



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**ASPERGILOSIS INVASIVA: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y  
DESENLACE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD  
**INFECTOLOGÍA**

PRESENTA  
**DRA. CARLA MARINA ROMÁN MONTES**

TUTORES DE TESIS  
**DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO**  
**DRA. MA. FERNANDA GONZÁLEZ LARA**

CIUDAD DE MÉXICO, 2019.



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.



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Guillermo Miguel Ruiz-Palacios y Santos  
Profesor titular del curso de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño  
Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dra. María Fernanda González Lara  
Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dra. Carla Marina Román Montes  
Médico Residente de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

# INDICE

	Páginas
RESUMEN .....	1
MARCO TEÓRICO .....	2 - 9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9 - 10
JUSTIFICACION .....	10 - 11
OBJETIVOS .....	11
METODOLOGIA .....	11 - 14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	14
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	15
RESULTADOS .....	15 - 33
DISCUSIÓN .....	34 - 37
CONCLUSIONES .....	38
BIBLIOGRAFIA .....	39 - 44

## RESUMEN

**Introducción.** La aspergilosis invasiva (AI) es una infección causada por el hongo *Aspergillus sp*, que afecta principalmente pacientes inmunocomprometidos por neoplasias hematológicas, transplantados y pacientes con consumo de esteroides. Presenta una mortalidad elevada de hasta más de 60%. Existen estrategias de prevención primaria con antifúngicos en pacientes de alto riesgo.

**Metodología.** Estudio de cohorte retrospectiva de casos con AI probada y probable según criterios de EORTC/MSG y AI putativa según el algoritmo de AspICU, durante el período de 2014-2018 en el INCMNSZ. Se realizó análisis descriptivo y comparativo entre grupos de pacientes. Se realizó análisis multivariado de los factores asociados a mortalidad a 6 semanas.

**Resultados.** Identificamos 222 casos de AI en 5 años, 179 (81%), AI probable, 23 (10%) AI probada y 20 (9%) como AI putativa. 54% eran hombres, 53% con enfermedades hematológicas, 16% enfermedades de tejido conectivo, 10% trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y 10% trasplante sólido. Menos de 50% de los pacientes con leucemia aguda en inducción a la remisión recibieron profilaxis. El 85% recibió tratamiento antifúngico, 62% recibió tratamiento de primera línea. Se registro una mortalidad a 6 semanas de 37%. Los factores asociados a mayor mortalidad en análisis multivariado fueron: linfopenia (OR 4.2 IC95% 1.7-10.4;p=0.001), insuficiencia hepática (OR 2.8 IC95% 1.3-5.9;p=0.02), lesión renal aguda (OR 2.1 IC95% 1.07-4.2;p=0.02) y edad avanzada (OR 1.1 IC95%1.008-1.04;p=0.003)

**Discusión y Conclusiones.** En nuestro análisis de 5 años, encontramos una alta frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas, trasplante de médula ósea y órgano sólido pero también en pacientes con enfermedades de tejido conectivo. La mortalidad es similar a la reportada a nivel internacional, lo que puede estar en relación al mayor porcentaje de pacientes que reciben antifúngico. Se requiere una alta sospecha para el inicio de tratamiento temprano, sobre todo en grupos considerados de moderado a bajo riesgo, así como la implementación de medidas de prevención en grupos de alto riesgo.

# ASPERGILOSIS INVASIVA: EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO.

## I. MARCO TEÓRICO

La Aspergilosis es una enfermedad causada por diversas especies del hongo *Aspergillus*, el cual puede causar diversos síndromes clínicos que van desde colonización y manifestaciones alérgicas, hasta infecciones graves como la aspergilosis invasiva (AI).

