broncoaspirado, raspado nasal y por toracocentesis en una paciente que cursó con derrame pleural.

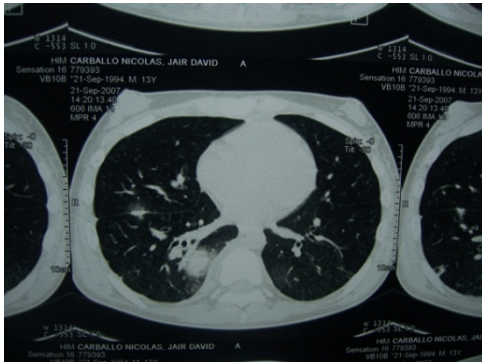


Figura 5



Figura 6

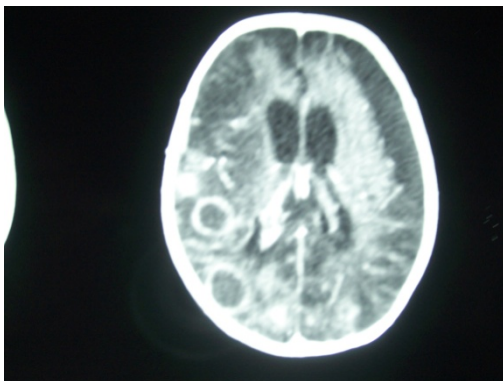


Figura 7

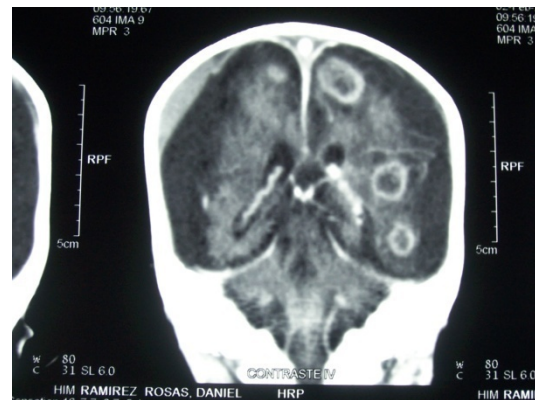


Figura 8

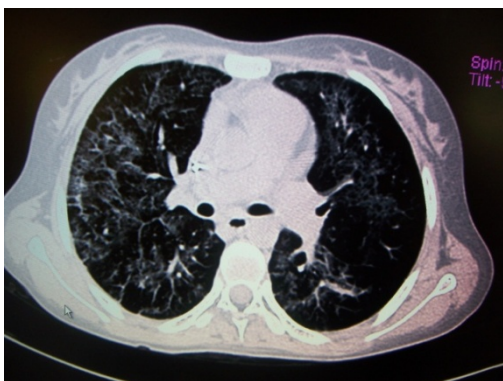


Figura 9

En algunos estudio se reporta *A. fumigatus* como el agente más común de infección. **¡Error! Marcador no definido.** En nuestros pacientes se encontró con mayor porcentaje *A. flavus*. En todas las especies aisladas se realizó perfil de susceptibilidad por medio de Sensitive YeastOne, debido a que no existen parámetros para definir susceptibilidad o resistencia para *Aspergillus*, decidimos realizar nuevamente un cultivo posterior a haber sometido a los antifúngicos a estas especies, y encontramos nulo crecimiento, esto nos hace pensar que en nuestro hospital aun no existen especies resistentes *in vitro* a los antifúngicos de elección como lo es Voriconazol. Sin embargo, de acuerdo a algunos estudios, los rangos de susceptibilidad realizados para anfotericina B e Itraconazol.ⁱ En el caso de nuestras cepas, se encontraron en los mismos rangos de CMI, excepto una cepa de *A. flavus* donde encontramos una CMI de $\leq 4\mu\text{g/ml}$. Y para Voriconazol el 44% de nuestras cepas mostraron un rango de inhibición de crecimiento en >0.12 a <0.25 , coincidiendo con la literatura, sin embargo en este estudio reportan que el 97% de sus cepas se inhiben hasta el rango de 0.25 a 0.5.ⁱⁱ En cuanto a Itraconazol, este mismo estudio menciona que las cepas se inhiben en un 74% en el rango de > 0.25 a 0.5, contrastando con nuestros resultados en donde el 44% de nuestras cepas se inhiben en el rango de 0.12 a <0.25 . Podemos asumir estas diferencias basados en la profilaxis antifúngica a las cuales están sometidos los pacientes en quienes se aislaron estos agentes en los centros mencionados, y en el HIMFG la profilaxis con antifúngicos sistémicos aún no se usa de manera rutinaria.

En tratamiento quirúrgico es trascendental en una buena evolución de los pacientes, sin embargo en nuestros pacientes se encontró que solo de 9 pacientes, 2 sobrevivieron, esto podría hablar de una intervención tardía del tratamiento quirúrgico, aunque debemos tomar en cuenta, que en estos pacientes, hasta que fue posible debido a su condición, se realizó intervención quirúrgica.

