



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FRECUENCIA DE ASPERGILOSIS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE
TERCER NIVEL EN LA CIUDAD DE MÉXICO DURANTE EL PERIODO
2012 - 2015

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA
PRESENTA:

DR. JESÚS MOISÉS RAMÍREZ LÓPEZ

TUTOR
DRA. HILDA GUADALUPE HERNÁNDEZ OROZCO



Ciudad de México, 2017



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.

FRECUENCIA DE ASPERGILOSIS EN UN HOSPITAL PEDIATRICO DE TERCER NIVEL EN LA CIUDAD DE
MÉXICO DURANTE 2012 - 2015



DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. HILDA GUADALUPE HERNÁNDEZ OROZCO.
TUTOR DE TESIS



M. en C. ANAHI ANZO OSORIO
TUTOR METODOLÓGICO

CONTENIDO

FRECUENCIA DE ASPERGILOSIS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL EN LA CIUDAD DE MÉXICO DURANTE EL PERIODO 2012 - 2015	1
AGRADECIMIENTOS.....	5
INTRODUCCIÓN:.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
ETIOLOGÍA.....	8
INTERACCION CON EL SISTEMA INMUNE	11
EPIDEMIOLOGÍA.....	12
FORMAS CLÍNICAS.....	14
DIAGNÓSTICO.....	22
TRATAMIENTO.....	28
PREVENCIÓN	47
MARCO CONCEPTUAL	49
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	50
JUSTIFICACIÓN	50
OBJETIVOS.....	51
OBJETIVO GENERAL:.....	51
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	51
MATERIAL Y MÉTODOS:	52
DISEÑO METODOLÓGICO:.....	52
POBLACIÓN OBJETIVO:.....	52
POBLACIÓN ELEGIBLE:.....	52
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	52
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	52
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	52
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	53
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	58
CONSIDERACIONES ÉTICAS	58
RESULTADOS	58
GENERALIDADES.....	58
ELIMINADOS.....	59
PACIENTES CON ALGÚN TIPO DE ASPERGILOSIS.....	59

ANÁLISIS ADICIONALES	61
DISCUSIÓN.....	65
RECOMENDACIONES	68
ANEXOS	69
Cronograma de actividades.....	69
GRÁFICAS.....	70
Bibliografía:	80

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Luisa Müller, mi esposa. Por su amor, apoyo y paciencia incondicional que ha tenido siempre hacia mí durante toda mi formación; como especialista y ahora en esa nueva aventura como infectólogo pediatra. Has vuelto menos complicada esta travesía y has sabido ser el faro que guía durante los momentos de oscuridad.

Agradezco a mis padres por traerme a este mundo y haberme enseñado la importancia de la constancia, de la perseverancia y por cada vez que tuvieron palabras de aliento para poder seguir adelante. Gracias por enseñarme que siempre hay un lugar más alto al cual poder llegar y al cual poder aspirar, por enseñarme que basados en el esfuerzo todo es posible.

Mi más profundo y sincero agradecimiento al departamento de Infectología pediátrica; mi nueva familia. Primero y sobre todos agradezco al Dr. Napoleón González Saldaña, que, con su gigantesca humildad, esa que solo los grandes seres humanos tienen; nos dedicó el tiempo y la importancia, se interesó genuinamente por nuestro bienestar. Nos tomó de la mano y nos sacó de la más profunda ignorancia. ¡Gracias por esos pases de visita tan inolvidables!

A mis maestros:

Dra. Hilda G. Hernández Orozco, gracias por ser mi tutora de esta tesis, por la paciencia que me tuvo y por todo el apoyo que me brindó siempre. Sé que seguiremos en contacto trabajando juntos.

Dra. Patricia Saltigeral Simental, gracias por mostrarnos la importancia de la meticulosidad y el profesionalismo en su máxima expresión.

Dra. Mercedes Macías Parra, gracias por mostrarnos la excelencia como persona, como médico y sobre todo por impulsarnos a ser mejores.

Dra. Valeria Gómez Toscano, estaré siempre agradecido por la amistad que me brindaste, por el apoyo que me diste siempre y por la paciencia que me tuviste durante toda mi formación. Eres una gran amiga, gran profesional y un modelo a seguir.

Dr. Marte Hernández Porras, gracias por todas las enseñanzas que me dio, por todas las veces que me hizo reír hasta el borde de la lagrima, por enseñarme el lado divertido de aprender y siempre tener una duda nueva.

Dr. Luis Xochihua Díaz, gracias por todo lo que hizo por nosotros, por mi familia, por las palabras de aliento, por la oportunidad de aspirar a una vida diferente. Gracias por abrir las puertas de su casa y de su corazón con nosotros. Voy a tenerlos a usted y a Martha, su esposa en mis mejores pensamientos.

Dr. José Luis Castañeda Narváez, gracias por mostrarnos siempre una sonrisa y enseñarnos como tomar las oportunidades que la vida nos presenta y a sacar el mejor provecho posible de cada situación.

Dr. Agustín De Colsa Ranero, gracias *Master* por su amistad, un verdadero tesoro que valoro mucho. Gracias por todas las horas y horas que se preocupó por mi aprendizaje, por toda la información médica que nos obsequió, por toda la preocupación y atención que me brindo en los

momentos que la salud parecía querer alejarse de mí. Gracias por todas las enseñanzas de vida que me ha regalado y por mostrarme otra cara y otra manera de curar, de ayudar y de aprender.

A Claudia y a David los tengo presentes siempre. Este no es un adiós porque ese no llegará, ¡trascenderemos!

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza, gracias por todo el apoyo, la mentoría y las dudas que nos resolvió, es un pilar importantísimo en la formación de todos los residentes de Infectología, gracias por todas las horas de paciencia y aprendizaje. Las interconsultas sin duda fueron algunos de los momentos que más disfruté de toda la residencia.

A mis compañeros:

Sarita, Diego y Eduardo. Muchas gracias por haber sido mis compañeros de viaje. Sin lugar a dudas esta experiencia ha sido la más enriquecedora de toda mi formación profesional y en gran medida ha sido gracias a ustedes, crecimos como médicos y como personas.

Reímos, peleamos, nos reconciamos, planeamos cosas juntos, compartimos frustraciones, tristezas, preocupaciones... Tomamos nuestras culturas tan diferentes (como nosotros mismos) e hicimos una sola cultura, la cultura del servicio a los demás a pesar de las diferencias. ¡Crecimos!

Será siempre un honor haber sido su compañero, les auguro mucho éxito mis hermanos.

A mi tutora metodológica, Anahí Anzo Osorio por su paciencia e invaluable ayuda para la realización de esta tesis.

Por último, doy gracias y rindo un homenaje a los más importantes de todos; a los niños. Gracias por haberme enseñado tanto y por haberme dado el honor de haberles servido, es por ustedes y para ustedes que este esfuerzo vale la pena.

INTRODUCCIÓN:

“In man... *Aspergillus* infections are so rare as to be of little practical importance”
– Henrichi, 1939-

Para hablar de aspergilosis, es necesario remontarse hasta 1729 en la ciudad de Florencia, Italia. Puesto que es ahí en donde Micheli reconoce por primera vez al género *Aspergillus*, hongo que es llamado así debido a la similitud de una especie de *Aspergillus* con el hisopo que se usaba para “asperjar” el agua bendita.(1)

A principios del siglo XIX Link, le otorga el nombre oficial de *Aspergillus flavus* pero es a mediados del mismo siglo cuando Virchow publica las primeras descripciones microscópicas completas del microorganismo; sin embargo es hasta 1926 que Thom y Church clasifican el género por primera vez dividiendo 69 especies en 11 grupos.(1)

La aspergilosis es una enfermedad causada por el moho del genero *Aspergillus* y es una enfermedad casi exclusiva de las personas inmunosuprimidas, pero puede presentarse también en personas inmunocompetentes.(2)

Este moho causa no solo la Aspergilosis Invasiva (AI) que puede presentarse desde la neumonía necrosante, aspergilosis pulmonar invasiva o invadir otros órganos como cerebro, hígado, bazo, riñón, piel u otros sitios; sino también, una serie diversa de procesos semi-invasivos o no invasivos; dentro de los cuales se incluyen las bolas fúngicas (también llamadas aspergilomas), las respuestas alérgicas a *Aspergillus* como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)(1)

Dentro de las especies de *Aspergillus*, sin lugar a dudas el que mayormente es aislado en las infecciones clínicas es *A. fumigatus* en la cual representa entre 50% - 60% seguido por *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* y *A. terreus*(1)

La primera vez que se describió esta enfermedad en un paciente pediátrico fue en 1936 por el doctor Shaw, en un paciente con absceso en la columna vertebral en donde se aisló *Aspergillus fumigatus*.(3)

En los últimos años se ha apreciado un aumento en el número de casos de aspergilosis en cualquiera de sus formas, el cual ha crecido en número a niveles preocupantes, algunos autores reportan un incremento de 357% en la mortalidad a partir de 1980(4)y en gran parte puede ser explicada por el incremento en el número de pacientes susceptibles debido al incremento en los diferentes tratamientos inmunosupresores, ya sea por el uso de quimioterapia citotóxica, uso de corticoesteroides, trasplantes tanto de células progenitoras hematopoyéticas como de órgano sólido, así como en el aumento en el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias como la Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) y otras inmunodeficiencias adquiridas como en los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).(1,5,6)

Realizar el diagnóstico de aspergilosis es un proceso complejo debido a que se requiere del conjunto de herramientas tanto clínicas como de laboratorio y gabinete; lo que a su vez aumenta la complejidad y el costo relacionado con la atención del paciente con aspergilosis. Existen algunos reportes de hace casi dos décadas en las cuales se reportaba un estimado de cerca de 10,000 hospitalizaciones en Estados Unidos de Norteamérica (E.E.U.U.), los cuales habían derivado en casi

2000 defunciones, teniendo un costo aproximado a los \$633 millones de dólares americanos (USD).(2)

Debido a que el pronóstico es muy desalentador en los pacientes con aspergilosis, en quienes se reporta una mortalidad general que varía alrededor del 50%(1,2,7), especialmente en los pacientes con AI, en quienes puede llegar a ser tan alta como del 100% si no se administra terapia antifúngica, especialmente dentro de los primeros 7 días.Sin embargo el que un tratamiento sea efectivo, no depende solamente del diagnóstico temprano ni del inicio a la brevedad del esquema antifúngico, sino que además se requiere la recuperación de las defensas inmunitarias del huésped.(1)

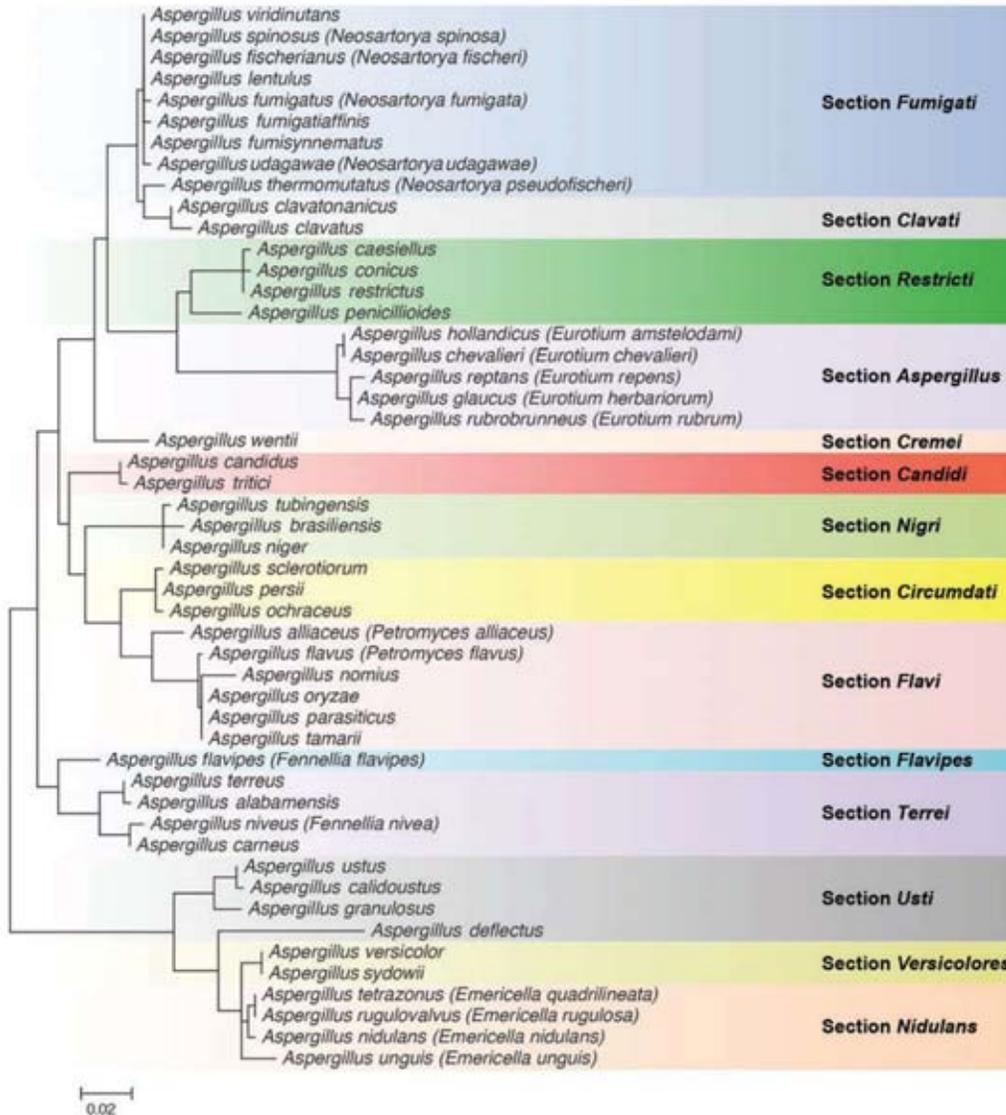
MARCO TEÓRICO

ETIOLOGÍA

Como se ha comentado con anterioridad el género *Aspergillus* es el agente etiológico, del cual, en la actualidad, ayudados por métodos moleculares como la secuenciación de genes ribosómicos, β -tubulina, calmodulina o rodlet, ha sido posible categorizarlos en 8 subgéneros divididos en: *Aspergillus*, *Fumigati*, *Circumdati*, *Candidi*, *Terrei*, *Nidulante*, *Wacupi* y *Ornati*. Dentro de los cuales se han descrito más de 250 especies.(1) Pero solo cerca de una docena de estas especies se conocen como patógenos para el ser humano.(8)

En la figura 1 se representa el árbol filogenético más probable de las especies patógenas de *Aspergillus* basados en secuenciación de rDNA el cual fue obtenido de GenBank.(9)

Ilustración 1Árbol filogenético de las especies de *Aspergillus*



Este hongo filamentoso es ubicuo pero el nicho ecológico de las especies de *Aspergillus* es el suelo, en donde cumplen una función saprofítica, creciendo en los residuos orgánicos reciclando el carbón y el nitrógeno del medio ambiente.(2,7,8)

Este moho cuenta como característica que la mayoría de las especies tengan una reproducción asexual (anamórfico) hasta en un 65%, sin embargo, algunas de estas especies como *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus amstelodami*, *A. udagawae* y el patógeno más frecuente, *A. fumigatus* han sido descritas con la presencia de telomórfos, es decir, son capaces de reproducirse también mediante una forma sexual pero su relevancia clínica aún no está comprendida.(1,9)

La reproducción asexual se caracteriza por la producción de conidias (esporas) de 2.5 a 3.2 μm de diámetro que producen una pigmentación verdosa y son producidas en cadenas de las filias, esta característica en el tamaño de las conidias les permite mantenerse suspendidas en el aire por

mucho tiempo, lo que permite ser inhaladas y lograr adentrarse profundamente en las vías respiratorias para llegar incluso a los alveolos.(11)

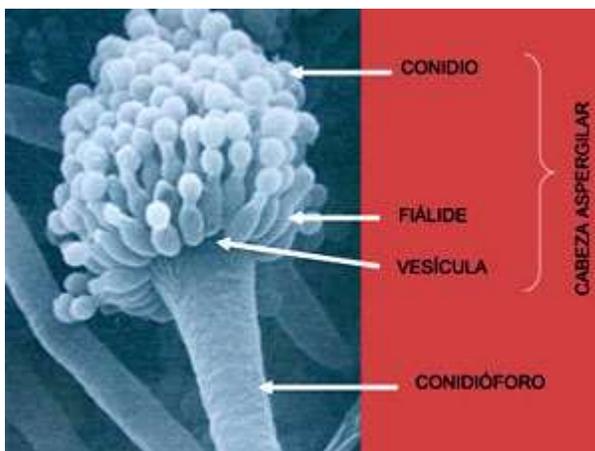
Las conidias aerolizadas son inhaladas todo el tiempo por las personas inmunocompetentes, en quienes no se presenta sintomatología generalmente. Se cree que a diario se inhalan varios cientos de conidias de *A. fumigatus* y en algunos estudios se ha reportado que estas esporas representan entre un 0.1% hasta un 22% del total de esporas que han sido recuperadas en muestras de aire(11,12).

Este género cuenta con una cualidad extraordinaria para poder crecer a 37°C, lo cual es crucial para poder causar la enfermedad en los seres humanos, ya que solamente las especies que pueden crecer a esta temperatura son las especies patógenas. Sin embargo, algunas especies como *Aspergillus fumigatus* presentan además una termo tolerancia que les permite sobrevivir incluso a temperaturas tan altas como 75°C.(11,13)

Algunas especies de *Aspergillus* son bien conocidos por su capacidad de producir metabolitos secundarios, algunos han sido bien reconocidos por su capacidad cancerígenas, principalmente la aflatoxina, la cual es producida por *A. flavus*.(11)

Los miembros de este género pueden ser uniseriados o biseriados, es decir, las especies uniseriadas son aquellos en los que las filiades se unen directamente a las vesículas al final de la conidofora, mientras que las biseriadas poseen una estructura de soporte llamada metula. La metula se une directamente a la vesícula y unida a cada metula se encuentran las filiades(14).

Ilustración 22 Estructuras de reproducción asexual de *Aspergillus* spp.
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/aspergilosis.html>



En general, no es difícil la identificación del género y las especies patógenas, pero, distinguir la entre la es especies, especialmente las menos frecuentes, puede resultar en un proceso laborioso y complejo que puede llevar a identificación errónea.(1)

La identificación de la especie juega un rol muy importante, ya sea por las características propias de la especie en su producción de metabolitos secundarios, la prevalencia o la selección del esquema antimicótico a utilizar puesto que por ejemplo se sabe que *A. terreus* es resistente

intrínsecamente a Anfotericina B. En la actualidad la mayoría de la literatura concuerda que *A. fumigatus* es el responsable de cerca del 90% de las aspergilosis invasivas (AI).(1,11)

Cuando las conidias logran germinar se convierten a hifas que en general son hialinas o ligeramente pigmentadas, las cuales son septadas y suelen ramificarse en un ángulo agudo (generalmente a 45°). La cabeza conidial es cilíndrica y presenta conidióforos de pared lisa e incolora u oscurecida en la porción superior próxima a la vesícula(1)

INTERACCION CON EL SISTEMA INMUNE

Los hongos filamentosos son unos organismos muy antiguos, de los cuales algunos linajes han existido por millones de años y el complejo sistema inmune de los mamíferos, en especial de los seres humanos ha evolucionado a lo largo de los años al estar contacto con la exposición continua a los hongos, de esta manera ha sido posible tanto el reconocimiento de los mismos para el control en su crecimiento así como para controlar la lesión inflamatoria y alérgica a los mismos.(10)

INMUNIDAD INNATA

Las células respiratorias epiteliales actúan como una barrera anatómica a la invasión de las conidias inhaladas de *aspergillus* mediante la promoción del aclaramiento mucociliar y la ingesta de las esporas (conidias), sin embargo, la habilidad de *aspergillus* para sobrevivir dentro de las células epiteliales puede permitir la evasión de las defensas del huésped por fagocitosis.(1,10)

Debido al tamaño de las conidias, algunas de ellas logran llegar a los alveolos en donde los macrófagos constituyen entonces la primera línea de defensa al fagocitar las conidias inhaladas mientras que los monocitos y neutrófilos en sangre periférica son reclutados a los sitios de infección.(1)

Después de que las conidias germinan y se convierten en hifas (formas invasivas del hongo), los neutrófilos son las defensas dominantes contra estas formas fúngicas debido a la activación del complejo enzimático NADPH oxidasa (Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) que resulta de la conversión de oxígeno al anión superóxido y una cascada de metabolitos oxidativos con una actividad antimicrobiana, a esto se le conoce como “Estallido respiratorio”.(1,2,10)

Este estallido respiratorio se acopla con proteasas antimicrobianas y es activada por constituyentes de la pared de diversos microorganismos, en este caso de las hifas de *Aspergillus*, lo cual es fundamental para causar el daño al hongo.(10)

En contraste, la función de los neutrófilos contra las conidias es independiente de NADPH oxidasa, pero requiere de depleción de hierro mediada por lactoferrina.(10)

Es entonces que los receptores de reconocimiento del patógeno (como son los Toll-like receptors (TLR), 1-dectina olectina de unión a manosaentre otros) en el huésped identifican el β -glucano producido por los hongos, así como el DNA o RNA microbiano y se dispara la respuesta inmune innata.(1,10)

Los TLR son homólogos a la interleucina 1 (IL-1) y al estar estimulados inducen una cascada de señalización y liberación de citosinas proinflamatorias. La dectina 1 es un receptor e

inmunomodulador de los β -glucanos la cual puede estimular la activación de la NADPH oxidasa.(10)

INMUNIDAD CELULAR

La activación de los receptores de reconocimiento de patógenos generalmente induce la maduración de las células presentadoras de antígenos, lo que lidera la inmunidad por células T. El interferón gama es la citosina prototipo de la células "T helper" tipo 1 (Th1) y estimula la inmunidad celular.(10)

Las células Th2 producen IL-4, IL-5, e IL-13 y están implicadas en alergia. La ABPA se desarrolla de la sensibilización de la vía aérea bronquial a los antígenos de *Aspergillus* lo que desencadena la respuesta por Th2.(10)

Mientras tanto las CD4+ que producen IL-17 estimulan la producción de factores de crecimiento mielopoyético específico, citosinas y quimosinas que promueven el reclutamiento de neutrófilos; pero paradójicamente perjudica las defensas del huésped que se encuentra experimentando aspergilosis.(10)

Por lo tanto, alteraciones en la función del sistema inmune es lo que volverá más susceptible a una persona de enfermar de aspergilosis en cualquiera de sus formas.(1)

EPIDEMIOLOGÍA

Gran parte del problema para poder describir adecuadamente su comportamiento epidemiológico es que, como se ha comentado antes este hongo se puede adquirir de múltiples fuentes, como plantas, vegetales, polvo, agua, las regaderas de los baños, polvo de edificios en demolición, construcción o remodelación.(6)

Además de la ubicuidad del patógeno, aun no es posible saber cuál es el inóculo necesario para causar la enfermedad, así como tampoco se sabe cuál es el periodo de incubación(1)

En las últimas tres décadas se ha visto un aumento en la incidencia de la AI, con el subsecuente aumento en la mortalidad y los costos relacionados con la atención de esta patología, una muestra de este aumento se ejemplifica desde principios de la década de 1990 cuando en uno de los mayores centros de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de USA presentaba una incidencia de 7.9% y aumento hasta 16.9% en 1998(3)

Existen series muy grandes en pacientes de riesgo, principalmente en las personas que han recibido TCPH, un estudio en particular de más de 5500 pacientes en cerca de 15 años, encontró cerca del 7% de ellos habían tenido infección micótica y en 342 pacientes se hizo diagnóstico de infección probable o comprobada de *Aspergillus*.(8)

Otro estudio mostro que cerca del 36% de las neumonías en pacientes que habían sido sometidos a TCPH eran causadas por *Aspergillus*, con una mortalidad cruda de 95% mostrando además un aumento en la incidencia; de un 3% a un 7%.(8)

Para el caso de los pacientes que han sido sometidos a trasplante de órgano solido se conoce que durante los periodos de mayor neutropenia es cuando existe el mayor riesgo y esto corresponde entre el primer y el sexto mes del trasplante.(6)

Existen datos sobre la incidencia de la enfermedad de acuerdo a los grupos de mayor riesgo en donde se ha encontrado que los pacientes con leucemia mieloide aguda, tienen una incidencia que oscila entre 1%-2% hasta el 25%-28%; sin embargo, las series más recientes reportan entre 4%-7%.(1)

Para los pacientes que fueron sometidos a TCPH, se ha descrito una frecuencia bimodal, en donde existe una aparición temprana posterior al trasplante, la cual se refiere en los primeros 40 días y un segundo pico de incidencia “tardía” que clásicamente se presenta después de los 100 días, pudiendo ser tan lejano como alrededor de los 180 días.(1)

En el estudio Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) se identificaron 983 infecciones fúngicas invasivas, de las cuales el 43% fue secundaria a AI. Los *aspergillus* más frecuentemente aislados fueron *A. fumigatus* (44%), *Aspergillus spp.* (26%), *A. niger* (9%), *A. flavus* (7%), múltiples *aspergillus* (6%), *A. terreus* (5%) con una mediana de tiempo desde el inicio de aspergilosis de 99 días, en donde un 22% de los casos se presentó en el primer mes después del trasplante y un 53% de los casos al cuarto mes de haber sido trasplantados.(15)

En la tabla número 1 se muestra la incidencia y mortalidad de aspergilosis invasiva en el trasplante según algunos estudios.

Tabla 1 Incidencia y mortalidad de la aspergilosis invasiva en el trasplante

Incidencia (%)				
Tipo de trasplante		Rango	Media	Mortalidad a las 12 semanas (%)
Células alogénicas	madre	2.3-11	7	40-75
Células autólogas	madre	0.5-2	1	50
Pulmón		2.4-9	6	5-21
Hígado		1-8	4	45-59
Corazón		0.3-6	2	15-21
Riñón		0.1-2	0.5	25-48

Han existido reportes de infecciones asociadas a la atención de la salud en el ambiente hospitalario en momentos donde se presenta remodelación en pacientes hospitalizados, sin embargo, la frecuencia y la vía de adquisición no se sabe con exactitud.(6)

En cuanto a las formas alergias de aspergilosis existe literatura que demuestra una incidencia de ABPA que varía entre 3.7% y 11% en países occidentales mientras que por ejemplo en India, Cherry et al. reportaron ABPA en el 15% de los pacientes asmáticos.(16)

Recientemente Kumar y Gaur, reportaron la prevalencia de ABPA en pacientes con asma de los cuales 12% presentaba bronquiectasias centrales.(16)

FORMAS CLÍNICAS

ASPERGILOSIS ALÉRGICA

La ABPA es una patología que fue reportada por primera vez en 1952 en Inglaterra, desde entonces se ha reportado desde entonces una cantidad enorme de pacientes alrededor del mundo.(16)

Las formas alérgicas que con mayor frecuencia se describen son: Aspergilosis sinusal alérgica, neumonía con hipersensibilidad y sobre todo Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) (12).

En algunos países del hemisferio occidental se ha reportado una incidencia en pacientes asmáticos que varía desde 3.7% hasta 11% mientras que en India por ejemplo se ha reportado hasta en un 16% en niños asmáticos, de los cuales 12% tenía bronquiectasias centrales y 4% solamente eran serológicamente positivos (16).

La sinusitis micótica alérgica se caracteriza por la presencia de inflamación submucosa y de mucina rica en eosinófilos, la cual suele presentar una coloración oscura en las cavidades sinusales y se ha observado en niños con pólipos nasales o en quienes se les ha realizado cirugía por sinusitis.(1,6)

La ABPA es un desorden causado por hipersensibilidad a *Aspergillus fumigatus* y se manifiesta clínicamente como asma crónica, infiltrados pulmonares recurrentes y bronquiectasias.(12)

De acuerdo a la clasificación de Gell y Coombs de hipersensibilidad, esta condición tiene componentes de tipo hipersensibilidad (Tipo I), de complejos antígeno-anticuerpo (Tipo III) así como, de respuesta celular inflamatoria mediada por eosinófilos (tipo IVb)(12).

A diferencia de la AI en donde, se observa una respuesta defectuosa del huésped frente a *Aspergillus*, en el caso de las formas alérgicas, se relaciona con una respuesta inflamatoria como ya se ha descrito previamente, en donde posterior a la inhalación de las conidias, éstas al llegar a la vía respiratoria, germinan y producen hifas que liberan alérgenos que son procesados por las células presentadoras de antígenos y se encuentran dotadas tanto de HLA-DR2 o HLA-DR5, subsecuentemente son presentadas a los linfocitos T existentes que al montar una respuesta tipo Th2 liberan citosinas como IL-4, IL-5 e IL-13(1).