*Aspergillus* es un hongo ubicuo que se encuentra en el suelo, el agua, los alimentos, el aire y especialmente en la vegetación en descomposición. Pertenece al género Trichocomaceae, contempla más de 250 especies divididas en 8 subgéneros, siendo la especie más frecuente causante de enfermedad invasiva *Aspergillus fumigatus*, seguida de *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger*, éste último de menor frecuencia en las infecciones invasivas. Éstas especies suelen ser fáciles de cultivar a partir de muestras biológicas, crecen con rapidez (24-72 hrs), incluso a 37 °C;. La identificación a nivel de especie no suele ser difícil, se realiza por las características morfológicas macroscópicas de la colonia y las características microscópicas. El estándar es mediante secuenciación, aunque los medios de identificación actuales como el MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight*) ayudan a diferenciarlas<sup>(1)</sup>. *Aspergillus fumigatus* es la especie más frecuentemente aislada en AI, con una prevalencia de 50-67%, incluso > 90% en algunas series <sup>(2)</sup>.

Cuando un huésped inmunocompetente inhala las conidias de *Aspergillus*, estas son fagocitadas en los pulmones, lo que favorece la expresión de antígenos fúngicos como beta-D-glucano. Los antígenos fúngicos activan a los neutrófilos, quienes atacan a las hifas invasivas y contienen la infección por *Aspergillus*. En pacientes inmunosuprimidos, especialmente aquellos con alteración de la cuenta o función de los neutrófilos, la infección no se contiene y se disemina <sup>(3)</sup>.

A pesar de ser una entidad no tan común, la incidencia de la AI va en aumento debido a la mayor frecuencia de pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

(TCPH), siendo la infección fúngica más frecuente en éste grupo de pacientes y la segunda en trasplantados de órganos sólidos. La incidencia a nivel internacional es variable, reportada entre 2.6% al 6.9%, en población de alto riesgo (neoplasias hematológicas y TCPH) y variable como 0-15% en pacientes con TOS<sup>(4)</sup>. Estudios en 40 países con una población mayor a 2 mil millones de habitantes (29% de la población mundial) han estimado una incidencia anual de 81,927 casos <sup>(5)</sup>.

En México no existen reportes oficiales sobre incidencia de aspergilosis, algunas revisiones reportan una incidencia entre 8-10% en grupos vulnerables y estudios realizados en población pediátrica reportan una incidencia del 8% en pacientes con neoplasias hematológicas<sup>(6)</sup>.

La mortalidad ha sido reportada hasta 50-60% en grupos de alto riesgo como TCPH en Estados Unidos<sup>(7)</sup>, estudios más recientes reportan menor mortalidad 19-20%<sup>(7)</sup> cuando comparan AI en tratamiento con azoles; en Asia Rotjanapan P. et al. reportaron una mortalidad a 30 días de 21% en un grupo de pacientes la mayoría con neutropenia (38.7%) y uso de esteroides (39.4%) como factor de riesgo<sup>(8)</sup>. Además se ha reportado una mayor mortalidad cuando existe afección a sistema nervioso central por *Aspergillus*, llegando a cifras de 88% <sup>(9)</sup>. En estudios que comparan la mortalidad de pacientes con y sin neutropenia se han reportado cifras de 89% y 60% respectivamente<sup>(10)</sup>.

Los factores considerados de alto riesgo para desarrollar AI son el TCPH, seguido de neutropenia prolongada (<500 neutrófilos totales) y la presencia de neoplasia hematológica como leucemias agudas. Factores de riesgo moderado son: uso prolongado de esteroides, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática con estancia en terapia intensiva (UTI) mayor a 7 días, enfermedades sistémicas con inmunosupresores (inhibidores de TNF- $\alpha$ ), neoplasia de órgano sólido asociado a infección por VIH y trasplante de pulmón. La categoría de bajo riesgo incluye: desnutrición, estancia prolongada en UTI, quemaduras graves y otros receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) como corazón, riñón e hígado.

Otros factores de riesgo que se han descrito son la presencia de sepsis grave, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y recientemente se ha descrito la asociación con infección grave por el virus de influenza H1N1 el cual se ha asociado a mayor mortalidad <sup>(11)</sup>.