En cuanto a la mortalidad, se encontró que solo el 62% fue atribuida de causa directa a Aspergilosis. Aunque es difícil valorar la causa de muerte, ya que todos los pacientes tuvieron múltiples complicaciones, desde choque séptico, falla orgánica múltiple, paro cardiorespiratorio. Nos encontramos con una mejor sobrevida de acuerdo a lo reportado en la literatura, aunque en algunos estudios se ha observado mortalidad entre el 55 y 80% **¡Error! Marcador no definido.**

CONCLUSIONES

Los resultados que muestran este estudio corroboran la mortalidad elevada atribuible a aspergilosis invasiva en grupos de riesgo. En nuestro centro, el diagnóstico tardío aunado a varios factores de riesgo como son presión antibiótica, estancia prolongada, invasión, entre otros contribuyen a la alta incidencia y mortalidad de AI comparada con otros hospitales. La AI es una complicación potencialmente mortal si no se realizan las estrategias diagnósticas serológicas e invasivas oportunas que permitan iniciar tratamientos antifúngicos tempranos que mejoren la supervivencia en estos pacientes; por lo que un manejo interdisciplinario con cirugía mejoraría probablemente el curso en esta población.

Los perfiles de susceptibilidad en hongos filamentosos, siguen siendo un reto en la investigación; sin embargo en la medida en que cada centro realice localmente estudios clínicos y microbiológicos contribuirán como este trabajo en generar conocimiento en este rubro aun no explotado.

Dado que las enfermedades crónico degenerativas incluyendo el cáncer se visualizan con una mejor supervivencia debido a terapias antineoplásicas agresivas en un futuro y basados en resultados similares a este trabajo podríamos plantear la necesidad de inicio de medicación antifúngica profiláctica en pacientes de alto riesgo o en hospitales que como el nuestro estén en constante remodelación.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES PEDIATRICOS CON ASPERGILOSIS PROBADA Y CORRELACION CON SUSCEPTIBILIDAD A ANTIFUNGICOS DE LAS CEPAS AISLADAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

NOMBRE _____ REGISTRO _____ sexo _____ Edad _____
fecha de nacimiento _____ peso _____ Fecha de ingreso _____ Fecha de egreso _____
Días de estancia hospitalaria _____ defunción si _____ no _____

Enfermedad de base _____

Neoplasia: si _____ en que fase de tratamiento esta _____

Diagnostico infeccioso _____

Aspergilosis pulmonar _____ sospecha _____ probable _____ probada

Sinusal _____ sospecha _____ probable _____ probada

Rinosinusal _____ sospecha _____ probable _____ probada

Septal _____ sospecha _____ probable _____ probada

Cutánea _____ sospecha _____ probable _____ probada

Cerebral _____ sospecha _____ probable _____ probada

Factores de riesgo

Neutropenia _____ NT al diagnostico _____ Neutropenia prolongada : si _____ no _____

Profilaxis antifungica : si _____ no _____ Cual? _____

Antibióticos: _____ tiempo _____

Antibióticos: _____ tiempo _____

Antibióticos: _____ tiempo _____

Antibióticos: _____ tiempo _____

Antibióticos: _____ tiempo _____

Administración de inmunosupresión. _____ Cuales fármacos _____

Tratamiento con corticosteroides _____ cuales _____

Diabetes mellitus _____ enfermedad pulmonar _____ enfermedad de tejido conectivo _____

Desnutrición _____ Grado _____

Obesidad _____ IMC _____

Sistema de ventilación _____ cual? _____

Hospitalización cerca de zonas de remodelación _____

Microorganismo aislado _____

Perfil de susceptibilidad _____

Concentración mínima inhibitoria _____

Diagnostico:

Galactomananos _____ Fecha _____

Broncoscopia _____ resultado _____

TAC pulmonar _____ Hallazgos _____

TAC de otro sitio _____ cual _____ Hallazgos _____

Biopsia _____ Sitio de biopsia _____ Hallazgos _____

Biopsia _____ Sitio de biopsia _____ Hallazgos _____

Cultivos _____ Sitios de cultivos _____

Resultado (cepas aisladas) _____

Perfil de susceptibilidad con concentraciones inhibitorias mínimas _____

Fecha del diagnostico _____

Síntomas :

Fiebre _____ rinorrea _____ tos _____ Seca _____ productiva _____ características de esputo _____

Cefalea _____ tipo _____ Sangrado pulmonar _____ Dificultad respiratoria _____ Dolor torácico _____

TRATAMIENTO:

Fármaco _____ duración de tratamiento _____ dosis _____

Fármaco _____ duración de tratamiento _____ dosis _____

Fármaco _____ duración de tratamiento _____ dosis _____

CONDICION ACTUAL: Vivo _____ Muerto _____

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Scott K. Fridkin and William R. Jarvis. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, Oct. 1996, p. 499–511.
- ¹ M. Richardson and C. Lass-Flörl. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (suppl. 4):5-24.
- ¹ Girmenia C, Pagano L, Martino B et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1818–1828.
- ¹ Pasqualotto AC, Sukiennik TC, Severo LC, de Amorim CS, Colombo AL. An outbreak of *Pichia anomala* fungemia in a Brazilian pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 553–558.
- ¹ Miyakis S, Velegraki A, Delikou S et al. Invasive *Acremonium strictum* infection in a bone marrow transplant recipient. *Pediatr Infect Dis* 2006; 25: 273–275.
- ¹ Pastor FJ, Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 948–960.
- ¹ Patterson T, Kirkpatrick W, White M et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 *Aspergillus* Study Group. *Medicine* 2000; 79: 250–260.
- ¹ Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26:781–803.
- ¹ Carlo Mengoli, Mario Cruciani, Rosemary A Barnes, Juergen Loeffler, J Peter Donnelly. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 89–96.
- ¹ Penelope D. Barnes, MBBS, PhD, Kieren A. Marr, MD. Aspergillosis: Spectrum of disease, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin N Am* 20 (2006) 545–561.
- ¹ Rubén López Martínez, Luis Javier Méndez Tovar. *Principios de Micología Médica. Clínica, Diagnóstico y Terapéutica* (2009). 1ª edición Méndez Editores.
- ¹ Harutake Yamazaki, Aya Tanaka. *Aspergillus nidulans* ChiA is a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored chitinase specifically localized at polarized growth sites. *Fungal genetics and Biology*. 45(2008) 963-972.
- ¹ Latge JP, Debeaupuis JP. Cell wall antigens in *Aspergillus fumigatus*. *Archives of research*. 1993, 24(3) 269-74.
- ¹ Brahm H. Segal, MD. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1870-84.
- ¹ Linda D. Lee, y cols. Risk of Bioaerosol Contamination With *Aspergillus* Species Before and After Cleaning in Rooms Filtered With High-Efficiency Particulate Air Filters That House Patients With Hematologic Malignancy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1066-1070.

- ¹ Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Editorial Saunders, Volumen 2, pag. 2555. 5^o Edición.
- ¹ Ibrahim-Granet O, Philippe B, Boleti H, et al. Phagocytosis and intracellular fate of *Aspergillus fumigatus* conidia in alveolar macrophages. *Infect Immun* 2003;71(2):891–903.
- ¹ Thomas J. Walsh,^{1,a} Elias J. Anaissie,² David W. Treatment of Aspergillosis : Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:327–60.
- ¹ W W Hope, T J Walsh, D W Denning. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 609–22.
- ¹ Loren Ketai, MD, Kirk Jordan, MD, Edith M. Marom, MD. Imaging Infection. *Clin Chest Med* 29 (2008) 77–105
- ¹ Wouter Meersseman, Katrien Lagrou, Johan Maertens, Alexander Wilmer, Greet Hermans. Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid. A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 177. pp 27–34, 2008
- ¹ Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography–based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1242–50.
- ¹ Oliver A. Cornely, M.D., Johan Maertens, M.D., Drew J. Winston, M.D. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
- ¹ . Paul E. Verweij, M.D. Multiple-Triazole- Resistant Aspergillosis. *N Engl j Med* April 5, 2007, 356;14.
- ¹ Jan-Willen C. Alffenaar, PharmD, Rienus A. Doedens, MD. High-Dose Voriconazole in a critically Ill pediatric patient with Neuroblastoma. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Volumen 27, Número 2, Febrero 2008.
- ¹ Ursula Theuretzbacher, Franziska Ihle y Hartmut Derendorf. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic profile of Voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(7):649-663.
- ¹ A. C. Pasqualotto, M. Shah, R. Wynn and D. W. Denning. Voriconazole plasma monitoring. *Arch. Dis. Child*. 2008;93; 578-581.
- ¹ Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:857–69.
- ¹ Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797-802.
- ¹ L. Ostrosky-Zeichner. Combination antifungal therapy: a critical review of the evidence. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (suppl. 4): 65-70.

¹ Paul E. Verweij, Susan J. Howard, Willem J.G. Melchers, David W. Denning. Azole-resistance in *Aspergillus*: Proposed nomenclature and breakpoints. *Drug Resistance Updates* 12 (2009) 141–147.

¹ Estrella Martín-Mazuelos, Javier Péman. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel and Etest with the NCCLS M38-A method to determine the activity of amphotericin B and itraconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 52, 365-370.

¹ J. B. Pfaller, S. A. Messer, R. J. Hollis. In Vitro Susceptibility Testing of *Aspergillus* spp.: Comparison of Etest and Reference Microdilution Methods for Determining Voriconazole and Itraconazole MICs. *Journal of Clinical Microbiology*, Mar. 2003, p. 1126–1129.