Esta reacción inflamatoria en la submucosa bronquial produce una secreción excesiva de mucina, extravasación de eosinófilos hacia la mucina bronquial, obstrucción bronquial intermitente que puede llevar a la presencia de atelectasias y de persistir este cuadro al desarrollo de bronquiectasias.(1)

De cualquier manera, la susceptibilidad de los pacientes asmáticos para desarrollar ABPA no está completamente entendida, algunos autores sospechan que es la exposición a grandes cantidades de esporas en un paciente con susceptibilidad y predisposición genética lo que detona la aparición de la enfermedad ya que no todos los asmáticos la desarrollan.(12)

El diagnóstico de ABPA se hace basándose en los siguientes criterios:

1. Asma
2. Bronquiectasias pulmonares detectadas en tomografía pulmonar
3. Reactividad cutánea inmediata a *Aspergillus fumigatus*
4. Concentración de IgE séricatotal superior a 417 UI/ml (1.000 ng/ml)
5. Elevación de la IgE específica contra *A. fumigatus* y/o anticuerpos IgG en esputo contra *A. fumigatus*
6. Infiltrados fugaces en la radiografía de tórax
7. Anticuerpos séricos precipitantes frente a *A. fumigatus*
8. Eosinofilia en sangre periférica.(1,16)

Los primeros cinco son los criterios mínimos esenciales para el diagnóstico de ABPA en pacientes con asma y los niveles de IgE totales ayudan a correlacionar exacerbaciones de la enfermedad. Mientras que cultivos de esputo positivos a *Aspergillus*, frotis de esputo con presencia de hifas compatibles con *Aspergillus* o presencia en esputo de tapones mucosos de color parduzco con eosinófilos degenerados (cristales de Charcot-Leyden) y signos radiográficos en tórax como la presencia del “signo del anillo” que representa engrosamiento bronquial sin tapones mucosos o la presencia de las “vías de tren” que representan las bronquiectasias, apoyan el diagnóstico.(1)

Sin embargo, otro de los grupos con mayor predisposición a presentar ABPA son los pacientes con fibrosis quística (FQ) en quienes es especialmente complejo realizar el diagnóstico puesto que muchos de sus criterios se sobreponen a las manifestaciones propias de la enfermedad de base.(1,17)

Los criterios diagnósticos de ABPA en pacientes con FQ son(1,18,19):

1. Deterioro clínico (aumento de tos, sibilancias, intolerancia al ejercicio, aumento de producción de esputo, reducción de la función pulmonar) que no sea atribuible a otra etiología.
2. Reactividad cutánea inmediata frente a *Aspergillus* o presencia de IgE frente a *A. fumigatus* manifestada como una pápula mayor a 3 mm rodeada de eritema en la prueba cutánea de punción mientras no se reciben antihistamínicos
3. Concentración sérica de IgE total mayor a 500 UI/ml (mayor a 1.200 ng/ml)

En un meta-análisis realizado en pacientes con FQ se encontró una prevalencia general de hasta 7.8%(18)

Debido a que la radiografía de tórax tiene pobre sensibilidad y especificidad, la tomografía axial computarizada de alta definición es ahora una herramienta primordial para realizar el diagnóstico tanto de las bronquiectasias como de las lesiones sugestivas de aspergilosis en todas sus formas(19)

FORMAS SAPROFÍTICAS (BOLAS FÚNGICAS O FUNGOMAS Y OTOMICOSIS)

Las bolas fúngicas o aspergilomas, son una masa sólida hifas que crecen en una cavidad preexistente, generalmente en pulmón y suelen desarrollarse con mayor frecuencia en el vértice pulmonar de los pacientes con neumopatías crónicas como puede ser el caso de pacientes con

tuberculosis, fibrosis quística, sarcoidosis, histoplasmosis o abscesos pulmonares bacterianos por mencionar algunas patologías.(1,20)

A menudo estas bolas fúngicas suelen cursar de manera asintomática, sin embargo, el hallazgo clínico más frecuente es hemoptisis, el cual puede en ocasiones ser tan severo que puede llegar a la letalidad. En la radiografía de tórax, suelen observarse como una masa sólida y redonda dentro de una cavidad, con una probabilidad de desarrollar esta entidad de entre un 15% a un 25%(8) por lo que tanto los cultivos de esputo, como la detección de elevación del antígeno galactomanano suelen ayudar a hacer el diagnóstico(1). Sin embargo se tendrá que tener en cuenta que en los pacientes con aspergiloma, el cultivo de esputo será negativo en hasta un 50% de los casos.(21)

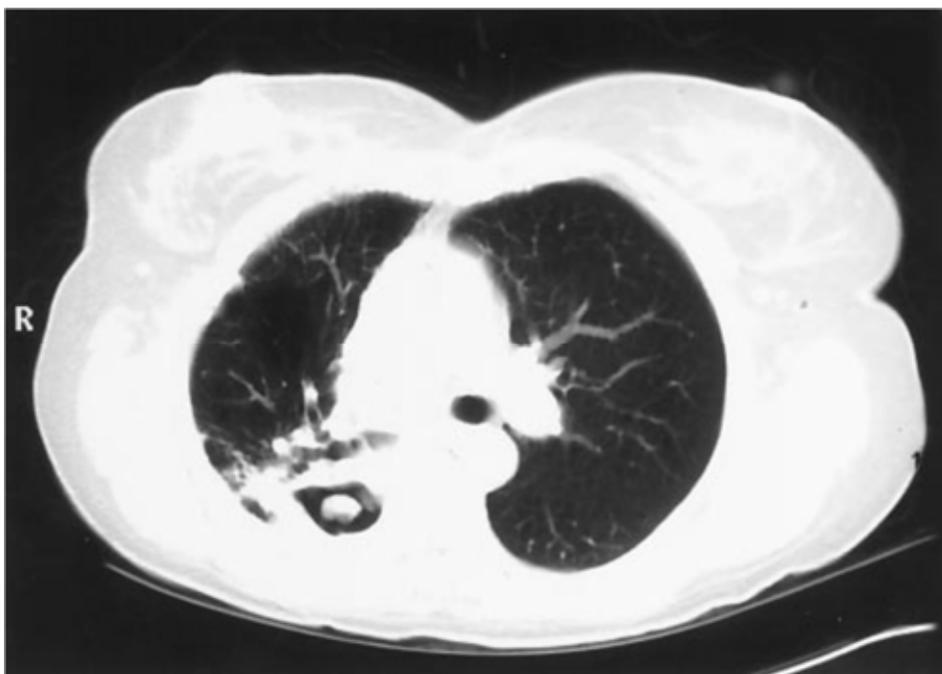
En la ilustración 3 se encontrara un ejemplo de un aspergiloma en una neumonectomía.(20)

Ilustración 3 Especimen de neumonectomía que contiene un aspergiloma en el ápice del lóbulo inferior izquierdo, se aprecian cambios hemorrágicos en el parénquima pulmonar.



En la ilustración 4 se puede observar un ejemplo radiográfico de un aspergiloma pulmonar

Ilustración 4TAC de tórax de aspergiloma pulmonar en un paciente con cáncer pulmonar y tuberculosis(21).



En el caso de la otomicosis, se manifiesta como otitis media crónica, con colonización externa del canal auditivo externo por hongos, los cuales suelen presentar descarga de coloración oscura

Otra forma de aspergilosis saprofitica es la colonización por este hongo en donde es característica la persistencia en el crecimiento de los cultivos de esputo, aspirados bronquiales o LBA sin que existan manifestaciones clínicas.(1)

ASPERGILLOSIS INVASIVA

La AI es una entidad casi exclusiva del paciente inmunosuprimido y resulta extraordinariamente infrecuente del paciente inmunocompetente, sin embargo, continúa siendo una causa muy importante tanto de mortalidad como de morbilidad en el paciente con patologías hematológicas a pesar del uso de agentes antifúngicos.(1,6,8,22). En general el foco inicial es a nivel pulmonar después de la inhalación de las conidias de *Aspergillus*, después de que se inicia este proceso que lleva a la germinación de las conidias a hifas, existe hasta un 33% de probabilidades de que éstas presenten angioinvasión con la subsecuente diseminación, lo que lleva a la “siembra” de estas hifas a otros órganos.(1,22).

Es importante señalar que los factores del huésped no son sinónimos de factores de riesgo, sino que son características que predisponen a los pacientes al desarrollo de IFI. Teniendo en cuenta lo anterior se señala que los factores del huésped son: Pacientes que recibieron trasplantes, ya sea de células progenitoras hematopoyéticas, como de órgano sólido. Es muy importante conocer lo que se ha descrito en diversas series sobre los periodos de riesgo bimodales de los pacientes con TCPH en quienes se aprecia una aparición precoz (antes de los primeros 40 días del trasplante) y una tardía (después de los 100 días, llegando a ser incluso tan lejano como 180 días del TCPH)(1)

También entran como factores inherentes al huésped, los pacientes con inmunodeficiencia primaria; principalmente el paciente con enfermedad granulomatosa crónica en quienes se ha

estimado una incidencia a lo largo de la vida de entre un 25% -40% y es de llamar la atención la alta tasa de infecciones por *A. nidulans*, siendo la segunda especie del genero *Aspergillus*, antecedido solamente por *A. fumigatus*. La importancia de esto radica en la agresividad de *A. nidulans*, lo cual vuelve más frecuente el desenlace fatal(23).

Esta enfermedad también se presenta en los pacientes con enfermedad del tejido conectivo y muy importante, los pacientes tratados con inmunosupresores; ya sea por corticoesteroides o por otras terapias inmunosupresoras como anti TNF alfa, anticuerpos anti-linfocitos, análogos de purinas etcétera.(24)

Existen reportes como el de PATH Alliance (Prospective Antifungal Therapy Alliance) en el que estudiaron a 960 pacientes con diagnóstico de aspergilosis probada o probable en 25 centros de E.U.A. y Canadá en donde encontraron que casi un 50% de los pacientes tenía una enfermedad de hemato-oncológica de base, seguidos de los pacientes con trasplante de órgano sólido (29.2%) y como tercer grupo de riesgo a los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (27.9%)(25)

En menor frecuencia han existido reportes de AI que inician en un sitio anatómico distinto al foco pulmonar, generalmente en senos paranasales, tracto gastrointestinal o la piel, ésta última como consecuencia de la inserción de catéteres endovenosos, contacto prolongado con tela adhesiva o quemaduras.(21)

Debido a que la aspergilosis invasiva puede presentar una amplia variedad de manifestaciones clínicas en las que prácticamente cualquier órgano es susceptible a verse afectado, se describirán los cuadros clínicos más frecuentes.

ASPERGILOSIS PULMONAR

La literatura global es consistente en señalar esta manifestación como la más frecuente forma de aspergilosis invasiva y puede ser tan alta como 90% del total de los casos(23). en alguna series se ha reportado que *A. fumigatus* es responsable de cerca de 65% del total de casis de aspergilosis pulmonar(23).

Como se ha mencionado antes, el principal factor de riesgo es la presencia de neutropenia, especialmente con un recuento menor a 500 neutrófilos totales; sin embargo, rara vez se presenta antes de 10-12 días de estar conneutropenia.(1,6,8,11)

Se desconoce el periodo de incubación necesario para desarrollar aspergilosis pulmonar invasiva.(1)

En el paciente con neutropenia las características histopatológicas de esta entidad son la invasión de los vasos sanguíneos, trombo-oclusión micótica y los infartos hemorrágicos.(23)

En la ilustración número 5 se puede apreciar tejido pulmonar infartado debido a la invasión vascular por *Aspergillus* en una muestra macroscópica de pulmón(1)

Ilustración 5Se aprecia la zona de necrosis por angioinvasión en un paciente con API



Estas regiones infartadas se aprecian a menudo como una zona esférica de necrosis, típicamente rodeando el vaso sanguíneo ocluido, rodeado de un halo de isquemia. De cualquier manera existe una pobre respuesta inflamatoria por la ausencia de granulocitos.(23)

En el paciente que no se encuentra cursando con neutropenia, como en el paciente con VIH o el paciente con enfermedad granulomatosa crónica, se describe una distinta presentación de lesión tisular caracterizada por necrosis inflamatoria y granulomas. De cualquier manera es importante en el paciente con EGC, recordar que puede presentar manifestaciones completamente distintas al resto de los pacientes, cursando incluso con formas asintomáticas y con ausencia de fiebre(8,23)

Las manifestaciones clínicas en su mayoría son consistentes con bronconeumonía, fiebre persistente, tos, producción de esputo y disnea. En algunos pacientes es clínicamente indistinguible de la clínica mostrada en los pacientes con embolismo pulmonar. Otras de las manifestaciones son la presencia de derrame pleural, neumotórax o hemoptisis.(1,8,21,26)

ASPERGILOSIS CEREBRAL

La aspergilosis cerebral es una enfermedad que se refiere por primera vez en la literatura en 1955, sin embargo no se publica hasta 1986, en general hasta hace pocos años era una enfermedad de la cual se sabía casi nada como lo demuestra un estudio que analiza desde 1955 hasta 2005, en donde se reportan solamente 90 casos(27).

Esta es una enfermedad que puede ocurrir hasta en un 40% de los pacientes con AI en quienes parece que la fisiopatología se debe a diseminación hematológica de un foco extracraneal, siendo lo más frecuente pulmón, seguido por senos(8).

La aspergilosis en SNC se presenta predominantemente como una lesión única o múltiple a nivel cerebral, cerebelar, de ganglios basales y de tallo cerebral; con signos focales neurológicos o crisis convulsivas(27–29).

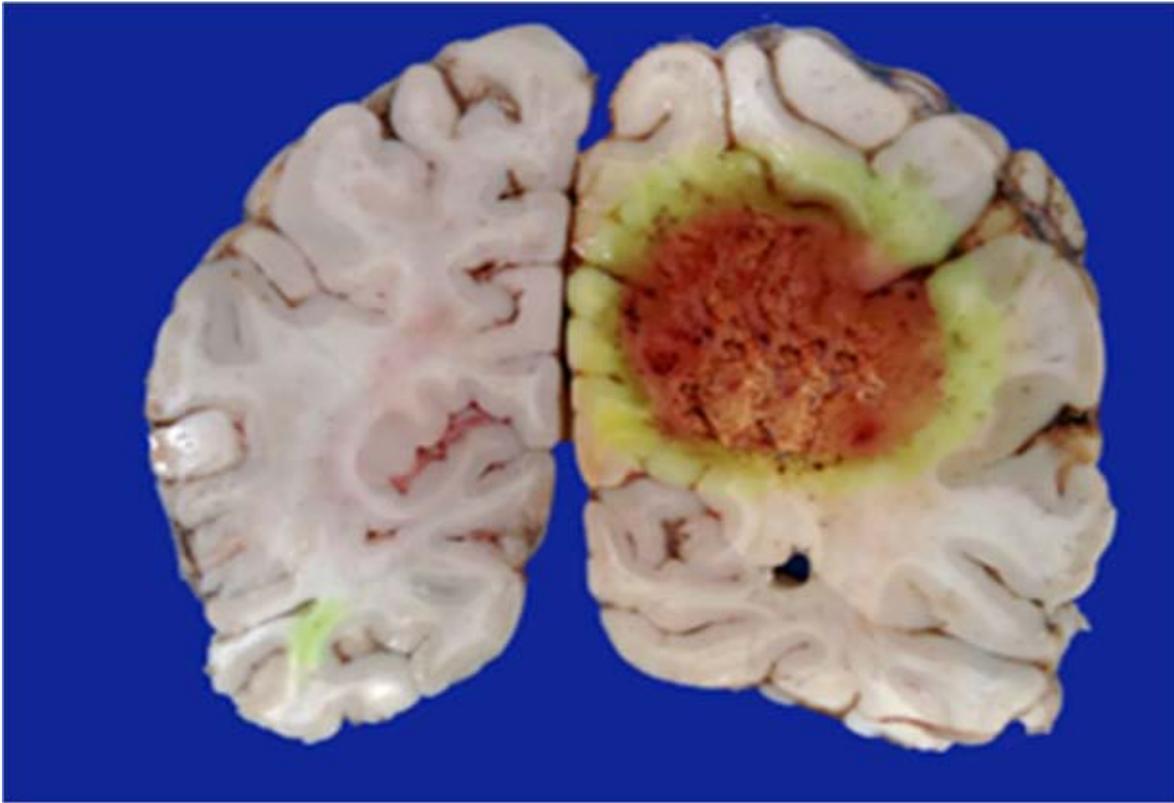
Algunos estudios reportan dentro de las manifestaciones clínicas la presencia de fiebre en 57%, déficit neurológico en 35%, crisis convulsivas en 28%, alteración del estado de alerta en 21% y cefalea hasta 14%(26).

Algunas ocasiones también se han reportado casos de vasculitis, meningitis o meningoencefalitis secundarias a *Aspergillus* en donde las lesiones cerebrales se manifestaban típicamente de lesiones parenquimatosas necrosantes con invasión vascular y hemorragias secundarias. Cuando se presentaba hemorragia, se presentaban como infartos hemorrágicos, hemorragia subaracnoidea o hemorragia intracerebral(27).

El diagnóstico definitivo requiere de la realización de biopsia, sin embargo debido a que existen pacientes con alteraciones hematológicas que posiblemente no permitan el abordaje quirúrgico, es imprescindible del apoyo con estudios de imagen y laboratorio.(8)

En la ilustración 6, cortesía del servicio de patología del Instituto Nacional de Pediatría se muestra una foto macroscópica de tejido cerebral, resultado de la autopsia de un paciente con aspergilosis invasiva a sistema nervioso central y a otros órganos. Llama la atención la extensa zona de angioinvasión

Ilustración 6 Muestra anatomopatológica macroscópico de aspergilosis invasivo en SNC. Cortesía del servicio de patología del INP



ASPERGILOSIS CUTÁNEA

La aspergilosis cutánea puede ser tanto primaria como secundaria. La aspergilosis primaria se refiere a lesiones cutáneas o inoculación traumática, mientras que, la secundaria se refiere a la extensión por contigüidad o diseminación hematológica.

SINUSITIS INVASIVA

A menudo la sinusitis invasiva por *Aspergillus* es infra-diagnosticada debido a una inspección clínica deficiente ya que los pacientes suelen acudir por la presencia de otalgia, otorrea, dolor facial o edema, palidez del septum nasal, epistaxis, dolor oftálmico o de la órbita así como cefalea.(8,20)

Las manifestaciones clínicas de sinusitis por *Aspergillus* son inespecíficas, sin embargo; el hallazgo de una lesión ulcerada que se acompaña de una escara o de una zona de insensibilidad puede orientar a una etiología micótica(1).

En un paciente de riesgo, la presencia de epistaxis o de fiebre inexplicable puede ser suficiente para justificar que se realice una endoscopia de senos paranasales con toma de biopsia en caso de encontrarse una lesión sospechosa.(1)

En algunas series se ha demostrado que el seno maxilar es afectado con mayor frecuencia, seguido de los senos etmoidales, esfenoidales y frontales.(8)

En los pacientes que presentan una infección progresiva, la enfermedad se propaga a los senos contiguos, al paladar, órbita o a cerebro con una mortalidad que puede variar entre un 20% a un 100% a pesar de intervención quirúrgica y terapia antifúngica(1,20).

Los estudios de imagen suelen tener un valor variable, ya que por ejemplo la radiografía simple no es de utilidad ya que no puede distinguir entre las causas de sinusitis. Tanto la TACAR como la RMN a pesar de que no pueden distinguir tampoco entre la etiología, son de gran utilidad para establecer la extensión de la infección y determinar si existe invasión tisular local.(1,20)

DIAGNÓSTICO

CRITERIOS CLÍNICOS

De acuerdo a la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer/Grupo cooperativo de infecciones fúngicas invasivas y al grupo de estudio del Instituto Nacional de alergia y enfermedades infecciosas micótica (EORTC/MSG por sus siglas en inglés) es necesario realizar una definición del cuadro infeccioso basándose en los niveles de posibilidad de demostrar cualquier infección fúngica invasiva (IFI) dentro de las cuales se encuentra aspergilosis. Para esto se catalogan como: “Probada”, “Probable” y “Posible”

Para hacer diagnóstico de IFI **probada** se requiere:

Signos y síntomas compatibles además de:

1. Hallazgos radiográficos compatibles
2. Aislamiento del hongo en muestra histopatológica o crecimiento de un cultivo tomado del sitio estéril.(24,30)

Por otro lado, en cuanto a infección **probable** es necesario que se presenten 3 elementos:

1. Un huésped que tenga los factores de riesgo para presentar la enfermedad
2. Signos y síntomas compatibles con la enfermedad fúngica
3. Evidencia micológica que englobe exámenes microscópicos, cultivos de sitios no estériles o la presencia de métodos indirectos como la detección de antígenos.(24,30)

En el caso de una infección **posible**, incluye al huésped con factores de riesgo, evidencia clínica y/o radiográfica, pero sin la posibilidad de hallazgos micológicos que lo sustenten, es decir sin aislamiento, ni positividad de exámenes directos ni métodos indirectos.(24,30)

CULTIVO

De manera general, las especies patógenas de *Aspergillus* se cultivan fácilmente de a partir de las muestras anatomopatológicas y tardan aproximadamente entre 24-72 horas en crecer cuando son sembradas en diversos medios como el agar desxtrosa Sabouraud, pero es muy importante conocer que los hemocultivos son positivos en muy pocas ocasiones, y cuando esto sucede, la mayoría de las veces refleja más una contaminación que una enfermedad diseminada, por lo que es de suma importancia mantener el contexto del cuadro clínico del paciente.(1)

En general a *A. fumigatus* le toma entre 12-14 horas germinar a 37°C en los medios de cultivo. Antes de germinar las conidias se expanden de 4-8 veces su tamaño original, una vez que

germinan, las hifas pueden crecer de manera logarítmica para lograr una fase de meseta aproximadamente a las 24 horas. Es de llamar la atención la extraordinaria velocidad a la que crecen las hifas teniendo una replicación cada 48 minutos logrando una extensión de hasta 1-2 centímetros por hora.(13)

La mayoría de las especies de *Aspergillus* en sus primeras 48 horas de crecimiento en los medios de cultivo se aprecian como una colonia blanquecina algodonosa para posteriormente presentar una pigmentación que puede ayudar a distinguir las especies, un ejemplo puede ser el color verde grisáceo ahumado y que en ocasiones puede tener un fondo amarillo pálido o lavanda que producen las especies de *A. fumigatus*, mientras que, *A. flavus* presenta colonias color verde olivo o verde lima en tanto que *A. terreus* se caracteriza por colonias color beige a canela; sin embargo, *A. niger* al inicio presentara una colonia blanca que rápidamente se tornará negra con un fondo amarillo.(1,31)

Es importante señalar que a menudo existe más de un género implicado en las infecciones fúngicas invasivas, por lo que es frecuente encontrar aislamientos conjuntos de *Aspergillus* con otro tipo de hongos como *Candida*, *Fusarium*, *Mucorales* entre otros, como lo demuestran algunas series realizadas en autopsias(30).

SEROLOGÍA

El estudio de referencia estándar para realizar el diagnóstico de aspergilosis es el cultivo del hongo cuando es obtenido de muestras histopatológicas, sin embargo, a menudo esto no puede ser realizado por la condición de los pacientes. Por lo tanto es de suma importancia contar con un método indirecto para poder apoyar el diagnóstico temprano de esta enfermedad(32,33).

El galactomanano es un polisacárido de la pared celular que es liberado por las especies de *Aspergillus* durante su crecimiento.(32–34)

Existen distintos tipos de métodos para realizar el estudio, entre ellos y de los primeros fue un ELISA sándwich comercial (Platelia *Aspergillus*; BioRad), el cual fue aprobado por la FDA en 2002, éste detecta el galactomanano utilizando un anticuerpo monoclonal murino (EB-A2) que reacciona con el ligando β -(1-5) galactofuranosil, que constituye una cadena lateral del galactomanano.(32,35)

La prueba (Platelia) inició siendo validada para especímenes en suero solamente, sin embargo; debido a que el galactomanano es un carbohidrato hidrosoluble, este puede ser detectado en otras muestras como orina, LCR, líquido pleural y lavado bronquio alveolar y tiene un límite de detección de aproximadamente 1 ng/mL con una sensibilidad en suero entre 50%-92% y una especificidad entre 94% a 99.6% en pacientes con enfermedades hematológicas de acuerdo a algunos estudios.(32)

El valor predictivo positivo (VPP) en pacientes con AI probada varía entre 85% a 93% así como un valor predictivo negativo (VPN) entre un 95% a 98.7% con falsos positivos que se han reportado en adultos entre un 5.7% y un 14% en muestras séricas de acuerdo a algunos autores(32). Mientras que otros por su parte reportan sensibilidad más baja entre un 71% con especificidad de 89%(36)

Para poder considerar positiva una prueba de antígeno de galactomanano es necesario que se encuentren al menos 2 muestras con un índice (de densidad óptica) de galactomanano mayor o igual a 0.5, el cual es considerado punto de corte de acuerdo a la FDA(34).

En población pediátrica se encontró que las tasas de falsos positivos fueron mayores, siendo en algunos estudios tan altos como 83%, las razones de esta falsa reactividad no están por completo comprendidas, pero se sospecha de reacción cruzada con especies de *Bifidobacterium* y con el uso de β -lactámicos, especialmente piperacilina/tazobactam(32).

Otros meta análisis realizados en pacientes neutropénicos reportaron manteniendo un punto de corte de 0.5 se conseguía una sensibilidad general de 78% con una especificidad de 81%.(37)

Otros estudios realizados en pediatría encontraron que los pacientes con diagnóstico probado o probable de AI tenían una sensibilidad de 91%, una especificidad de 81.7% con tasa de falso positivo de 18.3%, esto último sobre todo en los pacientes que eran menores de 3 años.(34)

La importancia de esta prueba es que puede detectar el antígeno galactomanano con una media de 5-8 días (rango de 1-27 días) antes de que los signos y síntomas clínicos de una AI se vuelvan evidentes.(32)

También se ha notado que la concentración de galactomanano correlaciona con la carga micótica por lo que puede ser utilizado para monitorear la respuesta antimicótica(32).

Como se comentó anteriormente, en sus inicios la prueba de antígeno galactomanano solo era válida en suero, sin embargo, la EORTC/MSG validó el uso de la prueba en el lavado bronquioalveolar (LBA). Se han realizado varios estudios desde entonces en donde se reporta sensibilidad general de 60%—100% y especificidad entre 87.8% a 100% cuando se utiliza un punto de corte mayor o igual a 1.0 mientras que con un punto de corte mayor o igual a 0.5 reportan una sensibilidad de 57.6% y especificidad de 95.6%(38,39)

Finalmente, en un meta análisis por parte de Cochrane group con 5660 pacientes estudiados encuentra una sensibilidad de 82% y especificidad de 81% cuando el punto de corte es de 0.5 mientras que la sensibilidad disminuye a 72% pero la especificidad aumenta a 88% cuando el punto de corte aumenta a 1.0, este patrón se repite cuando aumenta el punto de corte a 1.5 en donde se demuestra una sensibilidad de 61% con una especificidad de 93%(40)

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

El uso de estudios de imagen resulta sumamente útil en el diagnóstico tanto de aspergilosis invasiva como de las otras formas de aspergilosis ya que algunas ocasiones las manifestaciones radiográficas aunadas a los métodos indirectos de detección será lo único que logre hacer el diagnóstico de AI probable.(1,6)

ASPERGILOSIS PULMONAR

La radiografía de tórax es usualmente el estudio de imagen que más se solicita para evaluar los problemas pulmonares, sin embargo, en el caso de aspergilosis pulmonar, tiene una baja sensibilidad (algunos autores reportan sensibilidades tan bajas como 29.6%) y especificidad ya que hasta en 50% de los casos de AI pulmonar la radiografía puede ser normal mientras que la TAC de alta resolución son el estudio de imagen de elección por su mayor sensibilidad y especificidad

además de que ayudan a disminuir los tiempos del diagnóstico entre 2-7 días respecto a la radiografía de tórax.(2,41,42)

Las manifestaciones clínicas serán muy variadas dependiendo del estado inmunológico, es decir, un paciente con neutropenia puede no presentar alteraciones radiográficas en un proceso neumónico a pesar de manifestarlas clínicamente, mientras que, los procesos fúngicos pueden ser vistos con mayor frecuencia en los estudios de imagen, mostrando incluso zonas de infarto sin que se presente correlación clínica a la respuesta inflamatoria.(41)

Por lo tanto, partiendo de la premisa que las manifestaciones clínicas y las radiográficas dependen del estado de inmunosupresión, también es necesario diferenciar tanto las formas clínicas como las etapas evolutivas de la enfermedad por temporalidad.

RADIOLOGÍA TEMPRANA DE LA ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA (API)

Por mucho las lesiones iniciales más comúnmente encontradas en la TAC pulmonar en la aspergilosis pulmonar angioinvasiva es el hallazgo un macro nódulo o masa (≥ 1 cm en diámetro), el cual se encuentra cercano al 90% de los pacientes con AIP(2).