Los síndromes clínicos de la aspergilosis son variados, abarcan las reacciones alérgicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica y rino-sinusitis alérgica), la colonización asintomática y la infección superficial que suelen no ser complicadas y la aspergilosis invasiva (AI) que suele afectar predominantemente las vías respiratorias tanto superiores (senos paranasales) e inferiores (pulmón). La aspergilosis diseminada, se relaciona con diseminación hematógena hacia el sistema nervioso central y/o a otros órganos, como la glándula tiroides, el hígado, el bazo, el riñón, el hueso y la piel<sup>(12)</sup>.

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es la presentación más frecuente de la forma invasiva, se caracteriza por presentar tos seca progresiva, disnea, dolor torácico, fiebre con infiltrados pulmonares a pesar del tratamiento con antibióticos; se ha descrito una tríada en pacientes con neutropenia de fiebre, dolor pleurítico y hemoptisis, sin embargo no es patognomónica de aspergilosis y su ausencia no descarta la enfermedad. La traqueobronquitis suele ser más frecuente en trasplantados de pulmón, se presenta con disnea, tos y expectoración. La aspergilosis pulmonar crónica cavitaria y necrosante crónica no suele presentar angioinvasión tisular por hifas en el estudio histopatológico<sup>(12)(1)</sup>.

En la afección a senos paranasales, se presenta fiebre, congestión nasal, dolor facial o periocular. Cuando hay involucro orbitario puede existir visión borrosa, proptosis, aunque en algunos pacientes puede incluso causar trombosis del seno cavernoso. El diagnóstico requiere la toma de biopsia. La enfermedad o afección a sistema nervioso central (SNC) ocurre generalmente por contigüidad de senos paranasales o diseminación hematógena presentando lesiones en parénquima similar a abscesos, hematomas, infartos corticales, etc<sup>(13)</sup>.

La aspergilosis invasiva se puede considerar de adquisición nosocomial si el paciente presenta criterios diagnósticos compatibles con AI y/o 2 determinaciones positivas de antígeno de Galactomanano (GM) en  $\geq 7$  días posterior al ingreso hospitalario, de lo contrario los casos se consideran de adquisición en la comunidad. La importancia de los casos hospitalarios radica en



su asociación con construcciones y remodelaciones hospitalarias donde el aire presenta una mayor concentración de partículas fúngicas. Estos casos se pueden prevenir con medidas como uso de cuartos aislados, reforzamiento de la limpieza de los cuartos, uso de sistemas de tratamiento de aire y filtros que reducen la contaminación ambiental por *Aspergillus* como filtros HEPA (Highefficiency particulate air)<sup>(14)</sup>.

El diagnóstico de la AI se realiza con la combinación de estudios de muestras principalmente respiratorias, cultivos de biopsias y la demostración histopatológica de invasión por hifas. Los métodos diagnósticos utilizados son los cultivos de muestras respiratorias obtenidas por inducción de esputo (no ideal) o lavado broncoalveolar (LBA) siendo la detección histopatológica del hongo en biopsias el estándar de oro. El examen directo de las muestras respiratorias tiene una sensibilidad de 50%, la cual puede aumentar si la muestra se centrifuga.<sup>(15)</sup>

Existen limitaciones en la toma de los cultivos, como la dificultad para tomar muestras mediante procedimientos invasivos, en general por las condiciones clínicas y comorbilidades, además el crecimiento de *Aspergillus sp.* en muestras respiratorias no siempre significa enfermedad ya que en ocasiones representa únicamente colonización. Aproximadamente 20-50% presentan un cultivo positivo, lo cual es variable según la población estudiada. En un estudio donde se analizó el valor predictivo del cultivo para tener AI en diferentes poblaciones, se encontró que el valor predictivo positivo fue mayor en los TCPH, pacientes con neoplasias malignas hematológicas y pacientes neutropénicos (72%), en comparación con pacientes con TOS, pacientes con tratamiento esteroide (58%) y pacientes infectados por el VIH (14%)<sup>(16)</sup>.