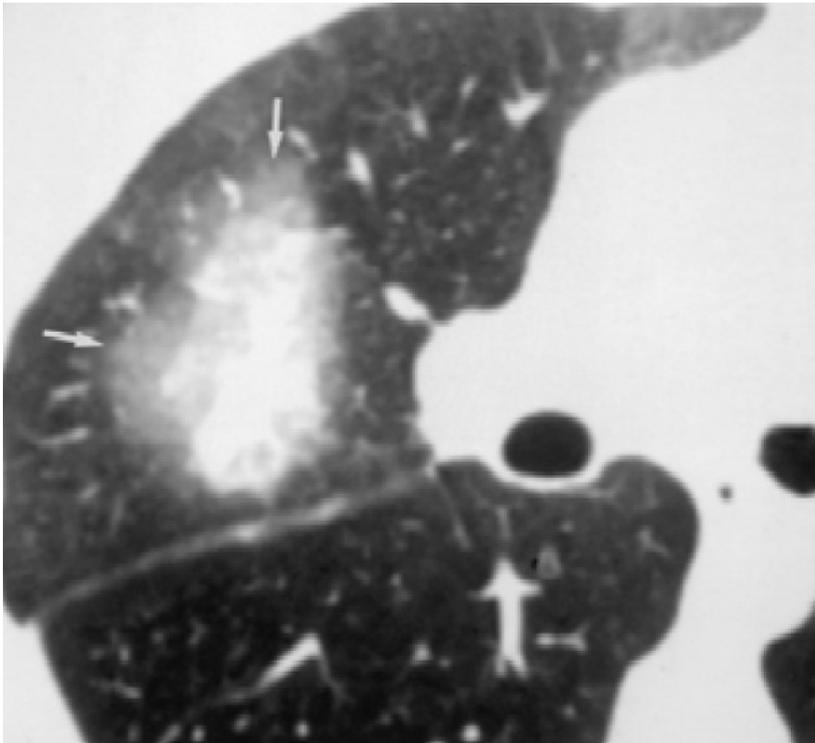
La presencia de estos nódulos con un halo periférico en vidrio despulido, con forma de cuña o formas geométricas, lo que usualmente representa hemorragia peri nodular y zonas de infartos, este halo ha sido posible identificarlo en cerca del 60% de los pacientes; sin embargo, es meritorio recordar que este signo es un signo transitorio y acorde con reportes de grandes series, éste puede aparecer en las etapas iniciales pero solo fue detectable en 22% de los pacientes a los 10 días de que inicialmente lo presentaban(1,2,43).

Se ha encontrado a la vez una relación entre la detección del signo del halo con una mejor respuesta al tratamiento (52% vs 29%; $P < 0.001$) así como una mayor supervivencia a 84 días (71% vs 53%; $P < 0.01$) respecto a los pacientes que no presentaban el signo del halo o presentaban otras manifestaciones radiológicas.(44)

Otros hallazgos incluyeron consolidación (30%), nódulos con imágenes compatibles con infarto (27%), lesiones cavitarias (20%) y el signo del aire creciente (10%)(44)

En la ilustración 7 se muestra uno de los signos radiográficos tempranos de los pacientes con aspergilosis invasiva a pulmón. Se muestra en una TACAR el signo del halo, en un paciente a las 2 semanas de haber sido sometido a TCPH(45)

Ilustración 7 Signo del halo en una TACAR de un paciente con aspergilosis invasiva pulmonar.



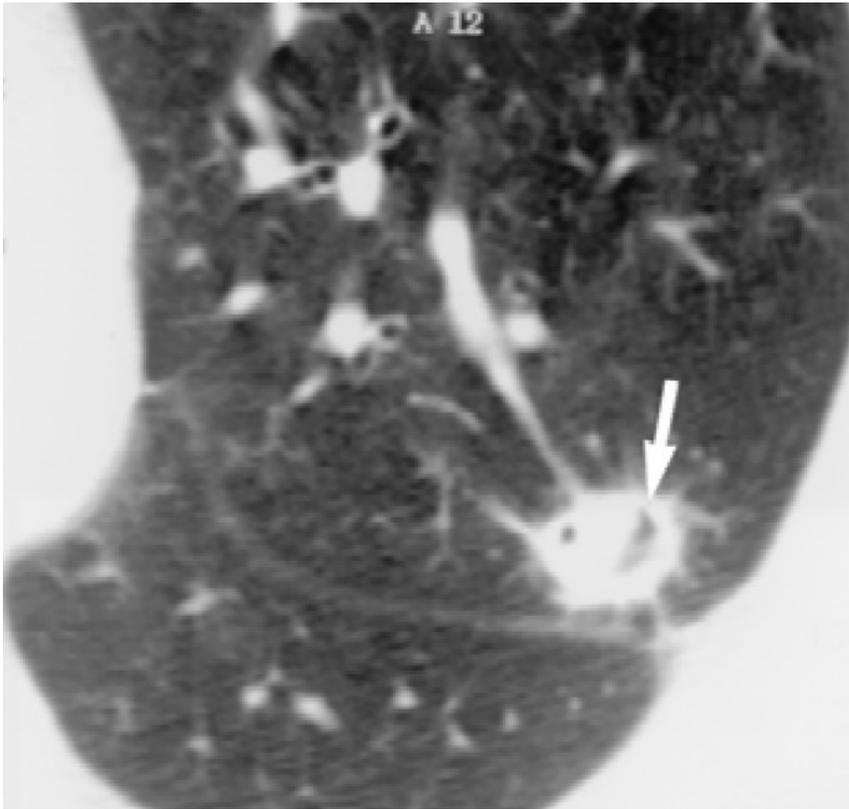
RADIOLOGÍA TARDÍA DE LA API

El signo del aire creciente es un tipo específico de lesión cavitaria con un bolsillo de gas de forma semilunar que envuelve a un macro nódulo. La aparición de este signo generalmente coincide con la recuperación de la función de los neutrófilos, por lo tanto solamente se encuentra en cerca del 10% de los pacientes.(2)

Algunos estudios han demostrado en pacientes con AIP que en el seguimiento imagenológico entre en cuarto al décimo día (cuando el signo del halo disminuye) la frecuencia de encontrar el signo del aire creciente aumenta discretamente.(2)

En la ilustración número 7 se ejemplifica en una TACAR, la aparición del signo de la media luna, o signo del aire creciente en un paciente con aspergilosis invasiva a las 3.5 semanas posteriores al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.(45)

Ilustración 8 Signo del aire creciente o signo de media luna en una TACAR de un paciente con aspergilosis invasiva a las 3.5 semanas posteriores al TCPH



ASPERGILOSIS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El involucro del SNC a menudo ocurre de manera secundaria a una infección de los senos paranasales o como resultado de diseminación hematológica, el problema es que, la AI cerebral no se cuenta con un patrón imagenológico específico y por lo tanto se convierte en un reto diagnóstico ya que el tejido intrasinusal o el ensanchamiento mucoso puede ser muy discreto y no obvio así como la erosión ósea(46,47).

Las lesiones intracraneales por aspergilosis dependerán en parte del estado inmunológico del paciente y pueden manifestarse como lesiones focales con o sin hemorragia, lesiones con reforzamiento sólido parecido a tumor (aspergiloma), lesiones con reforzamiento en anillo o infartos(47).

Dependiendo del tipo de lesión que se sospeche se podrá encontrar mejor rendimiento diagnóstico entre la TAC y la RM, es decir para evaluar las lesiones intracraneales y orbitarias, la RM es superior a la TAC, pero para poder evaluar cambios a nivel óseo, la TAC suele ser el método de elección.(47)

Seguido a la infiltración vascular por el hongo, se produce necrosis isquémica lo cual resulta en lesiones que no refuerzan en los estudios contrastados y son mejor evaluados en RM con gadolinio, lo que a su vez es la base para posteriormente buscar estas zonas necróticas en una RM con medición de perfusión.(47)

Entonces es mandatorio acorde a algunos autores que se realice RM en T1 y T2 desde la base del cerebro pasando por los senos paranasales, orbitas y cualquier otra estructura que pudiera verse involucrada.

TRATAMIENTO

Como se ha mencionado previamente, el tratamiento de esta patología es fundamental ya que una IFI por mohos del género *Aspergillus* que no son tratadas presentan una mortalidad cercana al 100%.(1,3,6,24) Por lo tanto es de suma importancia hablar sobre los antifúngicos que tenemos disponibles para tratar las IFI.

LOS POLIENOS

El primer antifúngico que fue fabricado y aprobado para el uso en seres humanos fue la Anfotericina B (AMB) en 1958, la cual, pertenece a al grupo de los antibióticos macrólidos poliénicos naturales, ya que es son productos naturales del *Streptomyces nodosus*, un actinomiceto del suelo que fue encontrado en el valle del Rio Orinoco en Venezuela y está formada por 7 enlaces dobles conjugados, un éster interno y un grupo carboxilo libre además de una cadena lateral de glucósidos con un grupo amino primario. No se absorbe por vía oral(2,48,49)

ANFOTERICINA B DEOXYCOLATO (AMBD) Y SUS FORMAS LIPÍDICAS.

La AMBD debe su nombre a que, para ser empleada de forma endovenosa, la AMB fue solubilizada con deoxycolato como suspensión micelar(49).

Durante muchos años la AMBD fue la única presentación de este fármaco, sin embargo en la década de 1990s se introducen formulaciones basadas en lípidos para la Anfotericina B, manteniendo el potente y amplio espectro, pero con menor toxicidad renal, dentro de estas formulaciones se encuentran la Anfotericina B complejo lipídico (ABLC), Anfotericina B liposomal (LAMB) y Anfotericina B de dispersión coloidal (ABCD), ésta última actualmente ya no es manufacturada por lo que en la actualidad son tres las presentaciones disponibles.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ejerce su actividad ejerciendo interacciones hidrofóbicas con la membrana del ergosterol, subsecuentemente genera una disrupción de la función de la membrana celular al formar canales iónicos por los cuales se permite la salida de potasio con la subsecuente despolarización de la membrana llevando así a la muerte celular, es decir, se ejerce una acción fungicida(48,49).

Un segundo mecanismo de acción de la AMB es la generación de un daño oxidativo celular mediante una cascada de reacciones oxidativas ligadas a la lipoperoxidación de la membrana celular.

Adicionalmente la Anfotericina B tiene un efecto inmunomodulador sobre los linfocitos y fagocitos que son relacionados con eventos dependientes de los procesos oxidativos.(2)

ESPECTRO ANTIFÚNGICO Y POSIBILIDAD DE RESISTENCIA

Dentro de su espectro de actividad se encuentra la mayoría de los hongos, incluyendo *Criptococo spp*, y la mayoría de *Candida spp*, con la excepción de *Candida lusitaniae* quien muestra generalmente MIC más altas. La AMB es activa frente a *Aspergillus spp*, con la excepción de

Aspergillus terreus el cual a menudo presenta resistencia tanto in vitro como in vivo y en los pacientes.(2,48,49)

Adicionalmente la AMBD es activa contra los hongos dimórficos, en los que se incluye a *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides spp.*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*. También presenta actividad contra otros organismos del grupo de los Mucorales, sin embargo; tanto *Scedosporium spp.*, como *Fusarium spp.*, suelen presentar MICs más altas.

La resistencia adquirida a los polienos es extremadamente rara a pesar de las múltiples décadas de su uso y se ha relacionado con mayor o menor medida a mutaciones en la síntesis de ergosterol, ya sea de manera cuantitativa como cualitativa aunque también se ha relacionado a cambios fenotípicos como un incremento en la actividad de catalasas que dejan menor susceptibilidad al daño oxidativo.(2,48)

Dentro de la familia de *Aspergillus* llama la atención que algunas especies como *A. versicolor*, *A. flavus* y otras especies menos frecuentes parecen presentar susceptibilidad variable o resistencia a AMB y algunos comparten estas características con otros grupos farmacológicos como puede ser *A. lentulus* que presenta resistencia tanto a AMB como a azoles y susceptibilidad variable a equinocandinas(50,51)

FARMACOLOGÍA

Debido a su solubilidad limitada y a la pobre biodisponibilidad cuando es administrada vía oral, todas las formas de AMB son administradas vía parenteral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de una infusión de 1 mg/kg y éstas llegan a ser de entre 2-4 microgramos/ml.(2,3,48)

Debido a que presentan una vida media (agregar símbolo de beta) de entre 24-48 hr y una vida media terminal alrededor de los 15 días, todas las formulaciones son administradas cada 24 horas.(2,3,48)

Después de haber sido administrado por vía IV, la AMBD se une fuertemente a proteínas antes de distribuirse a tejidos predominantemente reticuloendoteliales (hígado, bazo, pulmón, medula ósea) y renales. Se han estudiado los niveles del fármaco en LCR encontrado concentraciones casi indetectables, a pesar de esto debido a su fuerte unión a proteínas se asume que la AMB se acumula en el parénquima cerebral, en donde se han encontrado concentraciones mayores dejando en entredicho la correlación entre los niveles de fármaco detectados en LCR versus la actividad de la AMB; sobre todo, porque clínicamente permanece aún como el fármaco de elección en algunas patologías como meningitis criptocócica.(2,48,49)

Sin embargo las propiedades farmacocinéticas varían entre las formulaciones de AMB, por ejemplo se ha descrito que la Anfotericina B liposomal tiene mayor penetración a SNC alcanzando entre 4-7 veces mayor concentración en el parénquima cerebral comparado con las otras formulaciones.(48)

Algunos estudios animales han demostrado que tanto la Anfotericina B complejo lipídico como Anfotericina B liposomal son menos potentes que la Anfotericina B deoxycolato basados en la dosis ponderal (mg/kg); por lo que se requiere hasta 4-5 veces mayor concentración de las

formulas lipídicas (LAMB y ABLC) para adquirir una eficacia similar a la formulación con deoxicolato.(2,48,49)

En cuanto a metabolismo y excreción del fármaco, se sabe que la AMB no se metaboliza a nivel hepático, por lo que se excreta sin cambios a nivel renal en un 21% y en heces cerca de un 43%(2,48)

La dosis establecida para la AMBD es de 1 mg/kg/día mientras que para la ABLC es de 5 mg/kg/día y para la LAMB es de 3-5 mg/kg/día siendo utilizada con mayor frecuencia a dosis de 5 mg/kg/día(3,28,29,48,49,52,53)

EFFECTOS ADVERSOS

La Anfotericina B ha permanecido como una parte fundamental en el tratamiento de las IFI, sin embargo, a menudo se asociaba con la limitante en su uso debido a la toxicidad o efectos adversos.

La responsabilidad de la mayoría de las reacciones adversas/tóxicas de la AMB recae en que no solo se une al ergosterol micótico sino que, aunque con menor afinidad también se une al colesterol de los mamíferos.(2)

De entre los que los más frecuentemente reportados se encuentran:

Reacciones durante la infusión, las cuales se describieron como fiebre, espasmos, calosfrío, mialgia, artralgia, náusea, vómito y cefalea.(2)

Toxicidad renal marcada por azoemia, acidosis tubular y alteración electrolítica, especialmente con elevación del potasio sérico debido a una inhibición de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa(2) pero también se ha demostrado que es dosis-dependiente y que incrementa con la dosis total acumulativa; paradójicamente se ha encontrado que la nefrotoxicidad es significativamente menor en los pacientes neonatos.(48)

Toxicidad hepática, reflejada con aumento de los niveles de bilirrubina, aumento de ALP y aumento en las transaminasas y en general es leve.(48,54)

En un estudio prospectivo por Walsh et al, en 1999 se demostró en pacientes que recibían AMBD de 0.3 a 1.2 mg/kg/día de manera empírica que hasta un 34% de los pacientes presentaba incremento en la creatinina sérica y un 73% de los pacientes presentaron reacciones durante la infusión.(2)

Otras reacciones adversas menos frecuentes pero que han sido reportadas son hipotensión, hipertensión, alteraciones vestibulares, broncoespasmo, anafilaxis, apneas y convulsiones.

Como consecuencia del desequilibrio hidroelectrolítico también se han descrito arritmias cardíacas, sobre todo cuando se relaciona con una administración menor a 60 minutos, especialmente en pacientes con hiperkalemia o en insuficiencia renal.(2,48)

A diferencia de las AMB, las formulaciones con lípidos (LAMB y ABLC) tienen como principal fortaleza la habilidad de disminuir la toxicidad, sobre todo la de disminuir la unión a las células tubulares renales; reduciendo con esto entre 10-20 veces la probabilidad de causar toxicidad renal.(48)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a que la AMB no se metaboliza a nivel hepático por las enzimas del citocromo P450, éste fármaco cuenta con muy pocas interacciones medicamentosas; de entre esas se cuenta con los fármacos que sean nefrotóxicos o que puedan causar alteraciones hidroelectrolíticas, un ejemplo son los inmunosupresores como tacrolimus, sirolimus o ciclosporina en quienes se puede aumentar el daño renal y las alteraciones hidroelectrolíticas.(48)

FLUCITOCINA

Para 1973 se introduce la Flucitocina, (5-FCT) un análogo de la pirimidina, la cual es importada por la citocin-permeasa del hongo y es transformada en fluoruracilo por la citocin deaminasa. El fluoruracil impide la síntesis de ácidos nucleicos y de esta manera interviene en la síntesis proteica de igual manera.(48)

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Y RESISTENCIA

Presenta actividad contra *Candida spp* y *Criptococo spp*, pero no contra mohos, sin embargo; su uso se ha limitado debido a la emergencia de resistencia, sobre todo cuando se utiliza como monoterapia; los niveles de resistencia para *Candida albicans* suelen reportarse alrededor del 10%. La resistencia durante el tratamiento se ha reportado principalmente a mutaciones en las enzimas que convierten la flucitocina en sus metabolitos tóxicos; el 5-fluoracil y 5-fluorouridina(48)

FARMACOLOGÍA

Presenta alta biodisponibilidad, de entre un 80%-90% y la única vía disponible al menos en USA son cápsulas vía oral. Debido a que presenta una vía media muy corta es necesario administrarlo cada 6 horas alcanzando altos niveles del fármaco en todo el organismo, llama la atención los altos niveles alcanzados en SNC, así como en humor vítreo.(48)

En general, este fármaco es pobremente metabolizado y se excreta sin cambios a nivel de urinario por lo que suele ser una buena opción terapéutica cuando se trata de infecciones a nivel renal. Sin embargo; es necesario ajustar la dosis en un paciente que presenta una tasa de filtración glomerular menor de 50.(48)

INDICACIONES CLÍNICAS

Principalmente continúa siendo uno de los fármacos de primera línea para meningitis por criptococo, pero debe de ser utilizada siempre en conjunto con AMB. Otra de las indicaciones como se comentó previamente son las infecciones fúngicas a nivel renal, pero nunca se debe utilizar como monoterapia.(48)

TOXICIDAD

La flucitocina se ha asociado a dos toxicidades principales: Médula ósea y hepatotoxicidad. La mielotoxicidad suele ser limitante y a menudo lleva a la disminución de la dosis o a la suspensión del fármaco y se ha manifestado como pancitopenia o afección a cualquiera de las líneas celulares por separado.(48)

Además, por su mecanismo de acción a nivel de síntesis de ácidos nucleicos se ha encontrado en modelos animales su potencial efecto teratogénico; por tal motivo, se contraindica su uso en mujeres embarazadas.(48)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Al igual que la AMB, la flucitocina tampoco es metabolizada por el CYP450 por lo que cuenta con pocas interacciones medicamentosas, pero debido a su excreción renal; puede, por lo tanto, interactuar con fármacos que compartan la nefrotoxicidad.

AZOLES

La década de 1990 marcó una etapa importante ya que es hasta entonces cuando se aprueba una nueva familia de antifúngicos, los azoles, los cuales se dividen en imidazoles (clotrimazol, miconazol, ketoconazol) y triazoles; que a su vez subdivididos en generaciones. Éstos último son llamados así debido al número de átomos de nitrógeno en el anillo azol(2,48,49).

La mayoría de imidazoles se encuentran únicamente disponibles como agentes de uso tópico y ninguno de ellos es utilizado en el tratamiento de la aspergilosis.(2)

La primera generación de triazoles, dentro de los cuales se encuentran el fluconazol e itraconazol fue liberada para uso en humanos en la década de los 1990s. Éstos fueron de suma importancia por ser los primeros antifúngicos que podían ser administrados por vía oral y mostraban buena actividad contra las levaduras y micosis endémicas como histoplasmosis, pero con menor efecto contra hongos filamentosos que la AMB. Sin embargo; de estos dos, solamente itraconazol presenta actividad contra *Aspergillus spp.*(2,48)

Es para la década de los 2000's cuando hacen aparición en escena de los azoles de segunda generación, en los que se incluyen a Voriconazol (2002), Posaconazol (2006) e Isavuconazol (2015), los cuales muestran como mayor ventaja un espectro extendido en la actividad contra los hongos filamentosos mientras que conservan su actividad contra *Candida*spp. y pueden ser administrados por vía oral.(48)

MECANISMO DE ACCIÓN

Los azoles actúan impidiendo la síntesis de ergosterol al interactuar a nivel de la enzima C14- α lanosterol desmetilasa, la cual es producida por el *gen ERG 11* en las levaduras y por el *CYP51* en los hongos filamentosos. Al dañar este camino metabólico, la integridad de la membrana celular se ve interrumpida por la acumulación de precursores de esterol y la reducción de ergosterol.(2,48,51)

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Y RESISTENCIA

FLUCONAZOL.

El fluconazol es activo contra *Candida spp.* incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* y *C. dublinensis*; sin embargo, tanto *C. glabrata*, *C. guilliermondi* y *C. rugosa* presentan MICs más altas. *C. krusei* presenta resistencia intrínseca a fluconazol.

El fluconazol es útil contra *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *C. immitis* e *Histoplasma capsulatum*, pero no presenta actividad contra *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* o los Mucorales.

ITRACONAZOL

Fue la primera opción terapéutica contra *Aspergillus spp.* después de la AMB, en un inicio solo se tenía disponible en modo de capsulas para ser administrado vía oral, posteriormente se desarrolló una formulación para uso IV(2), la cual no se encuentra comúnmente en México. (48)

El espectro de actividad incluye a *Candida spp.* (con alta tasa de resistencia por parte de *C. glabrata* y *C. kruzei*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, hongos dimórficos y los agentes de la dermatomicosis. A nivel *in vitro* se ha demostrado pobre actividad contra zygomicetos(48)

VORICONAZOL

Éste fármaco, el primero de los triazoles de segunda generación en ser autorizado para el tratamiento de las IFI, surgió en 2002 y presenta actividad contra *Candida spp.* de una manera similar a la que presentan los triazoles de primera generación, sin embargo, también presenta actividad contra los tipos de *Candida* que presentan MICs mayores contra fluconazol o itraconazol.(48)

También presenta actividad contra *Cryptococcus spp.* así como contra hongos dimórficos (*B. dermatitidis*, *C. immitis* y *H. capsulatum*); sin embargo, es la potente actividad contra *Aspergillus spp.* especialmente contra las especies como *A. terreus* que son resistentes a Anfotericina B lo que le otorga una de sus mejores prestaciones.(48)

Dentro del espectro de actividad del voriconazol también se encuentran *Fusarium spp.* y *Sedosporium spp.*; de cualquier manera, la actividad contra los Mucorales es mínima.(48)

Actualmente voriconazol es uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento de aspergilosis en cualquiera de sus presentaciones clínicas.

POSACONAZOL

El posaconazol, autorizado para su uso en humanos en 2006, es activo contra la mayoría de las especies de *Candida spp.* Incluyendo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. lusitaniae* con MICs más altas para *C. kruzei*, *C. glabrata* y *C. guillermondi*.

Al igual que voriconazol, el posaconazol presenta actividad anti-criptococócica y contra micosis endémicas. Presenta también una potente actividad contra *Aspergillus spp.* Incluyendo *A.fumigatus*, *A. Terreus* y *A. niger*; pero, a diferencia de voriconazol, posaconazol presenta actividad contra varios de los Mucorales.(48)

ISAVUCONAZOL

El último de los triazoles de segunda línea, aprobado en 2015, presenta una actividad amplia contra la mayoría de especies de *Candida spp.* Incluyendo a *C. glabrata* y *C. kruzei*. Presenta al igual que sus antecesores una potente actividad contra *C. neoformans* y hongos dimórficos.

La actividad contra *Aspergillus spp.* es muy amplia e incluye *A. fumigatus*, *A. terreus* y *A. flavus* con MICs muy parecidas a voriconazol y discretamente mayores para posaconazol. Posteriormente se ha demostrado acción del isavuconazol contra *Psedosporium spp.* y organismos del grupo de los Mucorales.

RESISTENCIA

El término resistencia incluye tanto a la resistencia intrínseca como a la resistencia y extrínseca o adquirida. La resistencia adquirida para los azoles ha ido en aumento en los últimos años, especialmente cuando se trata de *C. glabrata* en la que se ha visto un aumento en la resistencia de un 9% a un 14%(48).

La resistencia cruzada entre los azoles es frecuente, especialmente cuando se trata de resistencia a fluconazol, la cual genera resistencia a voriconazol(48).

La resistencia de *Aspergillus spp.* a los azoles parece que ha aumentado de igual manera, llegando a niveles preocupantes, por ejemplo, en Europa se ha presentado reportes de resistencia de hasta un 20% pero ésta información varía de región a región(48).

Algunos datos sugieren que las tasas de resistencia más altas se han relacionado con el uso de antifúngicos en la agricultura(48).

La manera en la que *Aspergillus spp.* hace resistencia a los azoles se basa en una mutación en el sitio de acción de éstos, es decir, en la lanosterol 14 α -desmetilasa, específicamente nos lleva a dos genes el *CYP51A* y *CYP51B* los cuales en *A. fumigatus* ha llevado a los expertos a identificar que son los responsables de la resistencia in vitro en donde mutaciones puntuales causan cambios estructurales en el sitio activo de la desmetilasa; por ejemplo, la mutación L98H (conocida como tándem de repetición) en el *CYP51A* genera una sobre expresión de la enzima, incrementando en ocho veces la habilidad para ejercer su función, lo que lleva a la resistencia a los azoles(51). Un segundo mecanismo de mutación se ha demostrado y éste se basa en la sobreproducción de bombas de eflujo, lo que hace que los niveles intracelulares sean sub óptimos(48).

FARMACOLOGÍA

FLUCONAZOL

El fluconazol presenta una alta biodisponibilidad, cercana al 90% y su absorción no se ve afectada por la acidez gástrica o por los alimentos.(48)

Actualmente existen dos formulaciones orales, en tabletas o en polvo para suspensión, así como una solución para uso endovenoso y debido a una vida media alta, se utiliza en dosis cada 24 horas.

Las concentraciones terapéuticas son alcanzadas en SNC y compartimientos oculares, además presenta unas concentraciones urinarias altas debido a una excreción predominantemente renal, en donde se ha encontrado hasta un 66%-76% de excreción del fármaco sin cambios en orina, por lo que este fármaco debe de ser ajustado en pacientes con insuficiencia renal; mientras que, al ser un fármaco que no se metaboliza predominantemente en hígado, éste no debe de ser ajustado en pacientes con insuficiencia hepática.(48)(48)La dosis recomendada en pediatría es una dosis de carga de 12 mg/kg seguido a las 24 horas por la dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/día.(3,26,28,29,52,53)

ITRACONAZOL

El itraconazol es un compuesto altamente lipofílico que se absorbe mejor con un pH gástrico bajo y con lípidos en la dieta, puesto que de lo contrario su absorción puede ser de irregular, con niveles entre 55% hasta ser prácticamente nula en ayunas; sobre todo, en los pacientes granulocitopénicos con cáncer y en los pacientes con hipoclorhidria o que son manejados con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores de histamina-2. La absorción mejora cuando se toma con alimentos o con bebidas gaseosas ácidas, llegando a ser hasta de 80%.(48,49)

El itraconazol presenta una unión a proteínas cercana al 100%, se metaboliza primordialmente a nivel hepático y es excretado tanto en bilis como en orina, pero el metabolito urinario no presenta

actividad antifúngica por lo que no se recomienda para infecciones urinarias. A diferencia de fluconazol o voriconazol, el itraconazol presenta unos niveles casi indetectables de fármaco a nivel de SNC u oftálmicos.(48,49)

La dosis recomendada en pediatría es de 2.5mg/kg cada 12 horas, con lo que se pretende que las concentraciones séricas sean las equivalentes a la dosis de 200 mg en el adulto.(26,28,29,48,52,53,55)

VORICONAZOL

El voriconazol se ha formulado como tabletas orales, suspensión oral y solución endovenosa, la biodisponibilidad de las formulaciones orales es mayor al 90%, su absorción no se ve modificada por la acidez gástrica.(26,48)

Debido a la vida media de aproximadamente 6 horas, el voriconazol tiene que ser dosificado dos veces por día.(48)

El voriconazol es metabolizado extensamente por enzimas del CYP450, por lo tanto, pacientes que tengan polimorfismos de la enzima primaria CYP2C19 pueden presentarse como metabolizadores rápidos, lo que puede llevar a una falla terapéutica al no mantener adecuados niveles del fármaco, o bien, a ser un metabolizador lento; lo cual, puede llevarlos a presentar riesgo de toxicidad medicamentosa.(48)

Algunos estudios clínicos han demostrado que los niveles terapéuticos entre 1-2 µg/mL son los necesarios para garantizar el éxito terapéutico, sin embargo niveles que excedan los 6 µg/mL se han relacionado con efectos adversos como hepatitis o delirio.(48)

Debido a lo anteriormente expresado, es necesario medir los niveles del fármaco durante la fase intensiva del tratamiento.(48)

El voriconazol se une a proteínas en un 58% y al igual que el fluconazol los niveles en SNC son superiores en 50% comparado con los niveles séricos, lo que permite tratar infecciones a estos niveles. A nivel urinario el voriconazol no es una buena herramienta terapéutica debido a que se excreta mínimamente en forma activa, sin embargo, cuando se utiliza la forma endovenosa se tendrá que tener cuidado ya que uno de los compuestos es ciclodextrina, la cual se acumula a nivel renal, lo cual, lleva a toxicidad farmacológica por lo que se deberá de realizar ajuste cuando la tasa de filtrado glomerular se menor a 50.(48)

En cuanto a la dosificación sugerida en pediatría esta se recomienda que en los pacientes mayores de 12 años o 50 kg sea la dosis establecida para adulto, la cual es de 6mg/kg cada 12 horas como dosis de carga mientras que una dosis de 4 mg/kg cada 12 horas como dosis de mantenimiento; pero, en los pacientes más pequeños se recomienda una dosis de carga de 9 mg/kg cada 12 horas seguido de una dosis de mantenimiento de 8 mg/kg cada 12 horas.(3,26,28,29,48,52,53,55)

POSACONAZOL

El posaconazol actualmente se encuentra tanto en formulaciones orales en forma de tabletas de liberación prolongada, así como, en suspensión oral y en una formulación de solución endovenosa.(48)

La absorción y la biodisponibilidad de las formulaciones orales varían entre sí, la solución oral se comporta parecido al itraconazol, dependiendo de la acidez gástrica y de los alimentos, mejorando sustancialmente con la ingesta de alimentos ricos en grasa y siendo disminuida drásticamente con uso de inhibidor de bomba de protones o bloqueadores H₂. Otra característica es que a pesar de contar con una vida media prolongada (mayor a 24 horas), la solución oral presenta una absorción saturable, por lo que es necesario administrarse múltiples dosis al día.(48)

La formulación más nueva de las tabletas, que presentan una matriz de polímero dependiente de pH que provee una liberación prolongada que evita la saturación en la absorción por lo que son administradas cada 24 horas y no son modificadas por el estado de acidez gástrica ni la ingesta de alimentos.(48)

Al igual que el voriconazol se recomienda la monitorización de los niveles séricos, especialmente cuando se está utilizando la solución oral, ya que se ha demostrado que los mejores resultados se obtienen cuando se mantienen niveles estables del fármaco entre 1.25 µg/mL; mientras que, cuando los niveles son inferiores a 0.5 µg/mL presentan las menores tasas de éxito.(48)

El posaconazol se une ampliamente a proteínas, cerca del 98%. Estudios han demostrado que el posaconazol presenta pobre penetración a SNC y compartimientos oculares por lo que no se recomienda para uso en neuroinfecciones ni endoftalmitis fúngicas.(48)

Debido a que es metabolizado por la uridin-difosfato (UDP)- glucuronidación a nivel hepático y es excretado por la vía biliar y heces, no es necesario realizar ajustes en pacientes con insuficiencia renal cuando es administrado por vía oral; sin embargo en su formulación endovenosa, de manera similar al voriconazol al estar conformado con ciclodextrina, ésta se puede acumular a nivel renal generando toxicidad y debe de ser ajustado en pacientes en cuya tasa de filtrado glomerular sea menor de 50(48)

La FDA aprobó el uso de posaconazol en ambas presentaciones orales para pacientes mayores de 13 años y las formulaciones endovenosas para personas mayores de 18 años, pero aún no se ha definido por completo la posología en pediatría, sin embargo, cuando se usa la suspensión la dosis es de 200 mg cada 12 horas mientras que para las tabletas son 300 mg cada 12 horas por dos dosis como carga y posteriormente continuar con 300 mg cada 24 horas(26,28,29,48,52,53,55)

ISAVUCONAZOL

La pro-droga del isavuconazol, el isavuconazonio, se encuentra disponible tanto en cápsulas orales como en solución endovenosa; la cual, en contraste con voriconazol o posaconazol no cuenta como vehículo el sulfobutylether β-ciclodextrina que puede acumularse en personas con insuficiencia renal.(48)

La vida media del isavuconazol es muy larga, aproximadamente mayor de 75 horas por lo que la dosificación es diaria, seguida de una dosis de carga inicial de 2 días.(48)

La formulación oral presenta alta biodisponibilidad y la absorción no se ve afectada por la ingesta de alimentos ni por la acidez gástrica. Por lo tanto, los estudios de farmacocinética del isavuconazol han demostrado que, debido a su metabolismo relativamente consistente y su biodisponibilidad, no es necesario monitorear los niveles séricos del fármaco.(48)

El isavuconazol se une en casi un 100% a proteínas, aunque no se han realizado muchos estudios al respecto de su distribución, se presume que los niveles a nivel de SNC y oftálmicos sean bajos. También debido a que es un fármaco que se metaboliza por vía hepática y es excretado en bilis y heces de manera prioritaria y no por vía urinaria (al menos no en forma activa), no se recomienda como medida terapéutica en infecciones urinarias.(48)

La presentación endovenosa contiene 372 mg de isavuconazonio que representa 200 mg de isavuconazol, mientras que, las presentaciones en tabletas tienen 186 mg de sulfato de isavuconazonio que se convertirá en 100 mg de isavuconazol(53,56)

Los esquemas aprobados por la FDA inician con la administración de 200 mg cada 8 horas por 2 días como dosis de carga y posteriormente se administran 200 mg cada 24 horas. No se cuenta con información sobre dosificación en pediatría.(26,48,52,53,56)

TOXICIDAD

En general los triazoles son bien tolerados, como clase farmacológica los efectos secundarios más frecuentes incluyen: rash, cefalea y malestar gastrointestinal.(48)

La hepatotoxicidad, reflejada por elevación de las enzimas hepáticas y en menor medida insuficiencia hepática son las manifestaciones severas más frecuentes en donde es el voriconazol el que posee el mayor riesgo de presentarlo con un 31% mientras que itraconazol, posaconazol e isavuconazol tienen menor riesgo que varía entre 10%-20%.(48)

El voriconazol presenta unos efectos secundarios únicos dentro de los cuales se incluyen fotosensibilidad, alteraciones visuales reversibles (fotopsia) y toxicidad ósea asociada a flúor.(48)

Con la excepción del isavuconazol, como clase, los azoles pueden presentar prolongación del segmento QT y presentarse como arritmias, especialmente en el contexto de interacciones con otros fármacos; en contraste, el isavuconazol se ha asociado con acortamiento del QT y está contraindicado en pacientes con síndrome de QT corto familiar.(48)

Todos los azoles están contraindicados en el embarazo debido a que se han establecido teratogenicidad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

De los fármacos antifúngicos, los triazoles son los que mayores interacciones medicamentosas presentan, esto debido a que pueden ser sustratos o inhibidores de varias enzimas metabólicas del CYP450 y presentan potencial para cientos de interacciones farmacológicas.(48,57,58)

Previo al inicio o suspensión del uso de los azoles se sugiere revisar cuidadosamente la lista completa de los medicamentos que está utilizando el paciente.(48)

Debido a las múltiples posibles interacciones las dividiremos de acuerdo a lo siguiente:

Interacciones que afectan la solubilidad y/o absorción

Como se ha comentado previamente algunos de los azoles, principalmente itraconazol y posaconazol se puede ver afectada su absorción si el pH gástrico se encuentra superior a 4 mientras que fluconazol, voriconazol e isavuconazol prácticamente no se ven afectados por los

inhibidores de bomba de protones como omeprazol y fármacos afines; tampoco por los antagonistas H2 como ranitidina(58)

Algunas de las interacciones comunes con otros fármacos incluyen a los antiarrítmicos, antipsicóticos, inmunosupresores, medicamentos para tratar la migraña, antibióticos, anticoagulantes, antidepresivos, antivirales, quimioterapéuticos, antihipertensivos, hipolipemiantes, narcóticos, sedantes, terapia sustitutiva hormonal y fármacos contra la diabetes.(48)

En la tabla 2 se encuentra demostrado algunos de los fármacos con los que los azoles tienen interacciones medicamentosas ya sea que el uso de los azoles aumente las concentraciones de los otros fármacos o que, de manera inversa, las concentraciones del antifúngico se vean disminuidas afectadas pudiendo llegar fácilmente a niveles infra terapéuticos como en la tabla 3.

Tabla 2 Fármacos que aumentan su concentración plasmática cuando son administrados en conjunto con los azoles. (57)

Fármacos que aumentan su concentración plasmática cuando son administrados en conjunto con azoles			
Alfentanil	Eplerenone	Losartan	Saqinavir
Alprazolam	Alcaloides ergotaminicos	Lovastatin	Sildenafil
Astemizol	Erlotinib	Metadona	Sirolimus
Bupirona	Eszopiclone	Metilprednisolona	Solifenacin
Busulfan	Felodipino	Midazolam	Sunitinib
Carbamazepina	Fexofenadina	Nevirapina	Tacrolimus
Cisaprida	Gefitinib	Omeprazol	Triazolam
Ciclosporina	Glimepiride	Fenitoina	Vardenafil
Digoxina	Glipizide	Pimozide	Alcaloides de la Vinca
Docetaxel	Halofantrina	Quinidina	Warfarina
Dofetilide	Haloperidol	Ramelteon	Zidovudina
Efavirenz	Imatinib	Ranolazina	Zoldipem
Eletriptan	Irinotecan	Risperidona	

Tabla 3 Fármacos que disminuyen la concentración sérica de los azoles cuando son administrados de manera conjunta (56)

Fármacos que disminuyen la concentración sérica de los azoles cuando son co-administrados.					
Medicamento	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol
Antiácidos	-	+		-	
Barbitúricos		+	+		
Carbamazepina	+	+	+	+	
Antagonistas H ₂		+		+	
Didanosina		+			
Efavirenz		+	+		
Nevirapina		+	+		
Inhibidores de bomba de protones	-	+	-	+	
Fenitoína	-	+	+	+	
Rifampicina	+	+	+	+	
Rifabutina		+	+	+	
Ritonavir			+		

EQUINOCANDINAS

Es para principios del nuevo milenio, en la década del 2000, cuando se encuentran disponibles las equinocandinas, éstas son una clase de lipopéptidos semisintéticos compuestos por hexapéptidos cíclicos unidos a una cadena lateral N-acilo de configuración variada.(48,49,57)

Estos compuestos inhiben la síntesis de β -1,3 glucano, un polisacárido esencial en la formación de la pared celular de muchos hongos ya que, junto con la quitina, las fibrillas de glucano son lo que le da la fortaleza y forma de la pared; por lo tanto, también son importantes para mantener la integridad osmótica celular. Para *Candida spp*, esto resulta en tener una acción fungicida; mientras que, para *Aspergillus spp*, las equinocandinas inhiben el desarrollo de la pared celular principalmente en la punta de las hifas, lo que logra en este género un efecto fungistático.(48,49)

Este grupo antifúngico está comprendido por tres fármacos: Caspofungina, Micafungina y Anidulafungina, las cuales se presentan con una excelente actividad contra *Candida spp* incluyendo a las resistentes a azoles como *C. glabrata* o *C. kruszei*, así como una moderada actividad contra *Aspergillus spp* con muy pocas interacciones con otros fármacos, pero por su mecanismo de acción distintivo, es que las equinocandinas son utilizadas en combinación con los antifúngicos estándar en el tratamiento de *Aspergillus spp*; desafortunadamente solo se encuentran disponibles vía parenteral.(48,49)

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Y RESISTENCIA

Las tres equinocandinas han demostrado actividades muy similares al desplegar actividad potente contra *Candida spp*, incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. dublinensis*, *C. tropicalis* y *C. kruszei*. Para

C. parapsilosis y *C. guillermonti* se requieren mayores MICs, sin embargo; a menudo siguen siendo útiles desde el punto de vista clínico, es decir pueden ser dosis-dependiente.(48,49)

Dentro del espectro de actividad no se encuentra *Cryptococcus spp*, hongos dimórficos, Mucorales, *Fusarium spp* o *Scedosporium spp*.(48)

La resistencia a equinocandinas es relativamente baja, menor al 3% y es principalmente mediada por 2 mutaciones en los genes que codifican para el glucano sintasa; pero es de llamar la atención en particular *C. glabrata* que ha presentado un aumento de resistencia del 3% hasta un 15%(48)

FARMACOLOGÍA

La farmacología de las tres drogas es muy parecida, tienen una muy pobre absorción gastrointestinal, motivo por el cual solo se encuentran en presentaciones parenterales.

Presentan vidas medias largas, que varían entre las 10-26 horas, debido a esto es que pueden ser administradas una vez al día. Tienen una unión a proteínas muy alta, mayor del 95% pero, de cualquier manera, su distribución es de mala a casi nula en SNC, así como en ojo por lo que no se utiliza para tratamiento de enfermedades a este nivel.(48,49,57)

Las equinocandinas son eliminadas a través de degradación no enzimática a productos inactivos y su excreción es primordialmente por vía fecal presentando solo concentraciones mínimas en orina, por lo que se deberá de tener cuidado cuando se pretenda utilizar como tratamiento de infecciones fúngicas renales o de vías urinarias.(48)

Las dosis recomendadas en pediatría son: para caspofungina se basa en superficie corporal y se inicia con una dosis de carga de 70 mg/m²SC/día en una sola dosis seguido por una dosis de mantenimiento de 50 mg/m²SC/día cada 24 horas.

Para micafungina es de 1-3 mg/kg cada 24 horas. La anidulafungina se ha aprobado para su uso en mayores de 16 años por lo que la dosis es igual que para adultos y se basa con una dosis de carga de 100-200 mg seguida de una dosis de mantenimiento que varía de 50-200 mg al día, aunque un solo estudio de farmacocinética en niños sugiere una dosis de carga de 1.5-3 mg/kg y una dosis de mantenimiento de 0.75 mg/kg(3,26,28,29,48,52,53,55,59)

TOXICIDAD

En general las equinocandinas son bien toleradas y los pacientes suelen presentar pocos efectos secundarios. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas incluyen malestar gastrointestinal, cefalea y elevación de las transaminasas.(48)

También, como en otros polipéptidos básicos, las equinocandinas tienen la capacidad de causar una liberación de histamina; sin embargo, estos síntomas suelen ser leves y solo se han notado aisladamente, relacionados casi en su mayoría con un periodo de infusión menor al recomendado.(49)

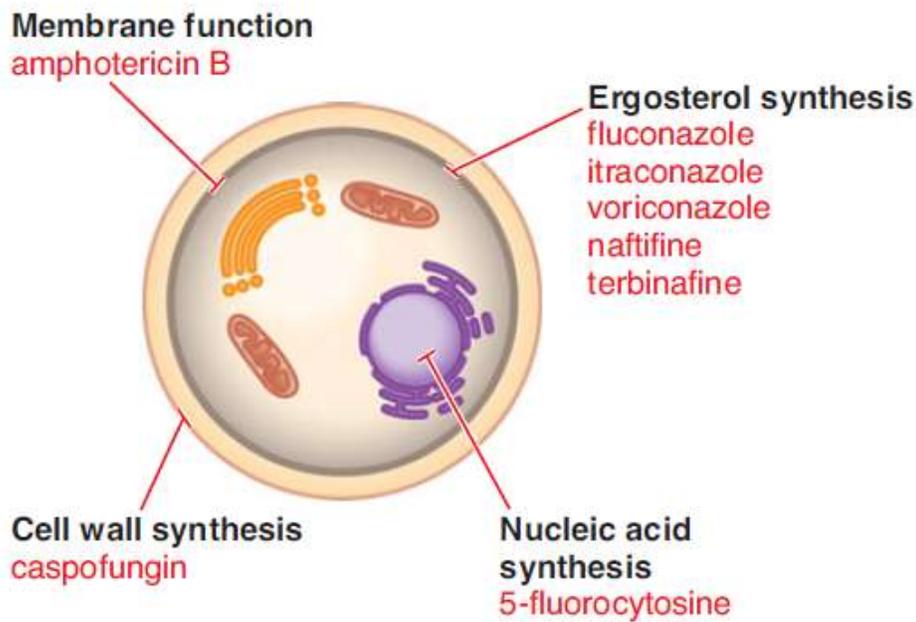
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las equinocandinas presentan en general pocas interacciones comparado con los azoles, sin embargo, hay estudios que sugieren que la caspofungina incrementa los niveles de tacrolimus en un 16% mientras que la ciclosporina aumenta las concentraciones séricas de la caspofungina, mientras que, la fenitoina y dexametasona pueden disminuir ligeramente los niveles de

casposungina.(48,57) Un efecto interesante sucede con la rifampicina, que puede tanto inhibir como aumentar el metabolismo de la casposungina, algunos autores afirman que el primer día de uso de la rifampicina se ha demostrado un aumento transitorio de un 61% en los niveles séricos, sin embargo; para el día 14 de co-administración se ha demostrado una disminución de entre 14-31% los niveles séricos de casposungina(53)

A manera esquemática para mostrar en los distintos sitios de acción de los antifúngicos se agrega la ilustración número 7 copiada de la referencia(57)

Ilustración 9 Sitios de acción de los distintos antifúngicos.



En la tabla 4 se describe de manera resumida el espectro de actividad de los principales antifúngicos(48).

Tabla 4 Espectro de actividad para los agentes antifúngicos sistémicos

	AMB	5FC	FLU	ITR	VOR	POS	ISA	CAS	MICA	ANI
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	++	++	+	+	++	++	++	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. kruzei</i>	++	+	-	+	++	++	++	++	++	++
<i>C. lusitaniae</i>	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>A. fumigatus</i>	++	-	-	+	++	++	++	+	+	+
<i>C. neoformans</i>	++	++	++	++	++	++	++	-	-	-
Mucorales	++	-	-	-	-	++	++	-	-	-
<i>Fusarium spp.</i>	+	-	-	+	++	++	++	-	-	-
<i>Scedosporium spp.</i>	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	-	+	++	++	++	++	-	-	-
<i>Coccidioides immitis</i>	++	-	++	++	++	++	++	-	-	-
<i>H. capsulatum</i>	++	-	+	++	++	++	++	-	-	-

AMB = Anfotericina B, 5FC = flucitocina, FLU = Fluconazol, ITR = Itraconazol, VOR = Voriconazol, POS = Posaconazol, ISA = Isavuconazol, CAS = Caspofungina, MICA = Micafungina, ANI = Anidulafungina

ESQUEMAS RECOMENDADOS DE TRATAMIENTO

De acuerdo a las últimas guías de diagnóstico y manejo de Aspergilosis Invasiva, las anfotericinas y sus derivados están aprobadas para ser esquemas tanto iniciales como de salvamento cuando voriconazol no pueda ser administrado. La AMBD deberá de usarse solamente en los centros en donde los recursos sean limitados y no se cuente con otros medicamentos, mientras que las formulaciones lipídicas serán la opción terapéutica cuando los azoles no sean tolerados o exista contraindicación para su uso.(52)

En cuanto a las equinocandinas, se ha demostrado como se comentó previamente que pueden ser utilizadas en la terapia de rescate ya sea solas o en combinación; sin embargo, las recomendaciones de los expertos es que no se utilice como monoterapia.(26,28,29,49,52,54)

En cuanto a los triazoles se consideran ahora como los fármacos de primera línea para el manejo de AI en la mayoría de los pacientes, pero habrá que mantener monitoreo de los niveles terapéuticos toda vez que se alcance un estado estable de los niveles del fármaco.(2,3,5,26,28,29,48,49,52,53,55,60)

El manejo combinado entre polienos o azoles coadministrados con equinocandinas, ha encontrado algunos datos que sugieren un efecto sinérgico en algunos estudios preclínicos; sin embargo, la postura de los expertos es que se requieren más estudios al respecto por lo que en las últimas

guías se ha catalogado como una recomendación débil con baja calidad de evidencia de acuerdo a la escala GRADE(5,26,29,48,52,55,61)

RECOMENDACIONES DE ACUERDO A LOS SINDROMES INVASIVOS ASPERGILARES

ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA (API)

El fármaco de elección es voriconazol y deberá de iniciarse a la brevedad cuando se sospecha de API mientras se realiza el resto del protocolo diagnóstico. Como esquemas alternativos se encuentran LAMB, Isavuconazol u otras formas lipídicas de AMB como la ABLC(3,5,26,28,29,52–55)

La terapia combinada con equinocandinas puede ser considerada en algunos pacientes, pero no será utilizado de forma rutinaria, sin embargo, el uso de equinocandinas como monoterapia no está recomendado.(52)

La duración del tratamiento deberá de ser al menos de 6-12 semanas, pudiendo ser mayor de acuerdo al grado y duración de la inmunosupresión, el sitio de la enfermedad y la evidencia de respuesta al tratamiento. En los pacientes que fueron tratados exitosamente pero que deberán permanecer inmunosuprimidos, se recomienda iniciar esquema profiláctico secundario.(52)

En caso de que la enfermedad persista o progrese a pesar de encontrarse con tratamiento *a priori* adecuado, entonces se incluirán estrategias de salvamento, dentro de las cuales se encuentran: I) utilizar esquemas combinados de antifúngicos o agregar otro antifúngico de diferente familia al esquema utilizado inicialmente, II) suspender o revertir los estados de inmunosupresión cuando esto sea posible y por último III). Resección quirúrgica de las lesiones necróticas en ciertos casos como cuando las lesiones se encuentren muy cercanas al corazón o a los grandes vasos, así como, cuando exista invasión a la pared torácica o exista hemoptisis severa.(52)

ASPERGILOSIS EN SNC

El antifúngico de primera línea continúa siendo el voriconazol mientras que para los pacientes que son intolerantes a los azoles o en quienes se encuentra contraindicado, entonces serán las formas lipídicas de la AMB el tratamiento de elección.La justificación del uso de voriconazol es basado en estudios realizados al comparar AMBD vs voriconazol en aspergilosis del SNC en donde se demostró una mejoría en los pacientes que eran tratados con voriconazol.(52,62)

La intervención quirúrgica es un manejo adjunto que puede ser de utilidad para el manejo de aspergilosis del SNC cuando se trata de reseca el tejido infectado contiguo como en el caso de infecciones de los senos paranasales o de los cuerpos vertebrales.(52)

Debido a la alta mortalidad de esta patología es que se realizó un estudio en donde se mostró el resultado del uso de voriconazol en la que hasta ese momento era la corte más larga de pacientes con aspergilosis en SNC, en conjunto se realizó procedimiento quirúrgico y a pesar del sesgo de selección que tenía ese estudio, demostró un aumento en la sobrevivida cuando se utilizaba procedimiento quirúrgico conjunto al uso de voriconazol con un valor de la p de 0.2(52,63,64)

El uso de corticoesteroides, así como el uso de terapia intratecal, sobre todo con AMBD no se recomienda ya que se ha demostrado que la AMBD cuando es administrada de esta manera, no pasa más allá de la piamadre; además, de conllevar el riesgo de inducir una meningitis química, aparición de crisis convulsivas, aracnoiditis o alteración del estado mental.(52)

ASPERGILOSIS ENDOFTÁLMICA

La recomendación terapéutica se basa en el uso de voriconazol tanto sistémico en sus formas orales o endovenosas, además de voriconazol intravítreo a dosis de 100 µg, o de voriconazol sistémico más AMBD intravítrea a dosis de 5-10 µg. Ambas estrategias parecen ser fundamentales en el tratamiento de esta patología.(52)

ASPERGILOSIS DE SENOS PARANASALES

La recomendación para esta presentación de la aspergilosis es la terapia médica y quirúrgica utilizando voriconazol sistémico o una formulación lipídica de Anfotericina B así como de la remoción quirúrgica de las bolas aspergilaes, preferentemente se sugiere usar una técnica endoscópica.(52)

Cuando se presenta como una bola fúngica no complicada, el uso de la remoción quirúrgica suele ser el tratamiento definitivo en más del 90% de los casos. Algunas veces es necesario realizar un alargamiento de ostomía sinusal para facilitar el drenaje y prevenir la recurrencia.(52)

ENDOCARDITIS, MIOCARDITIS Y PERICARDITIS POR *Aspergillus spp*

El diagnóstico de endocarditis por *Aspergillus spp* es difícil de realizar y a menudo se realiza de forma tardía, siendo éste realizado post-mortem hasta en 33% de los casos. La mortalidad que se le ha atribuido a esta presentación varía de entre 50%-96% con una sobrevivencia media de 11 días.

Las manifestaciones clínicas no se diferencian de las presentadas por la endocarditis bacteriana y a menudo los hemocultivos suelen ser negativos, aunque los métodos indirectos como el GM suelen ser positivos.

El tratamiento sugerido de primera línea es el uso de voriconazol o una formulación lipídica de AMB acompañado de una intervención quirúrgica para tratar de prevenir las complicaciones embólicas o descompensaciones valvulares.

Debido a que se ha demostrado recurrencia tardía en esta patología, siendo en algunas ocasiones hasta de años, se recomienda que la duración de la terapia sea mayor de 2 años e incluso se maneja posibilidad de tratamiento de por vida con una valoración ecocardiográfica periódica ante la posibilidad de una recaída.

La pericarditis por *Aspergillus spp*, es generalmente la consecuencia de una extensión de un sitio contiguo como la API, una lesión miocárdica o por inoculación quirúrgica en donde el diagnóstico se realiza por pericariocentesis, biopsia pericárdica o pericardiectomía. El tratamiento es a base de voriconazol y abordaje quirúrgico.

La miocarditis por *Aspergillus spp* generalmente ocurre en el contexto de una enfermedad diseminada y requiere manejo sistémico con voriconazol o una formulación lipídica de AMB

OSTEOMIELITIS Y ARTRITIS SÉPTICA POR *Aspergillus spp*.

Cuando se presentan estas formas de aspergilosis se recomienda el uso de voriconazol en conjunto con un abordaje quirúrgico.

La osteomielitis se presenta básicamente por tres mecanismos: 1. Inoculación directa, 2. Diseminación por contigüidad de una enfermedad pleuropulmonar o 3. Diseminación hematológica

La osteomielitis vertebral, con o sin discitis es la forma de presentación más frecuente y a menudo se encuentra en las vértebras lumbares. Cuando se presenta sin inestabilidad significativa o sin compresión neuronal, la terapia medica sistémica con voriconazol suele ser suficiente, pero, cuando existe inestabilidad vertebral o compresión radicular, será necesario el tratamiento médico y quirúrgico. Para la osteomielitis el voriconazol ha demostrado mejores prestaciones que la AMBD y la duración suele ser como mínimo 8 semanas hasta más de 6 meses

La artritis generalmente es el resultado de una infección diseminada, en esta patología la terapia combinada de drenaje quirúrgico de la articulación en conjunto con AMB ha demostrado eficacia, más recientemente se ha demostrado que la administración de voriconazol es efectiva por lo que actualmente suele ser la terapia de elección.

ASPERGILOSIS CUTÁNEA

Las lesiones iniciales suelen aparecer como máculas, pápulas, nódulos o pústulas, sobre todo en neonatos y suelen reflejar una infección diseminada por lo que se recomienda realizar una búsqueda del sitio primario.

La recomendación de manejo antifúngico es con voriconazol, pero cuando además se trata de grandes quemados o con heridas muy grandes, se recomienda además el desbridamiento quirúrgico.

PERITONITIS POR *Aspergillus spp*

La peritonitis por aspergillus spp puede ocurrir como una complicación de las diálisis peritoneales crónicas. El diagnostico se basa en la detección de los métodos indirectos, así como en el cultivo de líquido peritoneal. La recomendación está basada en la terapia antifúngica con voriconazol además del retiro del catéter de diálisis peritoneal, lo cual es esencial para el manejo adecuado.

Han existido reportes de uso de AMBD intraperitoneal en conjunto con voriconazol, pero esta práctica no se recomienda dado que puede producirse una peritonitis química.

El uso de AMB intravenoso ha resultado en concentraciones sub optimas y en algunas ocasiones incluso indetectables, por lo que no se recomienda su uso. El uso de voriconazol por 6-8semanas en conjunto con el retiro del catéter de diálisis ha demostrado ser la mejor práctica.

ASPERGILOSIS ESOFÁGICA, GASTROINTESTINAL Y HEPÁTICA

La aspergilosis esofágica y del tracto gastrointestinal son relativamente frecuentes, algunas series consideran que puede ser la terca causa más frecuente de sitio de infección, desafortunadamente es muy infrecuente realizar el diagnóstico antemortem(52)

Las recomendaciones de los expertos en esta presentación de la aspergilosis incluyen el tratamiento con voriconazol o formulaciones lipídicas de AMB, así como la valoración quirúrgica en los intentos de prevenir las complicaciones como pueden ser perforación, hemorragia, obstrucción o infarto.

Cuando se trate de obstrucción biliar extrahepática o perihepática se sugiere la intervención quirúrgica, así como cuando se traten de lesiones que sean refractarias al manejo médico.

ASPERGILOSIS RENAL

La aspergilosis renal se puede presentar como abscesos únicos o múltiples usualmente como el resultado de diseminación hematológica, aunque puede presentarse como una bola fúngica en la pelvis renal.

Se sugiere un manejo combinado tanto médico como un abordaje urológico sobre todo cuando se documenta compresión de los uréteres. El esquema antifúngico cuando se trata de una infección del parénquima renal es voriconazol, mientras que, cuando se encuentra obstrucción se decide descompresión cuando sea posible, así como administración local de AMBD ya que esto asegura altas concentraciones del fármaco a nivel local y al no ser absorbido por esta vía no se considera nefrotóxico.

No se recomienda el uso de equinocandinas debido a su pobre excreción renal.

MANEJO DE FORMAS SAPROFÍTICAS

Las formas saprofíticas de la aspergilosis traqueobronquial (ATB) no requieren de tratamiento excepto por las que sean sintomáticas o en pacientes inmunocomprometidos y se tratan con uso de triazoles sistémicos con actividad contra mohos o con las formas lipídicas de AMB

En los pacientes en quienes se hubiera realizado un trasplante de pulmón, se recomienda dar tratamiento con triazoles sistémicos, aunque se trate de una forma saprofítica de aspergilosis.