Debido a lo anterior, se han desarrollado y validado técnicas de diagnóstico serológicas y moleculares: el galactomanano (GM) es un polisacárido que forma parte de la pared del hongo. Su medición en suero sérico mediante inmunoensayo muestra una sensibilidad de 79% y especificidad de 81-86%. Dentro de sus limitaciones, el punto corte óptimo y la sensibilidad disminuida en pacientes que recibieron antifúngicos previamente. El punto de corte establecido por la FDA considera un valor  $>0.5$  D.O. como positivo. La medición de GM en líquido obtenido de LBA presenta mayor sensibilidad (90%) y especificidad (94%), sin embargo presenta las mismas limitaciones que el sérico, aunque suele tener mayor rendimiento en pacientes en

categoría de alto riesgo <sup>(17)</sup>. Una limitación importante es la posibilidad de falsos positivos que puede ocurrir con antecedente de recepción de algunos antibióticos beta lactámicos, co infección con algunos hongos filamentosos como especies de *Fusarium*, *Penicillium* e *Histoplasma capsulatum* y se ha reportado en pacientes con TCPH y mucositis gastrointestinal en los primeros 100 días post trasplante.

Otros método es la medición en suero de Beta-D glucano, el cual se encuentra en la pared de la mayoría de especies de hongos (a excepción de *Zygomycetes* y *Cryptococcus* spp.), el cual tiene una menor sensibilidad (76%) y especificidad (85%). Pruebas moleculares como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) tanto en LBA muestran mayor sensibilidad (90-91%) y especificidad (92-96%) sin embargo, su metodología aún no está estandarizada<sup>(18)</sup>.

El estudio de imagen de elección para el diagnóstico de AI es la tomografía computarizada (TAC). Las guías de diagnóstico y tratamiento de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) sugieren realizar TAC de tórax simple a todos los pacientes con sospecha clínica de API independientemente del resultado de la radiografía de tórax. Los hallazgos característicos son la presencia de nódulos, consolidaciones e infartos en cuña. En pacientes con neutropenia se puede encontrar el signo del halo (nódulo >1 cm con vidrio despulido a la periferia) lo que traduce la presencia de hemorragia; la presencia de cavitación o gran consolidación suele aparecer con la recuperación de neutrófilos. La resonancia magnética (RM) se prefiere para la caracterización de lesiones óseas, en senos paranasales o sistema nervioso central (SNC)<sup>(19)</sup>.

Para clasificar el diagnóstico de AI, la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) ha definido criterios de clasificación en AI probable, probada o posible, los criterios de clasificación incluyen el cumplimiento de lo siguiente: <sup>(20)</sup>

Criterios diagnósticos de AI probada incluyen al menos uno de los siguientes:

1. Hallazgo histopatológico de material estéril con hifas y reacción tisular concordante (necrosis, infiltrado inflamatorio o angioinvasión).
2. Cultivo de líquido estéril con hifas o cultivo positivo de material obtenido mediante procedimiento invasivo.

Los criterios de AI probable requieren cumplir con el criterio de huésped, clínico y micológico, e incluyen:

1. Criterio de huésped:

a. historia reciente de neutropenia (<500 Neutrófilos totales/L por más de 10 días),  
b. Receptor de TCPH, c. uso prolongado de esteroides (prednisona dosis media de 0.3 mg/kg/día por más de 3 semanas), d. Tratamiento con otros inmunosupresores (ciclosporina, bloqueadores TNF- $\alpha$ , anticuerpos monoclonales o análogos de nucleósidos en los últimos 90 días), inmunodeficiencia primaria hereditaria.