MANEJO DE FORMAS ALÉRGICAS

Actualmente las guías sugieren que no se debe de dar manejo con antifúngico sistémico, por el contrario, debido a que puede causar exacerbaciones de asma, se sugiere dar manejo a esta sintomatología.(52)

PREVENCIÓN

La profilaxis primaria frente a *Aspergillus spp* no debería de ser utilizada a modo rutinario en todos los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas; la recomendación es que siempre se utilice en pacientes de alto riesgo y considerarse su uso en pacientes con riesgo moderado.(55)

Los pacientes con anemia aplásica, al ser pacientes con neutropenia crónica profunda deberían de tener profilaxis a pesar de que no se cuente con estudios específicos en este grupo de pacientes.(55)

El posaconazol es el fármaco de elección para la profilaxis frente a *Aspergillus spp* y esta recomendación se basa en dos estudios, uno realizado en pacientes neutropénicos y el otro en pacientes receptores de TCPH alogénico con EICH en tratamiento inmunosupresor. En ambos estudios el posaconazol fue superior al fármaco comparador (fluconazol e itraconazol), en el estudio de paciente neutropénico, se asoció además de la disminución en la incidencia, en un aumento en la supervivencia.(29,55)

El segundo fármaco recomendado actualmente como profilaxis es voriconazol(48,52), el cual se ha demostrado en algunos estudios, como el llevado por la Dra. Maron en St. Jude Children's Research Hospital en donde se ingresaron 222 pacientes al protocolo de profilaxis con voriconazol el cual inicio al terminar la fase de inducción a la remisión y continuó hasta el final del curso de quimioterapia, aproximadamente 6 semanas utilizando 100 mg o 200 mg de voriconazol al día

dependiendo si el paciente pesaba más o menos de 40 kg. Otro de los grupos, los pacientes que se someterían a TCPH se iniciaba la profilaxis 2 días previos al trasplante; los resultados demostraron un aumento en la supervivencia a 90 días, el cual fue estadísticamente significativo ($P = 0.05$)(65) otro de los estudios también llevado a cabo en pacientes post TCPH ha demostrado que al menos el voriconazol es tan efectivo como posaconazol.(66)

La profilaxis con LAMB actualmente es recomendada utilizando 50 mg cada 48 horas con lo que se ha demostrado la reducción en la incidencia de AI; en adultos además existe un protocolo de uso de Anfotericina inhalada, pero en niños no existe información al respecto.(29,52)

Dentro de las indicaciones medicas del uso de equinocandinas, se encuentra principalmente la prevención de enfermedades fúngicas, así como terapia empírica y tratamiento de candidiasis. Debido a las actividades similares de las tres equinocandinas, éstas se han utilizado con intercambiabilidad. A pesar de que se ha demostrado que no son efectivos como primera línea de tratamiento contra *Aspergillus spp*, sí se han utilizado como medidas de salvamento en aspergilosis refractarias y actualmente las guías las acomodan como terapia de segunda línea.(48)

Actualmente micafungina ha sido aprobada como profilaxis de infecciones fúngicas invasivas, basado en un ensayo clínico aleatorizado al compararlo contra fluconazol en pacientes que recibieron TCPH con lo que se demostró que podía prevenir tanto candidiasis como aspergilosis(48,52), la recomendación para profilaxis con caspofungina de acuerdo a la IDSA está recomendada débilmente con baja calidad de evidencia por lo que hacen falta más estudios al respecto.(52)

Por último, el itraconazol ha demostrado que puede ser útil como profiláctico, sin embargo, debido a sus propiedades farmacológicas es necesario recordar que la actividad de mismo puede verse alterada por la absorción y la tolerancia al medicamento(29,52).

Hay que tener cuidado con el uso excesivo de antifúngicos por tiempo prolongado puesto que ya desde inicio de la década del 2000 existen reportes de “*Aspergillus breakthrough*” en pacientes con uso prolongado de voriconazol, particularmente se han reportado especies poco convencionales como *Aspergillus ustus*.(67)

La profilaxis para los pacientes que han sido sometidos a TCPH y presentan EICH se recomienda a base de voriconazol como fármaco de primera línea aunque puede ser con otro triazol y se recomienda que se mantenga la profilaxis por todo el tiempo que durará la inmunosupresión asociada a la terapia para el EICH, existen algunos estudios en donde se ha seguido la profilaxis hasta el día +180(52)

¿Cuándo es seguro continuar con quimioterapia o realizar TCPH en un paciente con API?

Las guías sugieren que la API no es una contraindicación absoluta para usar quimioterapia ni para proceder al TCPH, sin embargo; la decisión de cuando proceder a cualquiera de los dos escenarios debe ser tomado en conjunto entre el infectólogo pediatra y el hematólogo u oncólogo ya que la decisión deberá de basarse en el riesgo de la progresión de la aspergilosis durante el proceso inmunosupresor vs el riesgo de muerte por la patología de base.

MARCADORES DE RESPUESTA AL MANEJO

Algunos marcadores como el galactomanano sérico puede ser utilizado en algunos pacientes que han tenido galactomanano elevado al inicio del tratamiento. El uso del (1-3)- β -D-glucano no se ha estudiado por completo por lo que no se recomienda como biomarcador de respuesta al tratamiento.(52,68,69)

Algunos estudios han demostrado una buena correlación cuando el galactomanano se vuelve negativo a las 6 semanas de tratamiento y una excelente correlación cuando este permanece negativo a las 12 semanas, incluyendo una perfecta concordancia en hallazgos de patología de acuerdo a un estudio prospectivo con 70 pacientes que presentaban neutropenia prolongada(52,70)

Algunos estudios han demostrado que cuando se toma un galactomanano basal al inicio del tratamiento y se monitorean los valores del mismo conforme avanza el tratamiento han podido además de realizar un pronóstico de la respuesta, también, predecir la mortalidad.El Hazard Ratio (HR) ajustado para el galactomanano inicial para mortalidad fue de 1.25 por cada unidad de incremento en el GM mientras que se encontró un HR de 0.78 por cada unidad que disminuía el GM para la supervivencia.(52,71,72)

Una reducción de los niveles de galactomanano de más de 35% comparando los niveles basales contra los de la primera semana del tratamiento predice la probabilidad de una adecuada respuesta mientras que un aumento de tan solo 0.1 unidades entre el índice basal y la semana 2 de tratamiento pronostica una falla en el mismo con una probabilidad de 21.6%.(52,73)

MARCO CONCEPTUAL

Las micosis sistémicas son un gran problema de salud pública, desafortunadamente en México el caso de aspergilosis no es considerado dentro de las enfermedades de reporte obligatorio, por lo que muy probablemente se trate de una enfermedad sub-diagnosticada y que resulta sumamente difícil saber cuál es la epidemiología en nuestro país.

Existen muy pocos estudios realizados en México, uno de ellos de 10 años de investigación en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México, en el que reportaron 32 casos, en los cuales lograron aislar e identificar al agente, siendo más frecuente *Aspergillus fumigatus* (16), seguido por 2 casos de *A. flavus* y un par de casos más por *A. niger*.(74)

Algunos otros reportes refieren prevalencia en pacientes hematológicos de hasta un 61%. Otro de los pocos reportes en nuestro país reporta 50 casos de entre los años 2000 a 2006 agrupándolos como 9 casos posibles, 9 casos probables y 32 casos comprobados, en los cuales 7 de ellos el diagnóstico fue realizado post-mortem. Sin embargo, se realizó seguimiento del estudio durante un año más, ahora apoyados con mejores técnicas de diagnóstico en donde lograron identificar a 39 pacientes pediátricos en los cuales se clasificaron como 2 probables, 20 posibles y 11 comprobados(75), lo cual dejaba en evidencia que a medida que se cuenta con mayores recursos tecnológicos, es posible que la incidencia aumente, no tanto por el número de enfermos, sino por que disminuirán los casos no diagnosticados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La aspergilosis es una enfermedad difícil de diagnosticar y a menudo realizada de manera tardía con resultados catastróficos. Esta patología generalmente se limita a grupos vulnerables de pacientes como pueden ser los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas e inmunodeficiencias primarias; las cuales de por si son ya un problema de salud pública, ya que se ha visto un aumento notable en la aparición de estas enfermedades en años recientes.

Pocas instituciones son capaces de realizar diagnóstico y brindar tratamiento a este tipo de pacientes con características especiales y, por lo tanto, sospechar, diagnosticar y tratar las formas de aspergilosis, principalmente las formas invasivas.

Las guías de práctica clínica del CENETEC; si bien son un valioso recurso, y es de la poca literatura disponible adaptada para la edad pediátrica en México; sus recomendaciones consideramos que se encuentran desactualizadas ya que la mayoría de sus fuentes son de hace 10 años.

De acuerdo a nuestro conocimiento no existe hasta el momento un centro nacional de reporte de casos de enfermedades fúngicas invasivas, dentro de las cuales estaría catalogada la aspergilosis invasiva, esto, sumado a que en México existe muy pocos estudios realizados y publicados sobre este tema es que nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es el comportamiento clínico y epidemiológico de las infecciones por aspergilosis en un hospital pediátrico de tercer nivel en la ciudad de México y cuál es su asociación con las enfermedades condicionantes de inmunosupresión?

JUSTIFICACIÓN

La aspergilosis es la presentación clínica de la enfermedad causada por el hongo del género *Aspergillus*, el cual sabemos que es ubicuo, oportunista y ataca casi exclusivamente a los pacientes con inmunosupresión, dentro de los cuales destacan los pacientes con enfermedad hemato-oncológica, los pacientes post trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas, pacientes post trasplantados de órgano sólido así como en los pacientes con inmunodeficiencias primarias como pueden ser la enfermedad granulomatosa crónica y los pacientes que se encuentran con uso prolongado de corticoesteroides.

Cuando se presenta como AI puede presentar una mortalidad muy elevada dependiendo del tiempo de inicio de los antifúngicos, lo cual representa además de las invaluable pérdidas humanas; un aumento en la estancia intrahospitalaria con el riesgo de nuevas infecciones asociadas a la atención de la salud y por consiguiente un gran costo en la atención de esta enfermedad.

Existe escasa información en la literatura respecto a la prevalencia de esta enfermedad en la población pediátrica, especialmente en México; debido posiblemente a que, es una enfermedad infrecuente, que afecta a un grupo específico de pacientes y su diagnóstico definitivo no es fácil de realizar.

Por lo tanto, consideramos que se generaría nueva información al poder medir de manera objetiva la frecuencia de la enfermedad con la caracterización de la misma y de este modo lograr

subsecuentemente la disminución en la mortalidad, la estancia intrahospitalaria y la reducción de los gastos con la optimización de recursos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Analizar la frecuencia de aspergilosis en un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de México de 2012 a 2015

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características demográficas de los pacientes con aspergilosis invasiva.
2. Describir el sitio anatómico más frecuentemente afectado en pacientes con aspergilosis invasiva de acuerdo al grupo de edad de los pacientes.
3. Describir el sitio anatómico más frecuentemente afectado en pacientes con aspergilosis invasiva de acuerdo al sexo de los pacientes.
4. Describir el sitio anatómico más frecuentemente afectado en pacientes con aspergilosis invasiva de acuerdo a la patología de base de los pacientes.
5. Describir el sitio anatómico más frecuentemente afectado en pacientes con aspergilosis invasiva en pacientes con patología hemato-oncológica que hubiera sido sometido a TCPH
6. Describir el tiempo en el que se presenta la aspergilosis invasiva en pacientes post TCPH con diagnóstico de base una enfermedad hemato-oncológica.
7. Describir el sitio anatómico más frecuentemente afectado en pacientes con aspergilosis invasiva en pacientes con IDP como patología de base, que hubiera sido sometido a TCPH
8. Describir el tiempo en el que se presenta la aspergilosis invasiva en pacientes post TCPH con diagnóstico de base inmunodeficiencia primaria.
9. Describir las características demográficas de los pacientes con ABPA.
10. Describir las patologías de base más frecuentes de los pacientes con ABPA.
11. Describir las especies de *Aspergillus* más frecuentemente aisladas en ABPA.
12. Describir las características demográficas de los pacientes con aspergilosis saprofitica.
13. Describir las patologías de base más frecuentes de los pacientes con aspergilosis saprofitica.
14. Describir las especies de *Aspergillus* más frecuentemente aisladas en aspergilosis saprofitica.
15. Describir las especies de *Aspergillus* que con mayor frecuencia causan aspergilosis invasiva.
16. Describir el sitio anatómico afectado más frecuentemente de acuerdo a la especie de *Aspergillus*.
17. Describir el número de especies fúngicas distintas que crecieron en un cultivo positivo.
18. Describir las combinaciones más frecuentes de especies fúngicas en un cultivo positivo.
19. Describir la frecuencia y tipo de profilaxis antifúngica utilizada.
20. Describir la correlación entre uso de profilaxis y presencia de aspergilosis invasiva.
21. Calcular la tasa de mortalidad de aspergilosis general.
22. Calcular la mortalidad de aspergilosis invasiva por edad.
23. Calcular la mortalidad de aspergilosis invasiva por patología de base.
24. Calcular la mortalidad de aspergilosis invasiva por especie de *Aspergillus*.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se identificarán los pacientes de ambos sexos de 0 a 18 años con resultado positivo de antígeno galactomanano sérico o en aspirado bronquial en el laboratorio de biología molecular en el periodo 2012-2015.

Se buscará intencionadamente resultados de cultivos ya sea en sangre, líquido cefalorraquídeo, lavado bronquio alveolar enviados al laboratorio de micología en búsqueda de tipificación de *Aspergillus* o muestra histopatológica enviados al laboratorio de patología en donde se encuentren estructuras micóticas compatibles con *Aspergillus* en el periodo 2012-2015.

Se analizarán los estudios de imagen de los pacientes que tengan antígeno galactomanano/cultivo positivo de *Aspergillus* en búsqueda de imágenes compatibles con esta patología, nos apoyaremos de la interpretación realizada por el servicio de radiología e imagen.

Se revisarán los expedientes para determinar los casos que confirmen el diagnóstico apoyados en características clínicas, radiográficas y estudios de gabinete.

Se utilizarán los criterios internacionales de la EORTC/MSG para catalogar a los pacientes como aspergilosis probada, probable o posible

Se utilizará un formato de recolección de datos para identificar las características demográficas y epidemiológicas (edad, sexo, servicio, diagnóstico de base, estado de inmunidad), formas clínicas de aspergilosis, resultados de apoyo diagnóstico (valores cuantitativos de antígeno galactomanano, cultivos y estudios de imagen)

Se clasificarán los pacientes por servicio y por estado de inmunidad

Se analizarán los años 2012 a 2015 determinando los casos anuales de aspergilosis.

Para realizar el análisis estadístico se utilizarán medidas de tendencia central, frecuencia

DISEÑO METODOLÓGICO: Estudio descriptivo retrospectivo

POBLACIÓN OBJETIVO: Pacientes pediátricos de entre 0 y 18 años atendidos en un hospital de tercer nivel de la Cd de México.

POBLACIÓN ELEGIBLE: Pacientes que hayan sido evaluados por el servicio de infectología entre los años 2012 a 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes con cultivo positivo para especies de género *Aspergillus* y/o resultado positivo de antígeno galactomanano

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Debido a la diversidad de formas clínicas y al comportamiento tan agresivo de esta patología, no encontramos criterios de exclusión.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años que presenten cultivo positivo a *Aspergillus* o antígeno galactomanano positivo sin, al menos el 80% de datos clínicos o radiográficos compatibles con aspergilosis

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición	Escala
Servicio	Politómica nominal	Conjunto de personal médico ya sea médico en formación como especialista o subespecialista, así como médicos adscritos y paramédico perteneciente al Instituto Nacional de Pediatría	1.- Oncología. 2.- Hematología 3.- TCPH 4.- UTIP 5.- UTICV. 6.- Neumología 7.- Cardiología 8.- Infectología 9.- Inmunología 10.-Otro
Edad meses	Cuantitativa discreta	Periodo de tiempo transcurrido entre el nacimiento de una persona y el momento de la medición del mismo	Medida en meses
Edad categoría	Cuantitativa Ordinal	Recién nacido entre 0 y 28 días de vida extrauterina (0 meses). Lactante menor: Del día 29 de vida extrauterina hasta el día 364 de vida extrauterina. Lactante mayor: A partir de un año de edad hasta los 2 años menos un día de edad. Preescolar: A partir de los 2 años hasta los 5 años de edad. Escolar: Desde los 5 años hasta los 12 años de edad. Adolescente: Desde los 12 años de edad hasta los 18 años	1.- RN 2.- Lactante menor 3.- Lactante mayor 4.- Preescolar 5.- Escolar 6.- Adolescente
Sexo	Dicotómica nominal	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenino y masculino	1 - Masculino 2.- Femenino
Diagnóstico base	Cualitativa nominal	Diagnóstico de acuerdo al registro médico que puede o no coincidir con el CIE-10	Nombre de la enfermedad
Diagnóstico de base por grupo mayor	Politómica nominal	Conjunto de enfermedades que pueden ser agrupadas en grandes grupos de acuerdo a sus características clínicas y laboratoriales	1 -Hemato-oncológicos 2 -IDP 3 -FQ 4 -Cardiopatías congénitas 5.-Neumopatía crónica 6.-Otros

Hemato-oncológicos por categorías	Politómica nominal	Grupos de enfermedades hematooncológicas diagnosticadas por cualquiera de los servicios; de hematología, oncología o ambos. Agrupadas por categorías en grupos de acuerdo a sus características clínicas y laboratoriales	1.- LLA 2.- LMA 3.- Linfomas 4.- Tumores sólidos 5.- Anemia aplásica 6.- Anemia de Fanconi 7.- Otros
Hemato-oncológicos post TCPH	Dicotómica nominal	Paciente con enfermedad hematooncológica de base que hubiera sido sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	0.- No 1.- Si
Días post TCPH de pacientes hemato-oncológicos	Cuantitativa discreta	Número de días calendario que trascurrieron entre el TCPH y la positividad del antígeno galactomanano, cultivo positivo para especies de Aspergillus o inicio del tratamiento antifúngico específico, lo que suceda primero	número de días calendario
IDP por categoría	Politómica nominal	Paciente con inmunodeficiencia primaria diagnosticado por el servicio de inmunología agrupado de acuerdo a las características clínicas y laboratoriales	1.- EGC 2.- SCID 3.- Síndrome de Hiper IgE 4.- WA 5.- LAD 6.- Agamaglobulinemia, 7.- Defecto del eje IL-12/IFG g 8.- Otros
IDP post TCPH	Dicotómica nominal	Paciente con IDP que hubiera sido sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	0.- No 1.- Si
Días post TCPH de pacientes con IDP	Cuantitativa discreta	Número de días calendario que trascurrieron entre el TCPH y la positividad del antígeno galactomanano, cultivo positivo para especies de Aspergillus o inicio del tratamiento antifúngico específico, lo que suceda primero	número de días calendario

Cardiopatías congénitas por categoría	Politómica nominal	Anomalías cardiacas funcionales, estructurales o ambas diagnosticadas por el servicio de cardiología. Las cuales son divididas de acuerdo a las características clínicas o de gabinete	<ol style="list-style-type: none"> 1.- CIA/CIV 2.- TGA 3.- Coartación aorta 4.- Hipoplasia arco aórtico 5.- Tetralogía de Fallot 6.- Canal A-V 7.- CAVP 8.- Estenosis aórtica
Neumopatía crónica por categorías	Politómica nominal	Enfermedades respiratorias funcionales, estructurales o ambas diagnosticadas por el servicio de neumología. Las cuales son divididas de acuerdo a las características clínicas o de gabinete	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Supuración BP 2.- Neumopatiacrónica 3.- Asma 4.- Síndrome de Kartagener 5.- Otros 6.- Fibrosis Quística
Antígeno GM sérico positivo	Dicotómica nominal	Detección en suero de antígeno galactomanano mediante el sistema Platelia en el cual se demuestre un valor índice superior a 0.5 que es considerado internacionalmente el valor de punto de corte	<ol style="list-style-type: none"> 0.- No 1.- Si
Fecha de detección de antígeno GM	Cuantitativa numérica	Fecha de acuerdo al calendario gregoriano en la cual se reporta el resultado de la prueba de detección del antígeno galactomanano sérico	fecha del calendario
Valor de antígeno GM	Cuantitativa numérica	Valor absoluto marcado en números enteros y/o decimales	0.001 a 9.0
Cultivo positivo para hongos	Dicotómica nominal	Crecimiento de hongo cualquier especie en medio de cultivo Sabureaud, tomado de un sitio anatómico en donde no se debería de tener presencia de estructuras micóticas las cuales se analizarán por medio de microscopía y se le realizaran pruebas bioquímicas en caso de ser necesario para la identificación de la especie.	<ol style="list-style-type: none"> 0.- No 1.- Si
Cultivo positivo por sitio de muestra	Politómica nominal	Tipo de material orgánico o secreción corporal de donde crece el hongo en el laboratorio de micología	<ol style="list-style-type: none"> 1.- LBA, 2.- Aspirado bronquial 3.- ANF 4.- Esputo 5.- Urocultivo 6.- Biopsia

			7.- Otro
Clasificación de aspergilosis	Politómica nominal	Se definirá aspergilosis de acuerdo a la presentación clínica y anatómica que correspondan con la definición aceptada en la literatura internacional	1.- IFI 2.- ABP 3.- Saprofítica
Aspergilosis Invasiva	Politómica nominal	Se definirá la Aspergilosis Invasiva (AI) de acuerdo a la clasificación para infección fúngica invasiva emitida por la EORTC/MSG	1.- Probada 2.- Probable 3.- Posible 4.- Descartada
Aspergilosis Invasiva por sitio anatómico	Politómica nominal	Paciente que cumple con los criterios de la EORTC/MSG como Probada, Probable o Posible y se encuentra con afección a uno o varios órganos o sistemas y se agrupan de acuerdo a las manifestaciones clínicas, radiológicas y laboratoriales	1.- Pulmonar 2.- Cerebral 3.- Hepatoesplénico 4.- Renal 5.- Cutánea 6.- Oftálmica 7.- Rinosinusal/Palatina 8.- Sistémica sin foco
Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica	Dicotómica nominal	Se refiere como ABPA a una forma de presentación clínica bien caracterizada, no invasiva que requiere los siguientes criterios: Asma o Fibrosis Quística 2 Bronquiectasias pulmonares, Reactividad cutánea a <i>A. fumigatus</i> , IgE sérica superior a 417 UI/ml, elevación de la IgE específica para <i>A. fumigatus</i> y/o anticuerpos en esputo para <i>A. fumigatus</i>	0.- No 1.- Si
Aspergilosis saprofítica	Dicotómica nominal	Se definirá como aspergilosis saprofítica a un paciente quien cuenta con una predisposición clínica o anatómica para presentar colonización sin que ésta represente enfermedad por lo que el paciente se encuentra asintomático o bien en caso de presentar aspergiloma, este se puede presentar como datos de compresión extrínseca.	0.- No 1.- Si
Defunción asociada	Dicotómica nominal	Defunción que se puede atribuir a la enfermedad en solitario o como agravante de una enfermedad de base con o sin tratamiento específico para aspergilosis	0.- No 1.- Si

Defunción asociada	no	Dicotómica nominal	Defunción que no se pueda atribuir a la enfermedad. Ya sea por curación de la misma con posterior defunción o por defunción por otras causas claramente identificables distintas a la aspergilosis	0.- No 1.- Si
Profilaxis		Dicotómica nominal	Se le denomina profilaxis al uso de medicamentos antifúngicos a utilizados para prevenir la aparición infección por hongos	0.- No 1.- Si
Profilaxis fármaco	por	Politómica nominal	Nombre farmacológico del medicamento utilizado con el fin de prevenir la aparición de aspergilosis en cualquiera de sus formas, principalmente aspergilosis invasiva	1.- Itraconazol 2.- Fluconazol 3.- Caspofungina 4.- Voriconazol 5.-ABLC 6.-Otro
Fecha de inicio de tratamiento contra aspergilosis		Cuantitativa numérica	Fecha de acuerdo al calendario gregoriano en la cual se inicia el esquema antifúngico con actividad contra aspergillus ya sea con monoterapia o terapia combinada	fecha del calendario
Fármaco inicial para el tratamiento		Politómica nominal	Fármaco antifúngico inicial para tratamiento de aspergilosis que pertenezca a cualquier familia de fármacos que tengan acción contra las especies de Aspergillus	1.- Voriconazol 2.- AMBD 3.- ABLC 4.- Caspofungina 5.- Posaconazol
Terapia combinada		Dicotómica nominal	Uso de dos o más fármacos antifúngicos de una misma familia o de diferentes familias con actividad contra Aspergillus utilizadas desde el inicio o que se agregan de manera subsecuente	0.- No 1.- Si
Terapia combinada por fármacos		Politómica nominal	Uso de dos o más fármacos antifúngicos de una misma familia o de diferentes familias con actividad contra Aspergillus utilizadas desde el inicio o que se agregan de manera subsecuente agrupados de acuerdo a diferentes combinaciones	1.-Voriconazol + Caspofungina 2.-Voriconazol + ABLC 3.-ABLC + Caspofungina 4.-Voriconazol + Caspofungina + ABLC 5.-ABLC + Pozaconazol
Curación		Dicotómica nominal	Se define como paciente que presenta aspergilosis invasiva en cualquiera de las posibilidades de acuerdo a la clasificación del EORTC/MSG que recibieron tratamiento con esquema antifúngico con actividad contra Aspergillus que cuenta con evidencia clínica y laboratorial de curación	0.- No 1.- Si

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para describir las características de la población en estudio basándose en el programa estadístico SPSS versión 22.

El análisis se basó en la distribución proporcional de las variables, presentados en gráficos y tablas de frecuencia porcentual.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, no puede atentar contra la seguridad de los pacientes investigados, ya que los eventos descritos en este trabajo de investigación ya han sucedido.

Para el presente estudio se tomaron en cuenta la declaración de Helsinki adoptada por la 18ª asamblea médica mundial (Helsinki, 1964) realizada por la 29ª asamblea mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª asamblea médica mundial (Venecia, 1983) y la 41ª asamblea médica mundial (Hong Kong, 1989). A continuación, se enuncian los puntos más representativos:

Titulo segundo. Capítulo I

- Artículo 13: La investigación se realizará respetando la dignidad, la protección y bienestar de los derechos humanos de los participantes.
- Artículo 16: Se respeta la integridad del paciente.
- Artículo 17 fracción II: Riesgo mínimo.
- Artículo 17 fracción VIII: Se contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación y ética de la institución donde se genera el registro.

RESULTADOS

GENERALIDADES

Para este estudio se incluyeron un total de 200 pacientes durante los 4 años que se estudiaron, con 134 pacientes del sexo masculino (67%) y 66 del sexo femenino (33%), lo que representó una relación de 2:1.

La mediana de edad de los pacientes fue de 96 meses (8 años) teniendo una edad mínima de 20 días y una máxima de 18 años (216 meses) pero es de destacar que 148 pacientes (74%) tenía más de 5 años, de los cuales el 39.5% (N=79) se encontraba entre los 5-12 años mientras que el 34.5% (N=69) tenía más de 12 años

Neumología fue el servicio del hospital que más pacientes tenía en nuestro estudio con 81 pacientes (40.5%), seguido por el servicio de oncología con 41 pacientes (20.5%) continuado por el servicio de inmunología con 21 pacientes (10.5%) y la unidad de terapia intensiva pediátrica con 20 pacientes (10%), a estos servicios los siguieron Infectología (12), Hematología (9), Unidad de terapia intensiva cardiovascular (5); mientras que, el otro 5.5% de pacientes se dividió en el resto de los servicios del hospital.

Para analizar las patologías de base de los pacientes, se utilizó una “categoría mayor” de acuerdo al tipo general de enfermedades, las cuales se agruparon de la siguiente manera:

Enfermedades hemato-oncológicas (N= 71), Inmunodeficiencias primarias (N= 40), Cardiopatías congénitas (N= 8), Neumopatía crónica (N= 64), Síndromes raros (N= 1), Otros (N= 16), los cuales a su vez se clasificaron en otras “categorías menores” y se describirán más adelante.

Se encontraron un total de 126 aislamientos con al menos una especie de *Aspergillus*, de diferentes sitios

ELIMINADOS

72 pacientes, cumplieron requisitos de eliminación, de los cuales 46 pacientes eran del sexo masculino y 26 de sexo femenino, con edades entre 20 días y 216 meses (18 años). De este grupo de pacientes eliminados 30% de los pacientes era adolescente, también un 22.2% del total de eliminados tenía como patología de base el diagnóstico de fibrosis quística. El 81.9% de todos los pacientes de este grupo tenía un cultivo positivo para una especie de *Aspergillus* (N= 59), de los cuales *A. versicolor* correspondió al 31.9% del total de aislamientos mientras *A. fumigatus* 25% y 9.7% de *A. niger* respectivamente. 25% contó con antígeno galactomanano positivo; sin embargo, no presentaba ninguna sintomatología clínica y se demostró negativización de ambas pruebas sin deterioro clínico del paciente a pesar de no haber recibido tratamiento antifúngico. El paciente con el síndrome raro (Síndrome de Rubinstein Taybi) se encontró en este grupo.

PACIENTES CON ALGÚN TIPO DE ASPERGILOSIS

De los 128 pacientes que continuaron en el estudio, 88 fueron del sexo masculino, lo que representó un 68.8% del total de la población mientras que 40 fueron del sexo femenino (31.2%), con una relación de 2.2:1 de masculinos sobre femeninos.

La edad mínima de estos pacientes fue de 1 mes; mientras que, la máxima fue de 216 meses (18 años) con una mediana de 120 meses (10 años), llama la atención que 80% de los pacientes fueron mayores de 5 años (N=102) y al ser estratificados 53 de ellos eran escolares y 49 adolescentes.

Los pacientes se agruparon de acuerdo a las patologías de base con las que contaban, categorizándolos por grupo mayor, de los cuales 57 tenía de base alguna enfermedad hemato-oncológica (44.5%), seguido por los pacientes con neumopatía crónica con 36 pacientes (28.1%) y en tercer lugar de frecuencia a los 26 pacientes con inmunodeficiencias primarias (20.3%). Seguidos a estos pacientes se contabilizaron 6 pacientes con cardiopatías congénitas y 3 pacientes con diagnósticos diversos de los cuales 2 tenían lupus eritematoso sistémico y el último paciente insuficiencia renal crónica.

Se analizaron los pacientes de acuerdo a una subdivisión de los grupos mayores encontrando que de los 57 pacientes con enfermedades hemato-oncológicas 30 tenían leucemia linfoblástica aguda (52.6%), 9 tenían leucemia mieloide aguda (15.7%) además se encontraron 6 pacientes con anemia aplásica (10.5%), 2 pacientes con anemia de Fanconi (3.5%), 3 pacientes con algún tipo de linfoma (5.2%), 3 pacientes con tumor de órgano sólido (5.2%) y 4 pacientes con patologías diversas (1 con adrenoleucodistrofia, 1 con osteopetrosis infantil, 1 con trombocitopenia megacariocítica congénita y 1 con neutropenia congénita severa).

De los 57 paciente con enfermedades hemato-oncológicas el 43.8% (N= 25) había sido sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) al momento de la detección de aspergilosis en cualquiera de sus formas.

En el grupo de los 26 pacientes con IDP se llevó a cabo una categorización de los pacientes de acuerdo a sus patologías encontrando que 11 de ellos (42.3%) tenía enfermedad granulomatosa crónica (ECG), 5 presentaron inmunodeficiencia combinada severa (SCID) lo que representó el 19.2% del total de pacientes con IDP. De los pacientes restantes 3 tenían síndrome de hiper IgE (11.5%), 1 déficit de adhesión leucocitaria (3.8%), 1 agamaglobulinemia ligada al X (3.8%), mientras que 5 tenían otras enfermedades diversas (19.2%) representados por 2 pacientes con deficiencia específica para antígenos polisacáridos, 1 con síndrome de hiper IgM, 1 con disqueratosis congénita y el último con hipogamaglobulinemia. En este grupo de pacientes con IDP, se encontró que 6 de ellos (23%) fueron sometidos a TCPH.

En total 6 pacientes tenían como diagnóstico una cardiopatía congénita como patología de base, lo que representó 4.6% del total de pacientes y fueron representados por 6 cardiopatías diferentes: CIA/CIV, Trasposición de grandes arterias, Coartación de la aorta, Hipoplasia del arco aórtico, Conexión anómala de las venas pulmonares y un paciente con estenosis aórtica; llama la atención que solo el paciente con estenosis aórtica estaba siendo abordado por el servicio de inmunología por sospecha de inmunodeficiencia primaria como patología predisponente, mientras que el resto de pacientes no contaban con otro antecedente de importancia excepto haber sido post operados para corrección de sus cardiopatías de base durante el periodo de tiempo del estudio.

De los 36 pacientes que se agruparon como neumópatas crónicos, el 88.8% tenía como diagnóstico de base fibrosis quística (N= 32) el resto del grupo estaba compuesto por 1 paciente con asma y 3 con neumopatía crónica per se, como diagnóstico por el servicio de neumología.

Encontramos que 85 de los 128 pacientes tuvo solicitado éste estudio (66.4%) y de estos 75 pacientes lo presentaron positivo (88.2%). Mientras que 66 pacientes tuvieron un cultivo positivo para al menos una especie de *Aspergillus* (51.5%), lo que se analizó de acuerdo al sitio de cultivo y se encontró que 34 muestras de los 66 totales provenían de lavado bronquioalveolar (50.7%), 12 de aspirado bronquial (17.9%), 10 de aspirado nasofaríngeo (14.9%), mientras que, el 9% de las muestras provenía de alguna biopsia (2 biopsias palatinas, 2 biopsias de piel, 1 biopsia de pulmón y 1 biopsia de tabique nasal). Además, se tuvieron cultivos positivos uno de humor vítreo, un urocultivo y dos de esputo.

De los 67 cultivos positivos, encontramos que 42 de ellos tenían una sola especie fúngica (62.6%), mientras que 20 tenían dos especies (29.8%), en 4 de ellos crecieron 3 especies (6%) y uno presentó 4 especies fúngicas(1.6%).

Cuando se analizaron las especies por aislamiento se encontraron los siguientes datos: 41 de los 42 aislamientos que contenían un solo tipo de hongo tenían alguna especie de *Aspergillus*, mientras un aislamiento en hemocultivo tuvo crecimiento de *Fusarium spp*. Cuando crecieron dos tipos de hongos, se encontró que 5 de los 20 aislamientos (25%) tenían dos especies diferentes de *Aspergillus*; mientras que, en los otros 15 casos se trató de una especie de *Aspergillus* con otro hongo de diferente genero (11 *Candida albicans* (55%), 1 *Candida glabrata*, 1 *Candida parapsilosis*, 1 *Rhizopus spp*, 1 *Penicillium spp*).

Los cuatro cultivos que tuvieron tres hongos presentaron dos modalidades, ya fuera 2 especies de *Aspergillus* y algún hongo de diferente género (un aislamiento con *A. nidulans*, *A. glaucus*, y *Cladosporium spp* y otro aislamiento con *A. fumigatus*, *A. flavus* y *C. glabrata*), o bien, tres especies distintas de *Aspergillus* (*A. nidulans*, *A. terreus* y *A. glaucus* o bien que se presentara *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. terreus*).

En una sola ocasión se presentó un aislamiento con cuatro hongos distintos y se caracterizó por tener *Aspergillus fumigatus*, *A. versicolor*, *C. albicans* y *C. glabrata* en un aspirado bronquial.

Al realizar nuestro análisis encontramos que durante el periodo de tiempo estudiado se presentaron 25 casos de aspergilosis invasiva, 52 casos de aspergilosis probable y 8 casos de aspergilosis posible de acuerdo a los criterios de la EORTC/MSG, también se presentaron 20 casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica y 22 casos de aspergilosis saprofitica.

ANÁLISIS ADICIONALES

Cuando se analizaron los casos de aspergilosis invasiva de acuerdo al sexo de los pacientes se encontró que para la aspergilosis invasiva probada se encontró que de los 25 casos, 15 pertenecieron a pacientes del sexo masculino (60%) mientras que 10 fueron del sexo femenino (40%), mientras que al analizar los 52 casos de aspergilosis invasiva probable, se mantuvo la mayoría de casos en pacientes del sexo masculino con 34 casos (65.4%) por 18 casos en el sexo femenino (34.6%) el mismo patrón se manifestó al analizar a los 8 pacientes con aspergilosis invasiva posible, de los cuales 6 fueron del sexo masculino (75%) mientras que 2 fueron del sexo femenino (25%); sin embargo, la diferencia en el sexo no fue estadísticamente significativo ($P = 0.113$)

Al analizar por grupos de edad a los pacientes con aspergilosis invasiva se encontró que los 25 pacientes con AI probada se distribuyeron en 4 casos para los lactantes mayores (16%), 2 casos en los pacientes preescolares (8%), 10 casos para los pacientes escolares (40%) y 9 casos para los adolescentes (36%). De los 58 pacientes con AI probable el 9.6% era lactante menor ($n = 5$), mientras que 3 pacientes eran lactantes mayores (5.8%), 7 fueron preescolares (13.5%), 19 pacientes fueron escolares (36.5%) y 18 adolescentes (34.6%). En el caso de los 8 pacientes con aspergilosis invasiva posible, se encontró 1 paciente lactante menor (12.5%), un lactante mayor (12.5%), 1 paciente preescolar (12.5%), 2 pacientes escolares (25%) y 3 pacientes adolescentes (37.5%). Por lo tanto, se concluye que la mayoría de los pacientes con aspergilosis invasiva en cualquiera de las categorías de la EORTC/MSG se distribuyó entre los pacientes mayores de 5 años (escolares); sin embargo, la edad tampoco demostró ser una variable con significancia estadística ($P = 0.94$)

Cuando se analizó el sitio anatómico más frecuentemente afectado de acuerdo la edad y sexo de los pacientes con aspergilosis invasiva encontramos que 22 de los 25 casos de aspergilosis invasiva probada fueron a nivel pulmonar (88%) y de estos 13 fueron pacientes masculinos y 9 pacientes femeninos, mientras que 48 de los 52 casos de aspergilosis invasiva probable fueron de igual manera afección pulmonar (92.3%) de los cuales 32 fueron pacientes masculinos y 16 femeninos, sin embargo en la aspergilosis invasiva posible, solo 2 pacientes tenían afección pulmonar (25%) y ambos pacientes fueron del sexo masculino.

A nivel de SNC se presentó un caso confirmado (4%) de un paciente adolescente del sexo femenino y 5 casos probables (9.6%) de los cuales 2 fueron en pacientes escolares, 1 paciente masculino y 1 paciente femenino. Los 3 casos restantes de la AI probable pertenecieron a 2 adolescentes de sexo masculino y 1 adolescente del sexo femenino.

Se presentaron 2 casos de aspergilosis invasiva probable a nivel hepático, ambos casos fueron pacientes masculinos. En bazo se presentó un caso de AI probable en un paciente masculino y a nivel renal se presentó 1 caso confirmado de un paciente femenino mientras que 2 casos probables de pacientes masculinos.

De los casos de aspergilosis invasiva cutánea se reportaron 2 casos confirmados, 2 casos probables, todos ellos en pacientes del sexo masculino.

Cuando se analizó la forma rinosinusal de aspergilosis invasiva se encontraron 3 casos confirmados, de los cuales 2 fueron en pacientes masculinos y 1 paciente femenino, así como, 2 casos probables, 50% en pacientes masculinos. También se presentó un caso de aspergilosis invasiva confirmada a nivel oftálmico en un paciente masculino.

Existieron 2 casos de aspergilosis invasiva probable sistémica sin un foco claro en 2 pacientes masculinos, así como 6 casos posibles de los cuales 4 fueron masculinos y 2 femeninos.

Al analizar el sitio anatómico más frecuentemente afectado en la aspergilosis invasiva de acuerdo a la patología de base (grupo mayor) encontramos que de los 22 pacientes con AI probada en pulmón, 9 pacientes tenían una enfermedad hemato-oncológica de base (40.9%) mientras que 11 pacientes tenían una inmunodeficiencia primaria (50%) 1 paciente tenía una cardiopatía de base (CIA/CIV) y 1 paciente era neumópata crónica (fibrosis quística). En el caso de los pacientes con aspergilosis invasiva probable en pulmón se encontró que 33 de los 48 pacientes (68.7%) tenían como base una enfermedad hemato-oncológica, seguido de 7 pacientes con IDP (14.5%), 4 pacientes con cardiopatías congénitas (8.3%), 1 paciente con neumopatía crónica (2%) y 3 pacientes con patologías diversas (6.3%) de los cuales 2 pacientes tenían lupus eritematoso sistémico y 1 paciente insuficiencia renal crónica. De los dos pacientes que presentaron AI posible a nivel pulmonar tenían como patología de base LAL y SCID respectivamente.

Todos los casos de AI a sistema nervioso central, tanto el caso confirmado; como los 5 casos probables tenían como factor de riesgo tener LAL como patología de base.

De los casos probables de aspergilosis invasiva a hígado, uno de los pacientes tenía LAL mientras que el otro tenía como antecedente tener enfermedad granulomatosa crónica. El único caso probable de AI a nivel esplénico se encontró en un paciente con LAL.

El caso de AI probado en riñón se le encontró a una paciente con LAL, de igual manera que los 2 casos probables. Al analizar los casos de AI cutánea, encontramos que los 2 casos confirmados se encontraron en pacientes con LAL mientras que los 2 casos probables se dividieron, 1 en paciente con LAL y otro para un paciente con hipoplasia del arco aórtico.

De los 3 pacientes que presentaron AI probada en paladar/senos paranasales, 1 paciente tenía LAL, 1 LAM y el otro linfoma de Burkitt; mientras que, de los 2 casos de AI probable, uno presentaba LAL y el otro LAM.

Analizamos a los pacientes con patología hemato-oncológica de base que había sido sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y habían presentado posteriormente alguna forma de aspergilosis invasiva, de las cuales encontramos que existieron 2 casos comprobados a pulmón (8%) 15 casos probables (60%), 2 casos probables a SNC (8%), 1 caso probable en riñón (4%), 2 casos probables a nivel rinosinusal/palatino (8%), 1 caso comprobado a piel (4%), 1 caso probado a nivel oftálmico (4%), 2 casos probables de aspergilosis sistémica sin foco (8%) así como uno posible (4%). Del total de pacientes que fueron sometidos a TCPH se encontró que 10 días después de la TCPH fue el tiempo mínimo entre el trasplante y la presencia de cualquier forma de AI, con una duración máxima de 484 días y una mediana de 99 días.

De igual manera analizamos a los pacientes con IDP como patología de base que hubieran sido sometidos a TCPH y presentaran posteriormente alguna forma de aspergilosis invasiva de los cuales, 2 pacientes presentaron AI probada a nivel pulmonar y 2 probables en el mismo sitio; 1 paciente presentó AI posible a nivel pulmonar y 1 más sistémico sin foco.

De los pacientes con IDP que fueron sometidos a TCPH y posteriormente presentaron alguna forma de aspergilosis invasiva, se encontró que el lapso de tiempo mínimo entre el trasplante y la aparición de la sintomatología fue de 3 días, mientras que el máximo fue de 354 días con una mediana de 28 días.

Al analizar los aislamientos de todos los pacientes con AI se encontró que en los 25 pacientes con AI probada existieron 16 aislamientos con 1 sola especie (64%), 8 aislamientos con 2 especies (32%) y un aislamiento con 3 especies (4%) de los cuales *Aspergillus fumigatus* se encontró en 9 ocasiones (36%), seguido por *A. versicolor* (24%) y *A. flavus* (24%) en 6 ocasiones cada uno, después encontramos a *Aspergillus spp* con 5 aislamientos (20%) y en último lugar *A. terreus*, *A. glaucus* y *A. ochraceus* con un aislamiento respectivamente, lo que representó el 4% para cada uno de ellos. También se encontraron 4 coinfecciones, 3 de ellas con *Candida albicans* y una con *C. glabrata*, así como 1 vez con *Penicillium spp*.

Analizamos a los pacientes que cumplieron criterios para aspergilosis broncopulmonar alérgica de acuerdo a sus características demográficas encontrando que, de los 20 pacientes, 15 pertenecían al sexo masculino (75%) mientras que 5 pacientes pertenecían al sexo femenino (25%) lo que guardó una proporción de 3:1 veces para los varones. La edad mínima de presentación de estos pacientes fue de 1 mes de vida y un máximo de 216 meses (18 años) con una mediana de 144 meses (12 años). Al categorizarlo de acuerdo a su grupo de edad encontramos que 50% de los pacientes eran adolescentes (N= 10) mientras que 40% de ellos eran escolares (N= 8) y 2 pacientes fueron lactantes menores, por lo que se demuestra que al menos el 90% de los pacientes tenían más de 5 años.

Al realizar el análisis de los pacientes con ABPA basándonos a la patología de base encontramos que 20% de los pacientes tenía una IDP de base (N= 4), de los cuales 1 paciente tenía hipogamaglobulinemia, 1 paciente con SCID, 2 pacientes con deficiencia específica para antígenos polisacáridos; mientras que 80% eran neumópatas crónicos (N= 16) de los cuales el 93% tenía fibrosis quística como enfermedad de base (N= 15) y 1 paciente tenía asma.

De los pacientes con ABPA se realizó un análisis basado en los aislamientos de los cultivos, encontrando que el 66.7% de las veces se aisló una sola especie (N= 12) mientras que en 5

aislamientos existían 2 especies (27.8%) y en una ocasión se presentaron 3 especies distintas (5.6%); de los 18 pacientes en los que se obtuvo aislamiento se cuantificaron las especies más frecuentemente aisladas, de las cuales *A. fumigatus* se reportó en 10 ocasiones (55.6%), *A. terreus* (11.1%), *A. versicolor* (11.1%) y *A. flavus* (11.1%) se reportaron en 2 ocasiones cada uno mientras que *A. nidulans* (5.6%), *A. niger* (5.6%), *A. glaucus* (5.6%) y *A. spp* (5.6%) se reportaron en 1 ocasión respectivamente. Además, existió coinfección con otros hongos distintos al género *Aspergillus*, representado por 2 *C. albicans*, 1 *C. glabrata*, 1 *C. parapsilosis* y 1 *Rhizopus spp*.

De igual manera se analizó a los pacientes que cumplieron el diagnóstico de aspergilosis saprofítica, de los cuales 17 eran del sexo masculino (77.3%) mientras que 5 fueron del sexo femenino (22.7%), con edades que variaron entre los 60 meses (5 años) y los 168 meses (14 años) con una mediana de 108 meses (9 años), al agruparlos de acuerdo a su edad, se encontró que 13 de ellos eran escolares (59.1) mientras 9 eran adolescentes (40.9%).

Al investigar las patologías de base de los pacientes con aspergilosis saprofítica encontramos que el 81.8% de ellos eran neumopatas crónicos (N= 18) seguidos por 2 pacientes con IDP (9.1%) caracterizados por 1 paciente con EGC y 1 paciente con agamaglobulinemia ligada al X; los otros 2 pacientes restantes tenían como diagnóstico de base una enfermedad hemato-oncológica (9.1%) concretamente LLA.

Al analizar los aislamientos de los cultivos en los pacientes con aspergilosis saprofítica encontramos que en 12 pacientes de los 22 con este diagnóstico, se aisló 1 sola especie (54.5%), en 7 ocasiones se aislaron 2 especies (31.8%) en 2 ocasiones hubo 3 especies distintas (9.1%) y 1 vez se presentaron 4 especies distintas. Las especies de *Aspergillus* más frecuentemente aisladas en aspergilosis saprofítica fueron *A. fumigatus* en 8 ocasiones (36.4%), *A. flavus* en 5 ocasiones (22.7%), mientras que *A. niger* (13.6%), *A. nidulans* (13.6%), *A. terreus* (13.6%) y *A. versicolor* se aislaron en 3 ocasiones cada uno (13.6%); el resto de especies fueron *A. glaucus* con 2 aislamientos, lo que le representó el 9.1% del total. Además, se presentó coinfección con otro tipo de hongos distintos a *Aspergillus* en 2 ocasiones, una con un aislamiento de *A. flavus* con *C. albicans* y otra de *Aspergillus nidulans*, *A. glaucus* y *Cladosporium spp*.

Se analizó la mortalidad de la aspergilosis invasiva de acuerdo a las categorías de la EORTC/MSG encontrando que 9 de los 25 pacientes con AI probada, presentaron una defunción asociada (36%), mientras que en el grupo de la AI probable fallecieron 27 de los 52 pacientes (51.9%) y no se presentó ninguna defunción de los pacientes con AI posible, sin embargo, al analizar la significancia estadística se encontró un valor de la *P* en 0.001

La mortalidad general de este estudio tomando en cuenta todas las formas de aspergilosis fue de 36 pacientes de los 128, lo que se traduce en un 28.1% global; sin embargo, es bien sabido que tanto ABPA como las formas saprofíticas tienen una mortalidad extremadamente baja, pero al cuantificar la mortalidad general de la AI, encontramos que fallecieron 36 de los 85 pacientes (42.4%)

Cuando se analiza la mortalidad de la AI por grupos de edad se encontraron 3 defunciones en lactantes mayores (75%) con AI probada, 2 defunciones de pacientes preescolares con AI probada (100%), mientras que en los pacientes escolares con AI probada fallecieron 2 de 10 pacientes

(20%) también hubo 2 defunciones de los 9 pacientes con AI probada en el grupo de adolescentes (28.5%).

Al analizar a los pacientes con AI probable se encontraron 2 defunciones de 5 pacientes lactantes menores (40%), 1 defunción de 3 pacientes lactantes mayores (33.3%), de los pacientes preescolares murieron 4 de 7 pacientes (57.1%), en los escolares 7 de 19 pacientes perecieron (36.8%) mientras que de los adolescentes murieron 13 de 18 pacientes (72.2%). En el grupo de los pacientes con AI posible no se registraron defunciones.

Cuando se analizó la mortalidad de los pacientes con AI por patología de base, se encontró que de los 54 pacientes con diagnóstico hemato-oncológico 25 pacientes murieron (46.3%), sin embargo, en el grupo de pacientes con IDP se presentaron 6 muertes en 20 pacientes (30%), de los 6 pacientes con cardiopatía congénita se presentaron 2 defunciones (33.3%), en el grupo de los neumópatas crónicos se encontraron 2 pacientes de los cuales 1 murió (50%)

Intencionadamente se buscó dentro de los pacientes con AI en cualquiera de sus variantes a los pacientes que habían tenido terapia antifúngica profiláctica, encontrando resultado positivo en 49 de 85 pacientes (57.6%), al analizar con qué tipo de antifúngico se estaba brindando profilaxis encontramos que 10 de los 85 pacientes (11.8%) tenían itraconazol como su esquema profiláctico, mientras que 35 de ellos utilizaba fluconazol (41.2%), 3 pacientes recibían caspofungina (3.5%) y 1 paciente voriconazol (1.2%).

Cuando se analiza la mortalidad en los pacientes con AI basándose en la presencia o ausencia de profilaxis se encuentra que de los 49 pacientes que recibían algún tipo de profilaxis, 24 murieron (49%) mientras que 12 de los 36 pacientes que no recibieron ningún tipo de profilaxis fueron los pacientes fallecidos (33.3%) por lo que se realizó el análisis de acuerdo al tipo de profilaxis, encontrando que de los 10 pacientes que recibían itraconazol; 2 de ellos murieron (20%), mientras que en el grupo que recibía fluconazol (N= 35) el 54.3% de ellos murió (N= 19) al igual que murieron 2 de 3 pacientes con caspofungina (66.7%) y el único paciente que recibía voriconazol lo cual resultó ser estadísticamente significativo ($P= 0.33$)

Por último, analizamos el esquema antifúngico utilizado como esquema dirigido contra AI en cualquiera de sus formas encontrando que el voriconazol se utilizó como el antifúngico de primera elección en 60 de los 85 casos (75%) seguido por Anfotericina B de complejo lipídico en 18 ocasiones (22.5%) mientras que tanto, caspofungina como Anfotericina B deoxicolato se utilizaron en una ocasión cada una (1.3%). Sin embargo, observamos que 35 de los 85 casos, se requirió uso de esquemas combinados (41.2%) siendo Voriconazol acompañado de Caspofungina la combinación más frecuentemente utilizada con un 51.4% (N= 18) seguido por Voriconazol con ABLC en un 34.3% (N= 12), la combinación de ABLC con Posaconazol se empleó en 1 ocasión (2.9%) mientras que el uso de terapia triple a base de Voriconazol, Caspofungina y ABLC fue requerido en 4 ocasiones (11.4%).

DISCUSIÓN

Mundialmente los casos de micosis sistémicas han aumentado gradualmente, en un estudio descriptivo, retrospectivo realizado de 1996 a 2006 en el Centro Médico Nacional siglo XXI encontraron 32 casos de aspergilosis, con un predominio de *Aspergillus fumigatus* (N= 20) seguido de *A. flavus* y *A. niger* con 2 casos respectivamente, desafortunadamente, ese estudio no clasifica

por sitio afectado ni por grado de estratificación en base a los criterios de la EORTC/MSG.(74) mientras que en nuestro estudio tuvimos 85 casos de AI categorizados en 25 casos probados, 52 casos probables y 8 posibles en el transcurso de 4 años.

En el hospital de la universidad de Rennes, en Francia en un estudio descriptivo realizado de manera retrospectiva entre los años 1998-1999 y de manera prospectiva del año 2000 al 2004 (6 años) encontraron 88 pacientes tanto de población adulta como pediátrica, en ellos el 14% fue AI probada, 59% AI probable y 27% posible.(7) Esta distribución fue parecida a la nuestra teniendo el mayor número de pacientes en la categoría de AI probable con un

En otro estudio retrospectivo de la universidad de Texas realizado entre 1989 y 2008 encontraron 371 casos de IFI de acuerdo a los criterios de la EORTC/MSG realizados de 1213 autopsias (31%) de los cuales el 59.5% eran del sexo masculino, al igual que nuestra población estudiada. También encontraron la mayoría de pacientes tenía como patología de base una enfermedad hematológica; sin embargo, la patología más frecuente en el estudio de Texas fue LAM con 39.9% seguido por LAL con 16.9%(30), mientras que en nuestro estudio fue más frecuente encontrar LAL (23.4%) que LAM (7%).

Al igual que en nuestro estudio, en el estudio del Lewis *et al.* existieron pacientes con cultivos múltiples ya fuera para una sola especie de *Aspergillus* o en combinación con otras especies del mismo género o coinfecciones con otros tipos de hongos(30), pero en ambos estudios el hongo más frecuentemente aislado fue *Aspergillus fumigatus*, sin embargo, llama la atención que *Aspergillus versicolor* no se encuentre descrito en ninguno de los aislamientos dentro de esos 20 años de estudio mientras que en nuestro estudio se encuentra en igual número de aislamientos con *Aspergillus flavus* como la segunda especie más frecuentemente aislada en AI de nuestro estudio.

Al respecto, encontramos una publicación de la República Checa en donde analizaron con técnicas de secuenciación de ADN multilocus de 178 aislamientos de *Aspergillus* entre 2007-2011, en este estudio no se encontró reportes de *A. versicolor* como enfermedad fúngica invasiva; sin embargo, llama la atención que fue causante del 50% del total de casos de onicomiosis probada, de los cuales se tuvieron 13 aislamientos con esta especie.(76)

Sin embargo, en un estudio realizado en Taiwán entre 2000 y 2009 encontró un total de 776 pacientes con cultivo positivo para *Aspergillus*, posterior al aplicar los criterios de la EORTC/MSG tuvieron 35 casos de AI probada y 61 casos de AI probable, de estos pacientes 40 pacientes tuvieron aislamiento de *A. fumigatus*, pero otros 40 tuvieron *A. flavus*, lo que representó 41.7% para cada uno. Lo que llamó nuestra atención fue que tuvieron 22 aislamientos con *A. versicolor* y de ellos 2 casos fueron de AI probada (2.1%) (77).

En un reporte de caso en India, se describió que *A. versicolor* es capaz de causar aspergilosis invasiva asociada a la ventilación mecánica, aun en pacientes que no tendrían inmunodeficiencia de base(78)

Esto nos indica que probablemente *A. fumigatus* seguirá siendo sin lugar a duda la más frecuente de las especies causantes de aspergilosis, pero puede presentarse una distribución geográfica distinta con diferentes especies, pero además nos sugiere que nuevas especies como *A.*

veriscolore están empezando a irrumpir como agentes causales de AI, contrario a la percepción previa que se le guardaba como agentes contaminantes.

En el caso de los pacientes con inmunodeficiencias primarias, como en los 26 pacientes que ingresaron en nuestro estudio, de los cuales 11 fueron pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, la patología más frecuente afectada por *Aspergillus* tal como se describe en la literatura, por ejemplo, en Francia se reportó que en los pacientes con EGC presentaban una incidencia de 206 casos por 100 pacientes con EGC/año con *A.fumigatus* cercano al 50% de todos los aislamientos, además reportaban que 34% de las muertes en pacientes con EGC eran atribuibles a aspergilosis.(79) En otro estudio también en Francia se reporta que el 17% de los pacientes con EGC desarrollaran AI, llama la atención la especial importancia que prestan sobre el aumento de la mortalidad de los pacientes en quienes se aisló *A. nidulans*.(80)

Otro estudio retrospectivo de 14 años en el Instituto Pasteur en Francia reporta que cerca del 30% de los pacientes con EGC presentarán afección a nivel pulmonar, mientras que ,cerca del 40% desarrollan afección a nivel óseo(81).

Una de las cohortes más grandes que conocemos en pacientes con EGC contiene 268 pacientes con diagnóstico confirmado de esta patología y comprende desde 1969 hasta 2012, publicado por la IDSA demuestra que de las veces que se presentó AI, cerca del 80% se encontraba a nivel pulmonar mientras que menos del 5% se presentaba en hueso.(82)

En nuestro estudio no encontramos ningún paciente que presentara osteomielitis fúngica, pero el 50% de los pacientes con IDP presentó enfermedad pulmonar y la mortalidad en este grupo de pacientes fue del 30%

También se reporta que los pacientes con síndrome de Job (hiper IgE) como los 3 casos que presentamos y que ocuparon el 11.5% de todos nuestros pacientes con IDP, son más propensos a las infecciones fúngicas, sobre todo a nivel cutáneo en hasta un 60% de los casos y pulmonar de manera secundaria a las lesiones que deja como secuela las múltiples infecciones bacterianas con la que este grupo de pacientes se infecta, propio de su enfermedad, sin embargo cuando esto se presenta existe reportes de mortalidad hasta un 40% a pesar del tratamiento(79). En el estudio de la doctora Lanternier *et al.* se reporta que 20% de los pacientes con síndrome de hiper IgE autosómico dominante presentarán AI.(80)

Cuando analizamos la profilaxis nos dimos cuenta que nuestros pacientes se encontraban con distintos esquemas en estos años de estudio, muy distinto a lo que dicen las recomendaciones internacionales, de ellos, las guías publicadas en la IDSA en 2016 quienes recomiendan el uso de posaconazol como primera línea, en su defecto recomiendan el uso de voriconazol en los pacientes que se espera que permanecerán con neutropenia prolongada o en aquellos pacientes que cuentan con mayor riesgo de presentar una IFI.(52)

La evidencia ha demostrado que el uso de fluconazol no es útil para prevenir los casos de aspergilosis, aunque sí lo es para otras micosis invasivas, mientras que itraconazol, aunque ha demostrado ser eficaz para su prevención como lo demostró en el estudio de Marciano *et al.*(82)

En los estudios realizados especialmente de profilaxis en pacientes post TCPH se recomienda que se utilice como profilaxis un triazol de segunda generación si se cuenta con alto riesgo de IFI,

mientras que al mismo tiempo recomiendan que se utilice este mismo esquema cuando el paciente presente datos de EICH pulmonar independientemente de otras características clínicas(66). Sin embargo, en nuestro estudio encontramos de nueva cuenta esquemas muy distintos a pesar de que existe evidencia que demuestra que la profilaxis con voriconazol ha disminuido la mortalidad a 90 días ($P = 0.05$)(65)

RECOMENDACIONES

Debido a la letalidad de la enfermedad cuando se presenta como enfermedad invasiva, es imperativo continuar iniciar vigilancia activa de pacientes en riesgo de padecer esta enfermedad

Es necesaria la revaloración del esquema profiláctico para pacientes con alto riesgo de padecer AI, cambiando de ser posible el fármaco utilizado como profiláctico ya que actualmente los triazoles de primera generación se han visto superados ampliamente en su efectividad profiláctica por otro tipo de antifúngico como los triazoles de segunda generación.

Es de suma importancia comenzar a medir los niveles farmacológicos séricos para asegurarse tanto el éxito terapéutico como la seguridad del paciente al evitar niveles excesivamente elevados que puedan llevar a la aparición de efectos adversos severos.

Sería recomendable que se realizaran estudios genéticos a los pacientes con mayor riesgo de presentar IFI para poder valorar la posibilidad de ser metabolizadores rápidos o lentos de ciertos fármacos para poder realizar los ajustes pertinentes a las dosis de los fármacos y asegurar de esta manera el mantener los niveles terapéuticos adecuados.

Es necesario implementar medidas de prevención de adquisición de la enfermedad en el ambiente hospitalario, realizando planes estratégicos de control, sobre todo durante periodos de construcción/remodelación de áreas del hospital, de acuerdo a las guías internacionales.

Sugerimos que se continúe el estudio de esta patología en nuestro hospital, preferentemente de manera prospectiva para disminuir los sesgos a los que todo estudio retrospectivo es inherente.

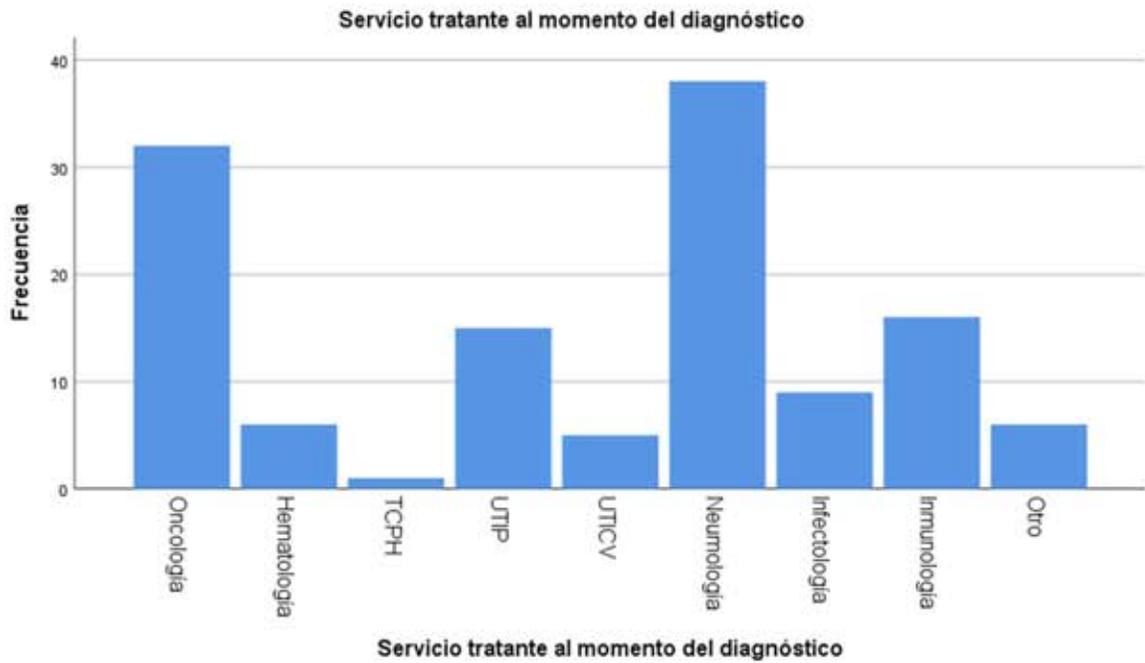
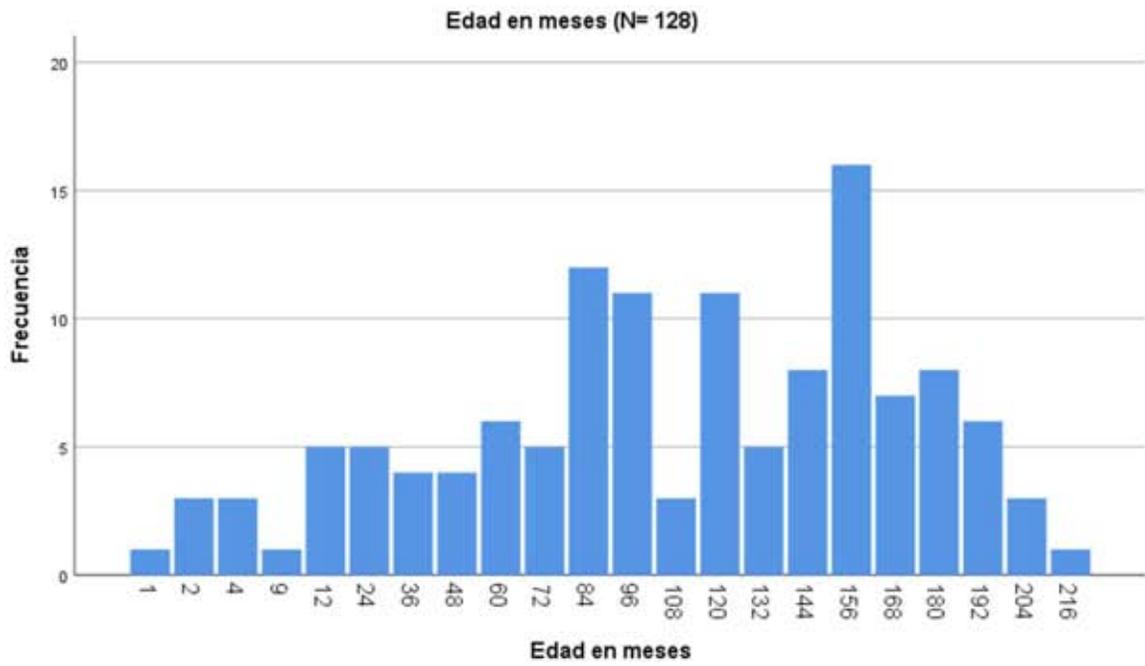
Consideramos de suma importancia la creación de un protocolo o guía implementado en nuestro hospital para poder de esta manera homogeneizar los procedimientos médicos tanto diagnósticos como terapéuticos, basados en el conocimiento internacional y en lo que este estudio ha generado.

ANEXOS

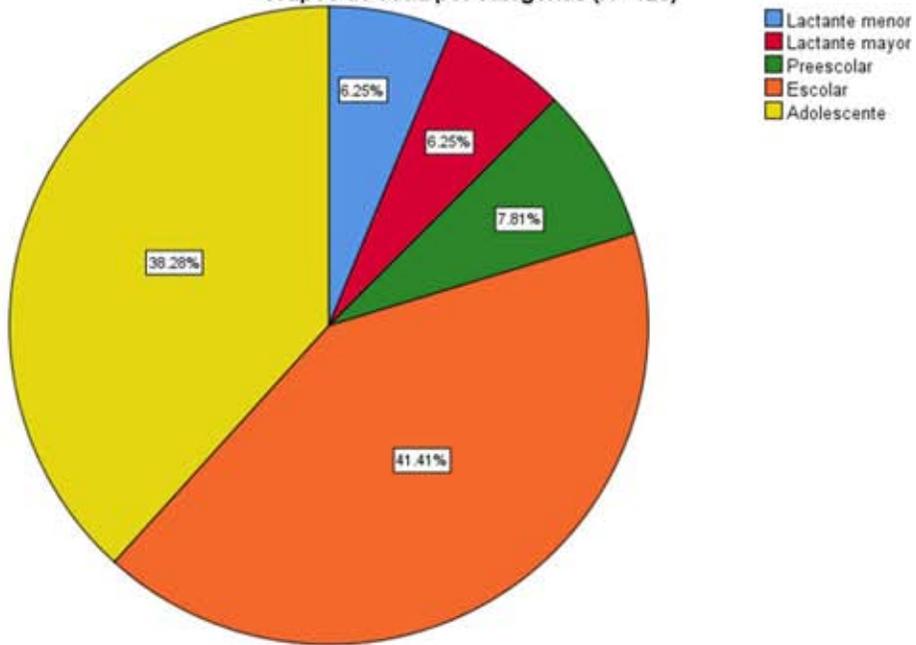
Cronograma de actividades

Actividades	Diciembre	Enero-Febrero	Marzo-Abril	Mayo	Mayo
Búsqueda bibliográfica	X				
Planeación de protocolo	x	X			
Revisión y aprobación		X			
Desarrollo del protocolo			X		
Resultados y análisis				X	
Presentación de la tesis					X

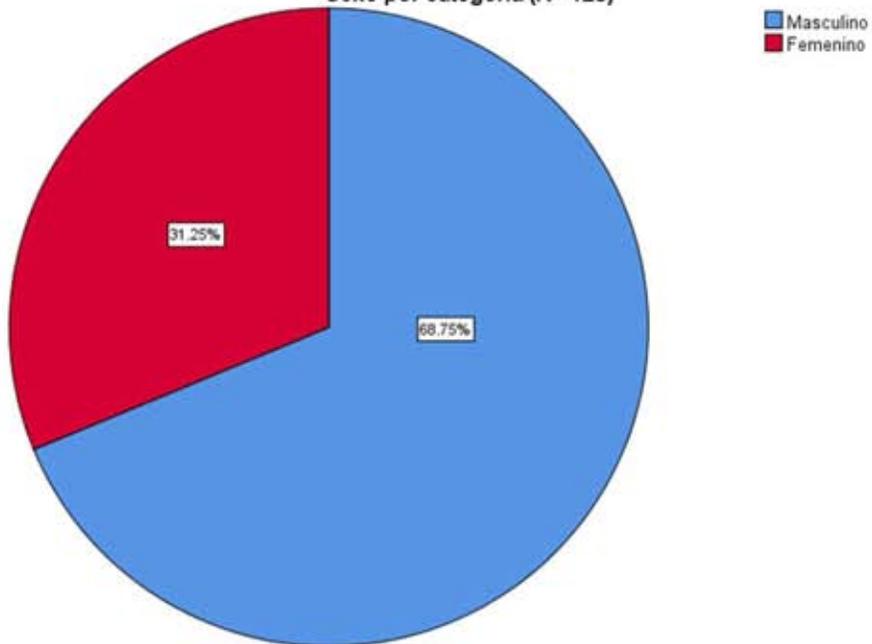
GRÁFICAS.

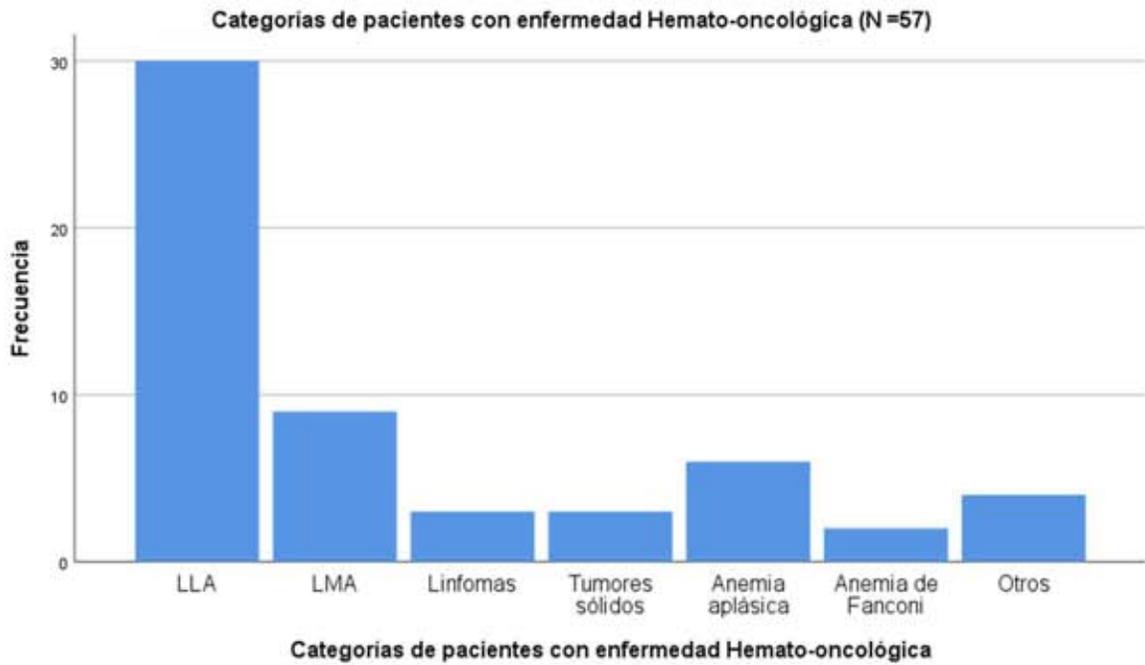
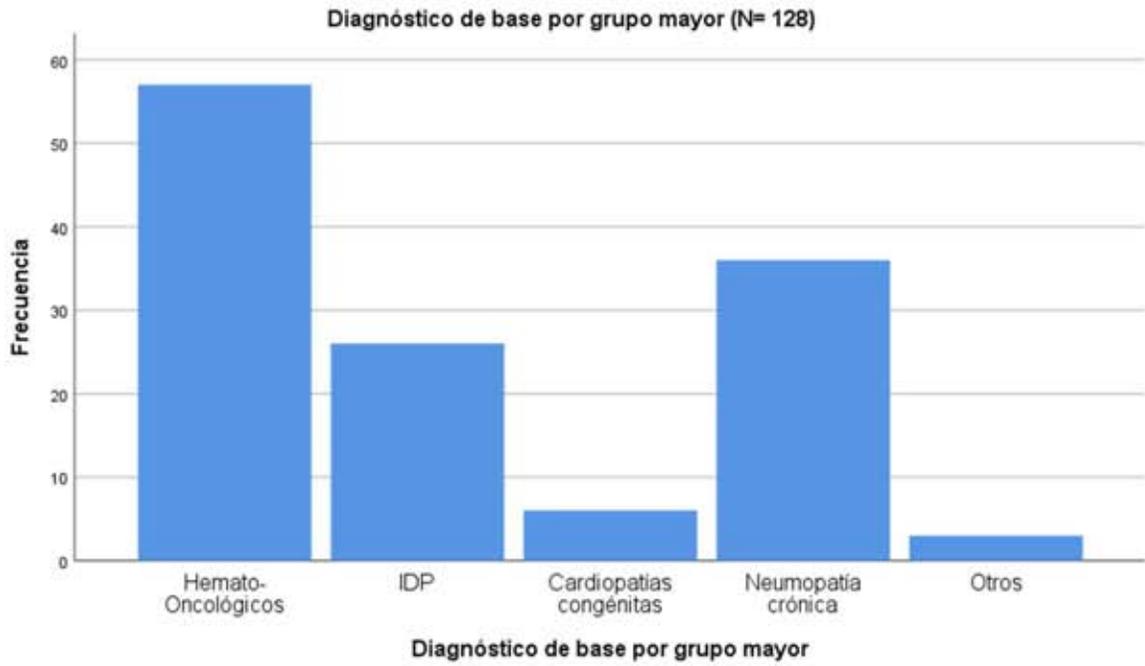


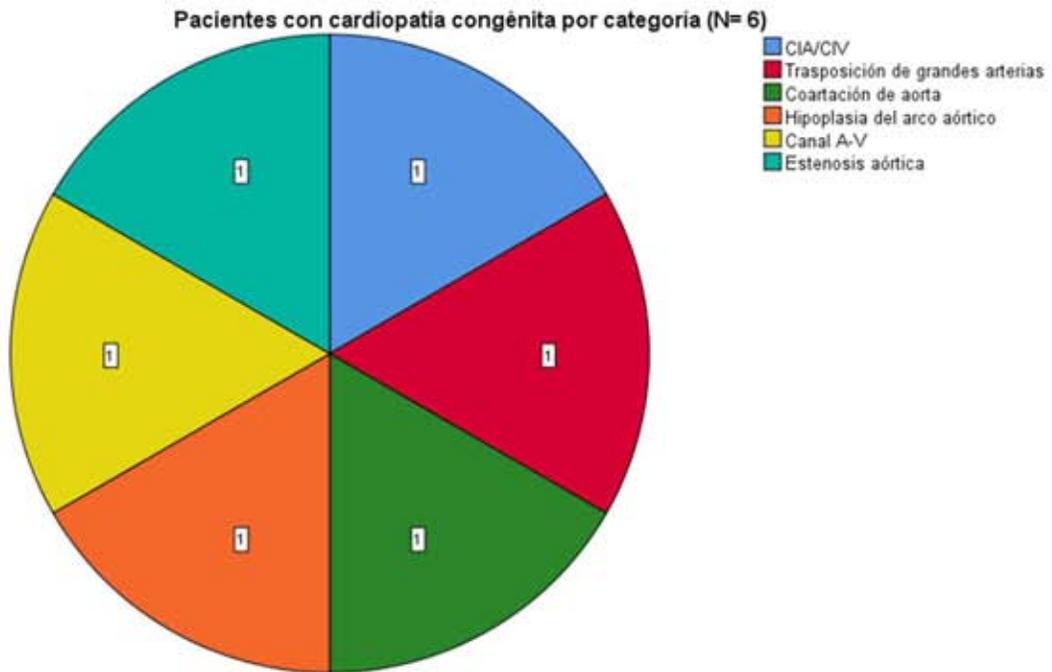
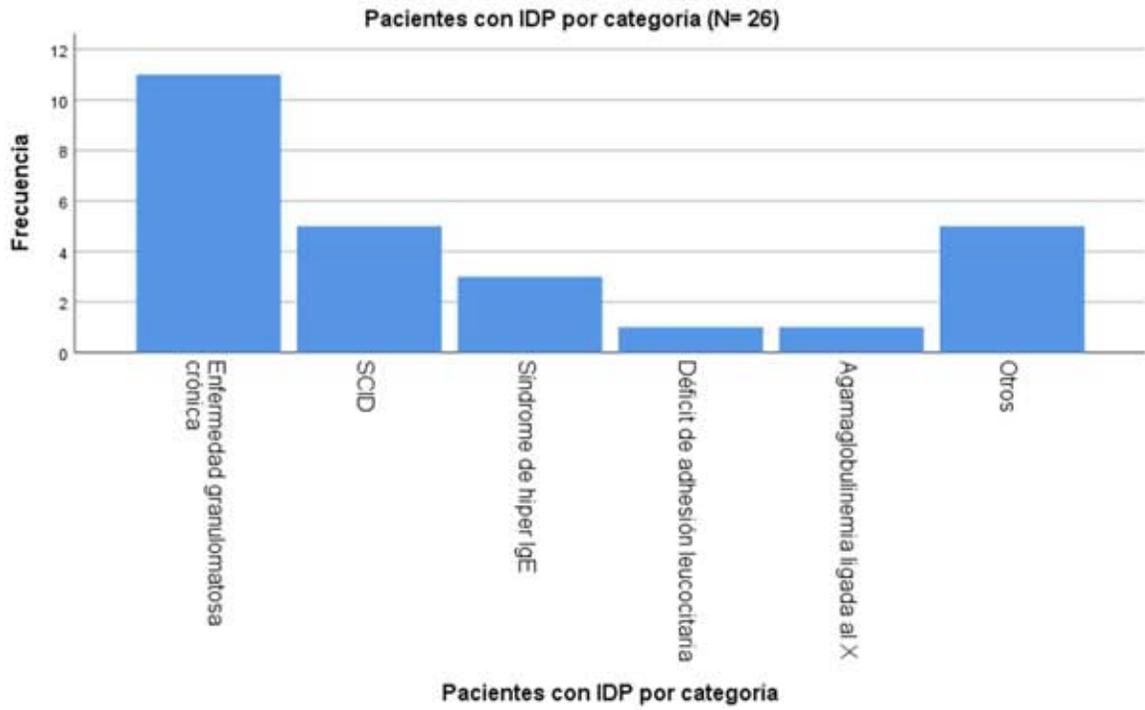
Grupos de edad por categorías (N= 128)



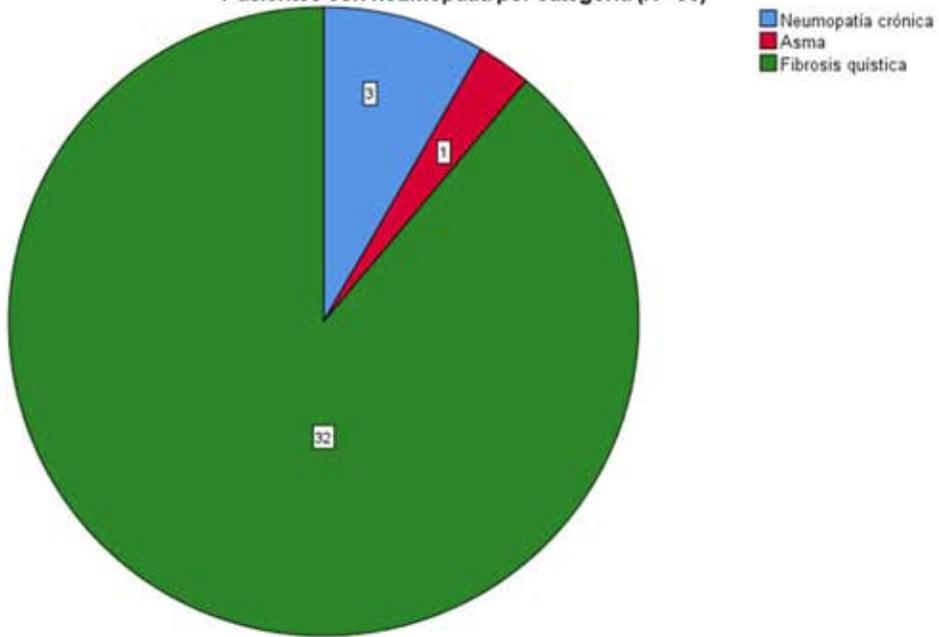
Sexo por categoría (N= 128)



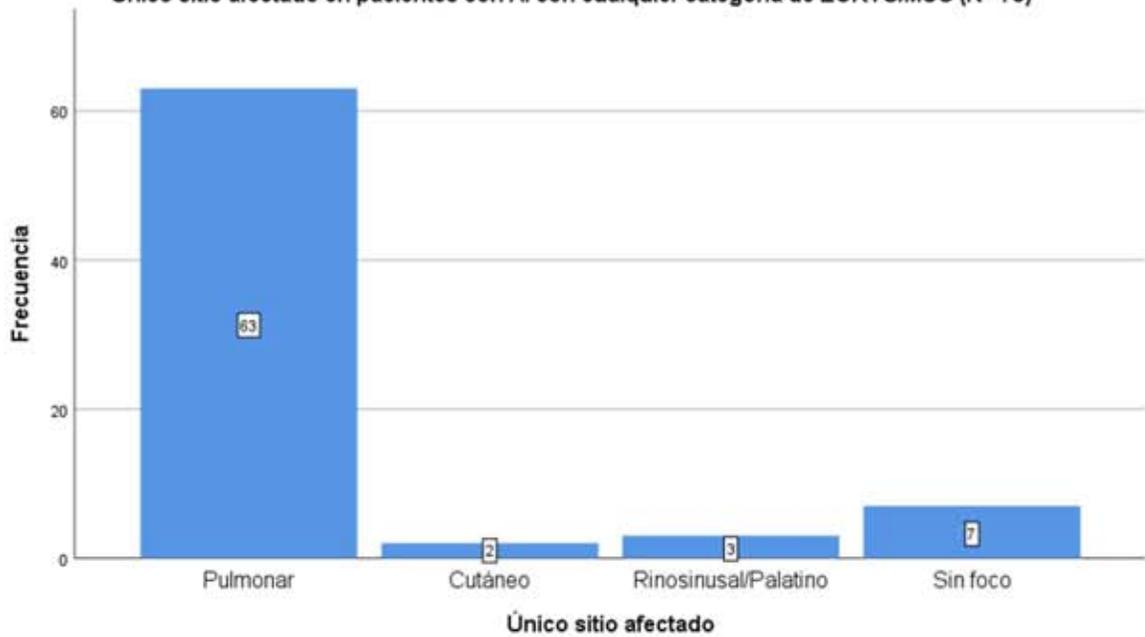


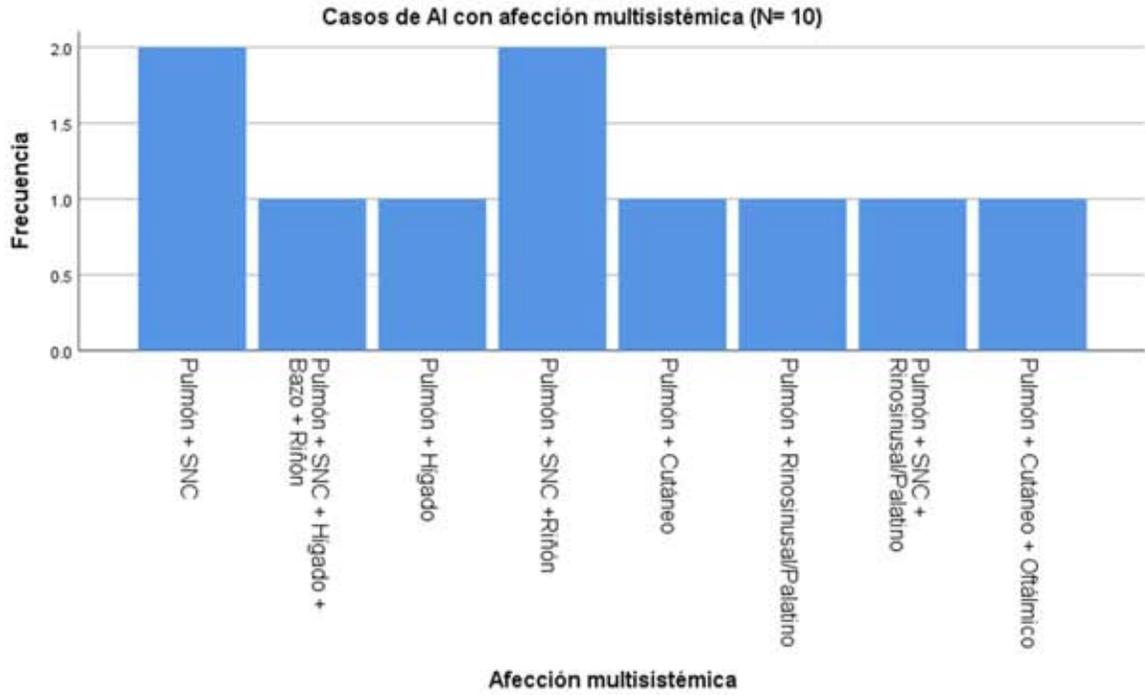


Pacientes con neumopatía por categoría (N= 36)

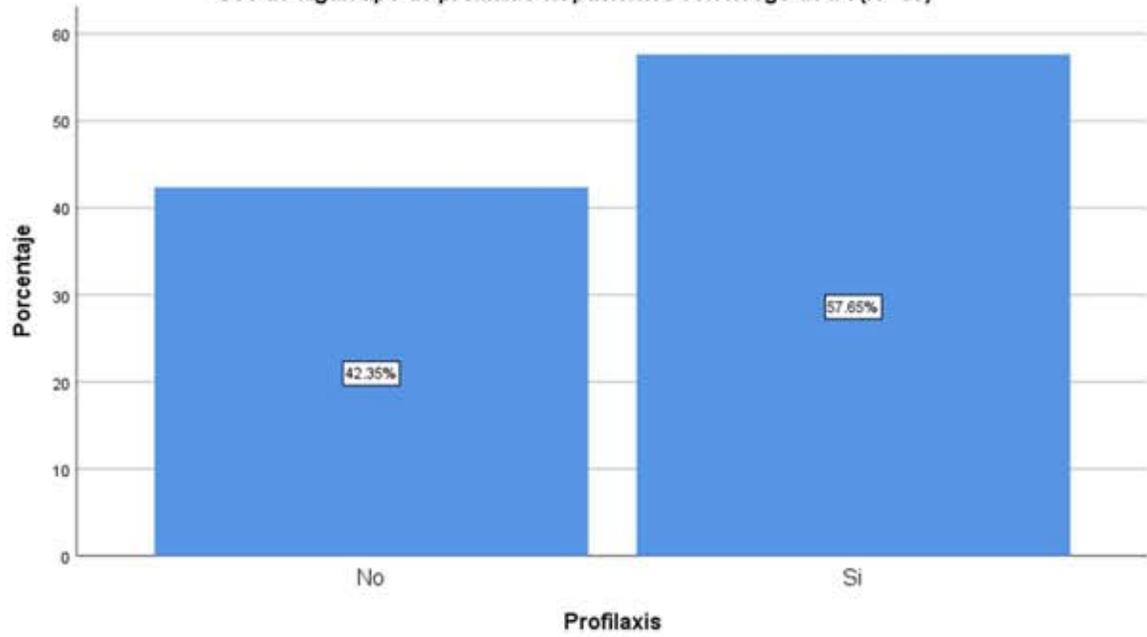


Único sitio afectado en pacientes con AI con cualquier categoría de EORTC/MSG (N= 75)

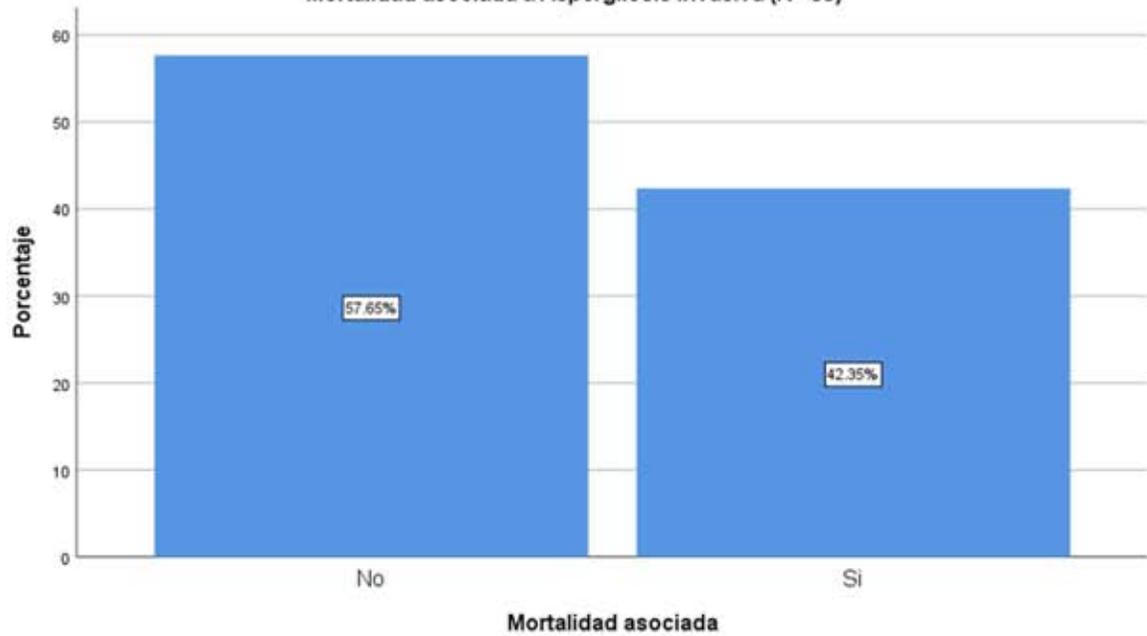


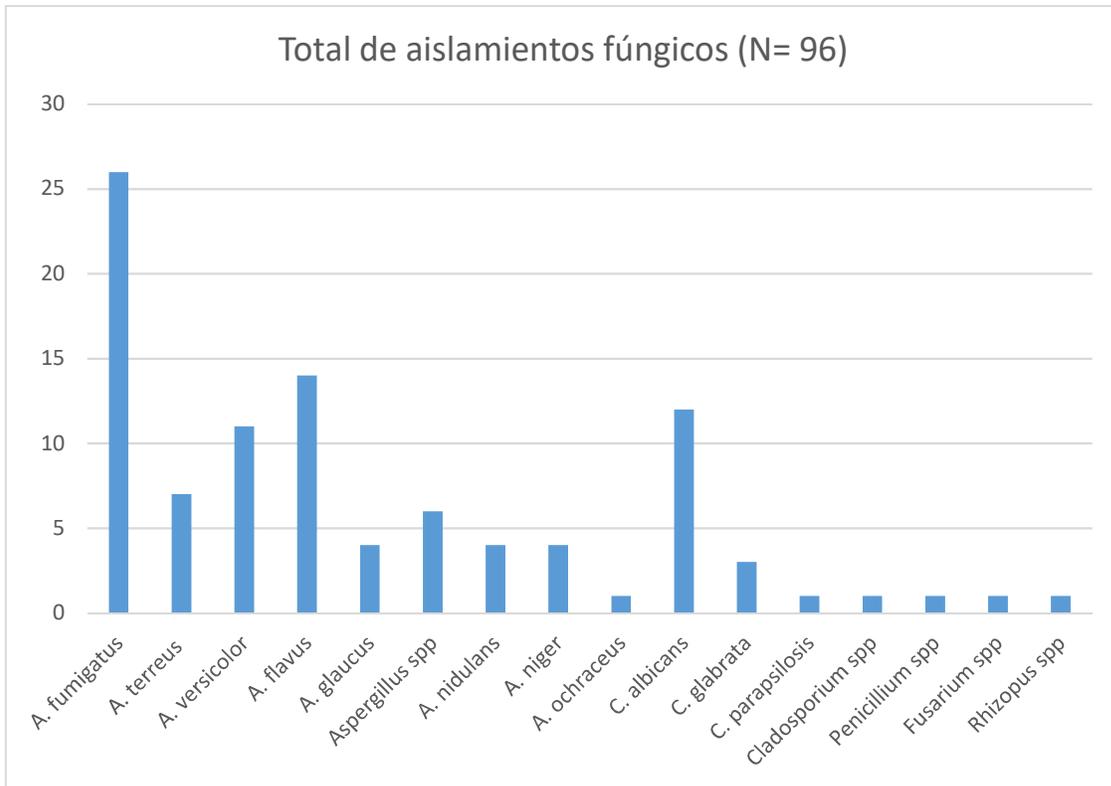


Uso de algún tipo de profilaxis en pacientes con riesgo de IFI (N= 85)

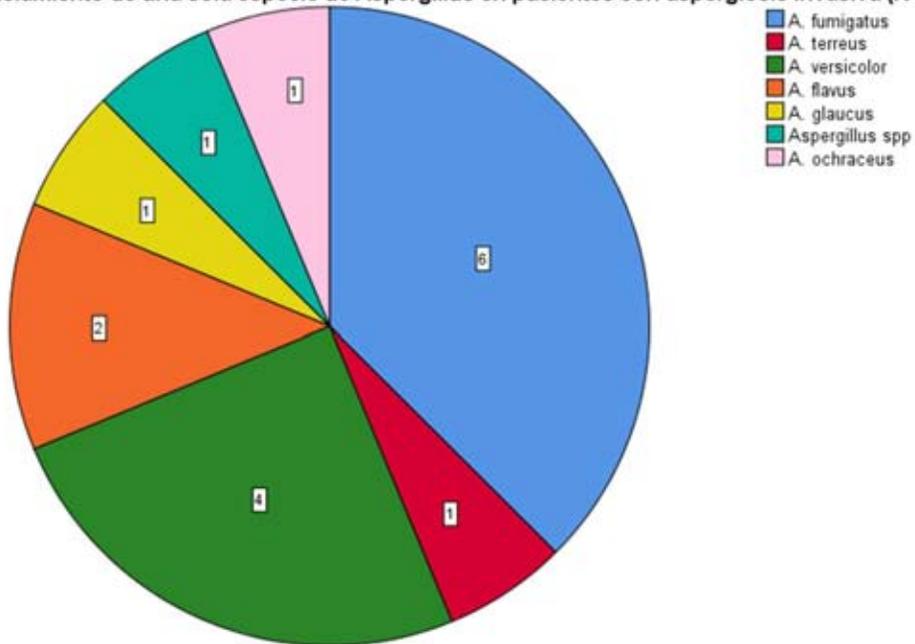


Mortalidad asociada a Aspergilosis Invasiva (N= 85)

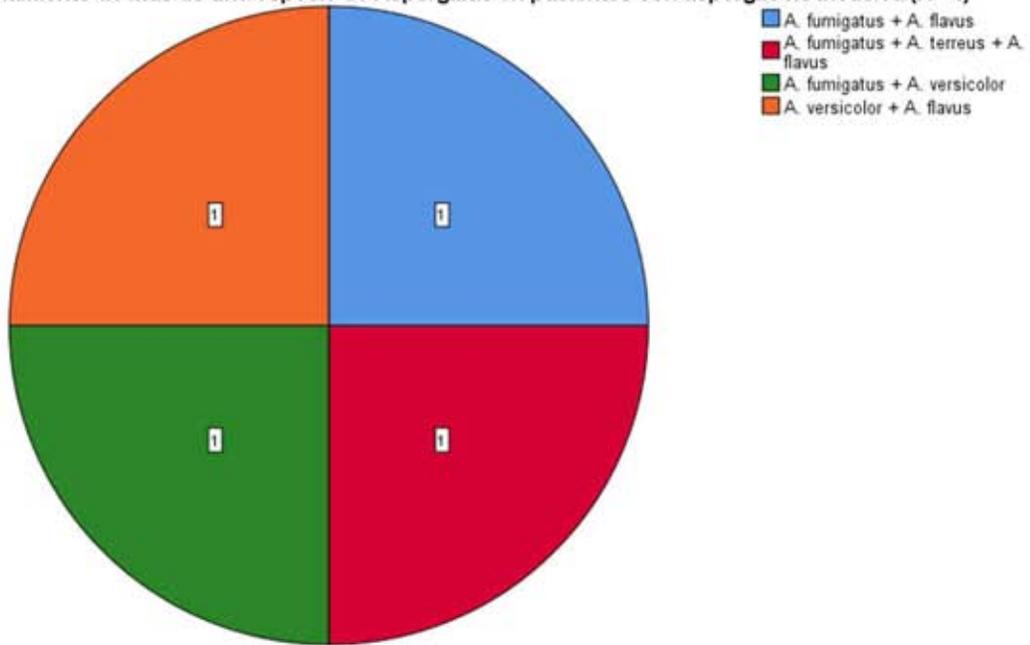




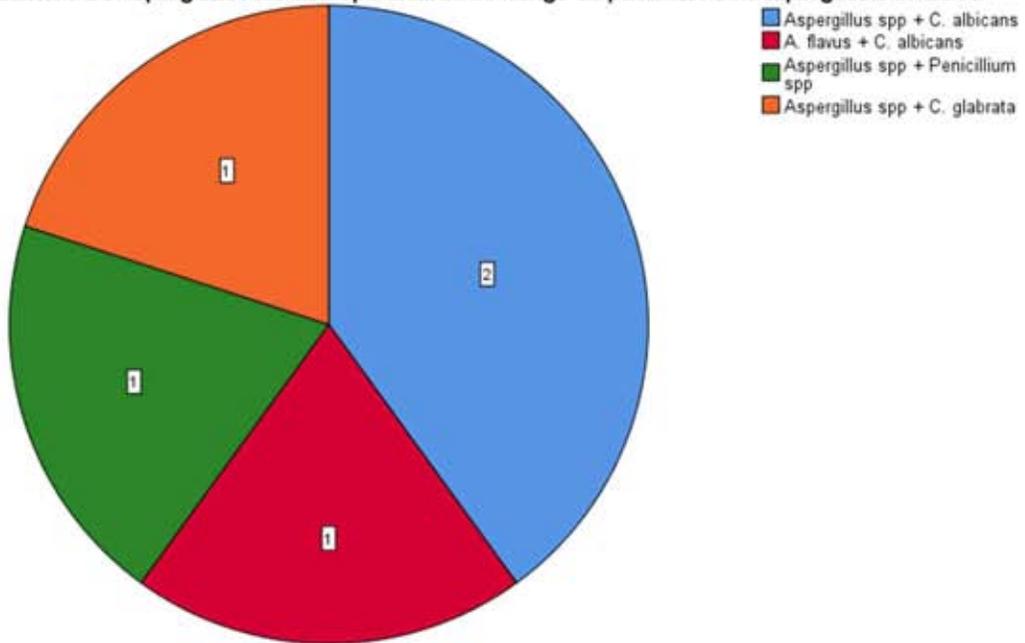
Aislamiento de una sola especie de Aspergillus en pacientes con aspergiosis invasiva (N =16)



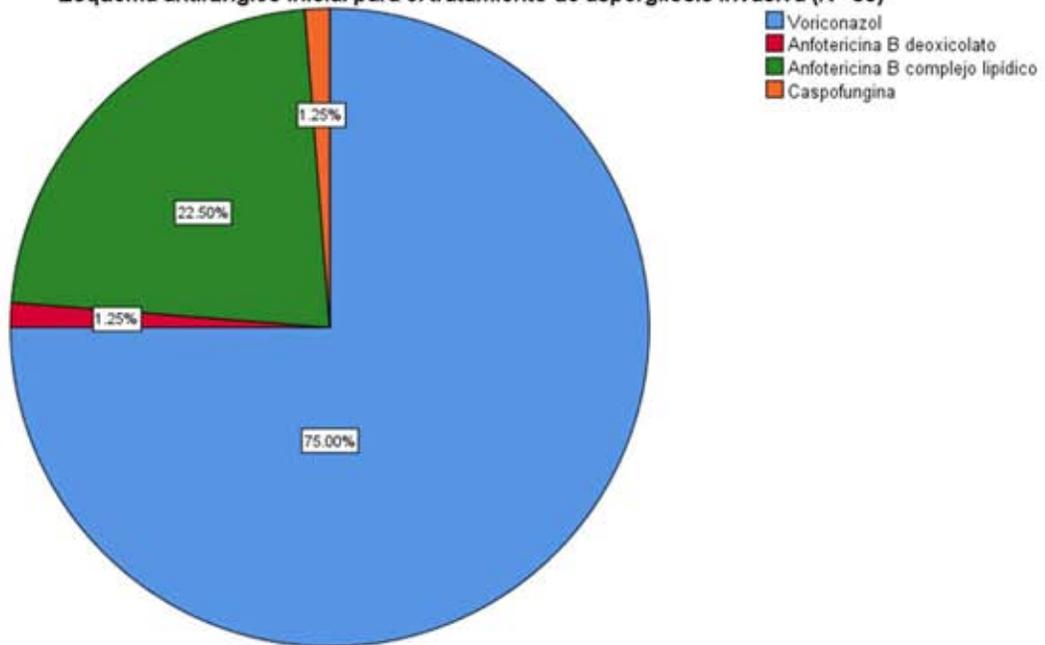
Aislamiento de más de una especie de Aspergillus en pacientes con aspergilosis invasiva (N= 4)



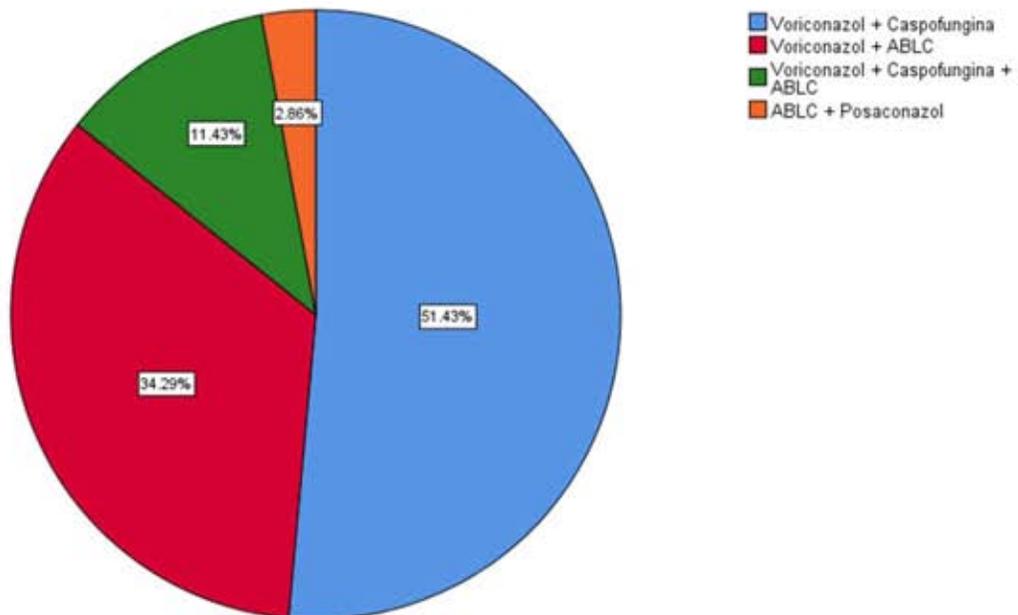
Aislamiento de Aspergillus más otro tipo distinto de hongo en pacientes con aspergilosis invasiva



Esquema antifúngico inicial para el tratamiento de aspergilosis invasiva (N= 85)



Terapia antifúngica combinada utilizada para el tratamiento de aspergilosis invasiva (N= 35)



Bibliografía:

1. Bennett JE. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Philadelphia: Saunders; 2015. 2895-2908 p.
2. Latgé J-P, Steinbach WJ. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. 1st ed. Vol. 1, American Society for Microbiology. Washington, DC: ASM Press; 2009. 600 p.
3. Steinbach WJ. Pediatric Aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2005;24(4):358–64. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-200504000-00012>
4. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Analysis of 139 Contemporary Cases. *Pediatrics* [Internet]. 2008;121(5):e1286–94. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-2117>
5. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(4):201–8.
6. Committee on Infectious Diseases/American Academy of Pediatrics. Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. 249-252 p.
7. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey. *Clin Infect Dis*. 2006;(43):577–84.
8. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles And Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Long SS, editor. Saunders; 2012. 1744 p.
9. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, et al. Manual of Clinical Microbiology. ASM Press. 2015. 2730 p.
10. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009;360(18):647–50.
11. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. 2704-2722 p.
12. Agarwal R. Allergic Bronchopulmonary. *Chest*. 2009;135(3):805–26.
13. Stevens D a, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson M a, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003;37 Suppl 3(Suppl 3):S225-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975753>
14. Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. Textbook of Diagnostic Microbiology, fifth edition. Fifth. Maryland Heights, Missouri: Saunders; 2015. 1097 p.
15. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1091–100.
16. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A clinical and serologic evaluation. *Chest*. 2003;124(3):890–2.

17. Máiz L, Cuevas M, Lamas A, Sousa A, Quirce S, Suárez L. *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans* en la fibrosis quística : significado clínico e inmunorrespuestas séricas específicas de inmunoglobulinas G , A y M. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(3):146–51.
18. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* infection in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):598–603.
19. Eaton T, Garrett J, Milne D, Frankel A, Wells AU. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic: A prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest*. 2000;118(1):66–72.
20. Tunnicliffe G, Schomberg L, Walsh S, Tinwell B, Harrison T, Chua F. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis. *Respir Med [Internet]*. 2013;107(8):1113–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.016>
21. Soubani AO, Chandrasekar PH. The Clinical Spectrum of Pulmonary Aspergillosis. *Chest*. 2002;121(6):1988–99.
22. Gheith S, Saghrouni F, Bannour W, Ben Y. Characteristics of Invasive Aspergillosis in Neutropenic Haematology Patients (Sousse , Tunisia). *Mycopathologia*. 2014;(177):281–9.
23. Warris A. The biology of pulmonary aspergillus infections. *J Infect [Internet]*. 2014;44:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.011>
24. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Calandra T. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813–21.
25. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, Azie N, Quan S, Meier-kriesche H, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect [Internet]*. 2012;65(5):453–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.08.003>
26. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Invasive Aspergillosis: Current Strategies for Diagnosis and Management. *Infect Dis Clin North Am [Internet]*. 2016;30(1):125–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.015>
27. Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children : a systematic review of reported cases. *Int J Infect Dis*. 2007;(11):381–93.
28. Tragiannidis A, Roilides E, Walsh TJ, Groll AH. Invasive Aspergillosis in Children With Acquired Immunodeficiencies. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):15–8.
29. Groll AH, Schrey D, Tragiannidis A, Bochennek K. Invasive Aspergillosis in Children and Adolescents. *Curr Pharm Des*. 2013;19:3545–68.
30. Lewis RE, Cahyame-zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-ami R, Tamboli P, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematologica malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses*. 2013;56:638–45.
31. Barton RC. Laboratory Diagnosis of Invasive Aspergillosis: From Diagnosis to Prediction of Outcome. *Scientifica (Cairo)*. 2013;4:1–29.
32. Klont RR, Mennink-Kersten M a SH, Verweij PE. Utility of *Aspergillus* antigen detection in specimens other than serum specimens. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1467–74.
33. Palacio A, Soledad M, Pontón J. El diagnóstico de laboratorio de la aspergilosis invasora. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20:90–8.
34. Choi S, Kang E, Eo H, Yoo S, Kim JH, Yoo KH, et al. *Aspergillus* Galactomannan Antigen Assay and

- Invasive Aspergillosis in Pediatric Cancer Patients and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:316–22.
35. Sun KS, Tsai CF, Chen SCC, Chen YY, Huang WC. Galactomannan testing and the incidence of invasive pulmonary aspergillosis: A 10-year nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11(2):1–9.
 36. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1537–6591 (Electronic)):1417–27.
 37. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, Cleverley JR, Lucas SB, Kibbler CC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2015;15(4):461–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70006-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70006-X)
 38. Mol M De, Jongste JC De, Westreenen M Van, Warris A, Janssens HM. Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Children with Bronchoalveolar Lavage Galactomannan. *Pediatr Pulmonol*. 2013;(48):789–96.
 39. Hsu L, Ding Y, Phua J, Koh L, Chan DS, Khoo K, et al. Galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid is useful for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients. *BMC Infect Dis*. 2010;10(44):1–6.
 40. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2015;12(1):CD007394. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26716951>
 41. Godet C, Elsendoorn A, Roblot F. Benefit of CT scanning for assessing pulmonary disease in the immunodepressed patient. *Diagn Interv Imaging [Internet]*. 2012;93(6):425–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.04.001>
 42. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, Solomon J, Bacher JD, Greene L, et al. Diagnostic imaging of experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Med Mycol Off Publ Int Soc Hum Anim Mycol [Internet]*. 2009;47(1):138–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19253145>
 43. Beigelman-aubry C, Godet C, Caumes E. Lung infections : The radiologist ' s perspective. *Diagn Interv Imaging [Internet]*. 2012;93(6):431–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.04.021>
 44. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007;44(3):373–9.
 45. Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, Reddy GP, Araoz P a, Webb WR. The radiologic spectrum of pulmonary Aspergillus infections. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(2):159–73.
 46. Saini J, Gupta AK, Jolapara MB, Chatterjee S, Pendharkar HS. Imaging Findings in Intracranial Aspergillus Infection in Immunocompetent Patients. *World Neurosurg [Internet]*. 2010;74(6):661–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.06.017>
 47. Misra BK, Gupta S. Imaging Findings in Intracranial Fungal Disease. *World Neurosurg [Internet]*. 2010;74(6):581–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.08.007>
 48. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am [Internet]*. 2016;30(1):51–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.012>
 49. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados

Unidos de América (IDSA). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(3):T1–36. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/590225>

50. Arendrum MC. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20(6):42–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372701>
51. Cuenca-Estrella M. Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi : from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):54–9.
52. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–60.
53. Grayson ML, Crowe SM, McCarthy J, Mills J, Mouton, JW, Norrby SR, et al. *Kucers' The Use of Antibiotics*. Sixth. Vols. 1–2. ASM Press; 2012. 3087 p.
54. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. *Eur J Cancer, Suppl*. 2007;5(2):49–59.
55. Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, De La Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):435–54.
56. Donnelley MA, Zhu ES, Thompson GR. Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections. *Infect Drug Resist*. 2016;9:79–86.
57. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Twelve. McGraw Hill; 2011. 2108 p.
58. Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP. *Drug Interactions in Infectious Diseases*. Third. Humana Press; 2011. 692 p.
59. Benjamin Jr. DK, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2006;50(2):632–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16436720
60. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients — updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2014;93(1):13–32.
61. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):81–9.
62. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE. VORICONAZOLE VERSUS AMPHOTERICIN B FOR PRIMARY THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408–15.
63. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis , using voriconazole treatment. *Blood*. 2005;106(8):2641–5.
64. Balestrieri C, Serra G, Cauli C, Chessa L, Balestrieri A, Farci P, et al. To the editor : Improved outcome in central nervous system aspergillosis Response : Improved outcome in CNS aspergillosis , using voriconazole. *Blood*. 2006;107(8):3410–2.

65. Maron GM, Hayden RT, Rodriguez A, Rubnitz JE, Flynn PM, Shenep JL, et al. Voriconazole Prophylaxis in Children With Cancer. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013;32(12):e451–5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201312000-00014>
66. Marks DI, Liu Q, Slavin M. Voriconazole for prophylaxis of invasive fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;0(0):1–10. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2017.1305886>
67. Pavie J, Lacroix C, Hermoso DG, Robin M, Ferry C, Bergeron A, et al. Breakthrough disseminated *Aspergillus ustus* infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole or caspofungin prophylaxis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4902–4.
68. Krel M, Petraitis V, Petraitiene R, Raja M, Zhao Y, Li H, et al. Host Biomarkers of Invasive Pulmonary Aspergillosis To Monitor Therapeutic Response. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3373–8.
69. Koo S, Baden LR, Marty FM. Post-diagnostic kinetics of the (1-3)- β -d-glucan assay in invasive aspergillosis, invasive candidiasis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):1–11.
70. Maertens J, Buvé K, Theunissen K, Meersseman W, Verbeken E, Verhoef G, et al. Galactomannan serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients. *Cancer*. 2009;115(2):355–62.
71. Russo A, Giuliano S, Vena A, Lucidi C, Falcone M, Raponi G, et al. Predictors of mortality in non-neutropenic patients with invasive pulmonary aspergillosis: Does galactomannan have a role? *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014;80(1):83–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.05.015>
72. He H, Ding L, Chang S, Li F, Zhan Q. Value of consecutive galactomannan determinations for the diagnosis and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill chronic obstructive pulmonary disease. *Med Mycol* [Internet]. 2011;49(4):345–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20936913>
73. Chai LYA, Kullberg BJ, Johnson EM, Teerenstra S, Khin LW, Vonk AG, et al. Early serum galactomannan trend as a predictor of outcome of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2012;50(7):2330–6.
74. Méndez Tovar LJ, Ramos Hernández JM, Manzano Gayosso P, García González A, Hernández Hernández F, Bazán Mora E, et al. Micosis sistémicas : experiencia de once años en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS , México. *Rev Mex Micol*. 2007;25:15–9.
75. Salud) (México/Secretaría de. Diagnóstico de Aspergilosis Invasora en Pacientes Menores a 18 años de Edad. *Guía Práctica Clínica*. 2013;1–53.
76. Hubka V, Kubatova A, Mallatova N, Sedlacek P, Melichar J, Skorepova M, et al. Rare and new etiological agents revealed among 178 clinical *Aspergillus* strains obtained from Czech patients and characterized by molecular sequencing. *Med Mycol* [Internet]. 2012;50(6):601–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458252>
77. Hsiue HC, Wu TH, Chang TC, Hsiue YC, Huang YT, Lee PI, et al. Culture-positive invasive aspergillosis in a medical center in Taiwan, 2000-2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1319–26.
78. Pravin Charles M V., Joseph NM, Easow JM, Ravishankar M. Invasive pulmonary aspergillosis caused by *aspergillus versicolor* in a patient on mechanical ventilation. *Australas Med J*. 2011;4(11):632–4.
79. Pilmis B, Puel A, Lortholary O, Lanternier F. New clinical phenotypes of fungal infections in special

hosts. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016;22(8):681–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.016>

80. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, Bustamante J, Lortholary O, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2013;25(6):736–47. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4098727&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
81. Bassiri-Jahromi S, Doostkam A. Fungal infection and increased mortality in patients with chronic granulomatous disease. *J Mycol Med*. 2012;22(1):52–7.
82. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1176–83.