2. Criterio clínico:

a. Enfermedad fúngica de tracto respiratorio bajo: Presencia de 1 de 2 signos en TAC: consolidación circunscrita con o sin signo del halo, signos de aire creciente, cavitación.

b. Traqueobronquitis (ulceración traqueobronquial, pseudomembranas, placas por broncoscopia).

c. Infección en senos paranasales. Imagen que muestre sinusitis con al menos 1 de 3 signos: dolor localizado agudo, úlcera necrótica nasal, extensión de los senos paranasales a barreras óseas incluyendo órbita.

d. Infección en SNC, con 1 de 2 signos: lesiones focales por imagen, realce meníngeo por RM o TAC.

3. Criterio micológico:

a. Examen directo (citología microscopia directa o cultivo) de esputo, líquido de LBA, cepillado bronquial, aspirado de SPN.

b. Examen indirecto: galactomanano positivo en plasma, suero, lavado bronquioalveolar o líquido cefalorraquídeo.

Los casos donde que cumplen con el criterio de huésped y el clínico, en ausencia de criterio micológico se consideran AI posible.

En el caso de los pacientes críticamente enfermos sin neutropenia, se han definido algoritmos para la identificación de casos de AI, en el 2012 y recientemente en 2018 se ha incorporado el uso de antígeno de GM sérico y/o LBA. Estos criterios clasifican la AI como putativa y requieren la presencia de 1 criterio clínico, 1 criterio radiológico y 1 microbiológico, sin requerir la presencia de criterio del huésped<sup>(21)</sup>.

El tratamiento de primera línea de la AI son los triazoles (Voriconazol, posanconazol, isavuconazol e itraconazol), fármacos cuyo metabolismo es primariamente hepático, causando hepatotoxicidad moderada en relación a su concentración. Además, por ser inductores del citocromo p450 suelen presentar múltiples interacciones con otros fármacos<sup>(19)</sup>. El fármaco del elección es voriconazol, se demostró su superioridad en un estudio internacional multicéntrico en tratamiento con voriconazol comparado con anfotericina, teniendo mejor respuesta y menor mortalidad en el grupo de voriconazol<sup>(22)</sup>. La anfotericina B (anfoB) puede ser utilizada como tratamiento inicial o de rescate cuando no es posible el uso de voriconazol. Su uso debe reservarse en casos donde no se cuente con la primera línea de tratamiento<sup>(23)</sup>. Las equinocandinas muestran actividad contra *Aspergillus sp*, sin embargo solo deben utilizarse como terapia de rescate ya que no está recomendado su uso de rutina ni en monoterapia.

De acuerdo a las guías de la IDSA, no se recomienda realizar de rutina pruebas de susceptibilidad en la infección primaria. Se recomienda realizar sólo en los pacientes en quienes se sospeche resistencia a azoles, con falla terapéutica o por propósitos epidemiológicos<sup>(19)</sup>.

El tiempo de tratamiento de la API es de 6-12 semanas, dependiendo de la inmunosupresión, sitio de enfermedad y la demostración de mejoría clínica. La respuesta al tratamiento es clínica, aunque la medición de marcadores como GM sérico puede predecir respuesta y desenlace sobre todo en pacientes de TCPH y de neoplasias hematológicas. La respuesta radiológica es variable ya que tras la primer semana de tratamiento puede haber empeoramiento de los hallazgos<sup>(19)(15)</sup>.

El tratamiento de la AI extrapulmonar se extrapola generalmente del tratamiento de la API, en afección a SNC se recomienda de primera línea el tratamiento con Voriconazol, en la afección con endoftalmítis se sugiere agregar el uso de voriconazol intra vítreo o AnfoB. El tratamiento de la aspergilosis en SNP incluye la resección o drenaje de bolas fúngicas por vía endoscópicas. lo que usualmente es curativo. El uso de antifúngicos sistémicos se reserva cuando hay involucro a mucosa, disrupción al seno esfenoidal o diseminación al seno cavernoso siendo voriconazol el de preferencia.

Respecto a la prevención, está recomendada la prevención primaria de aspergilosis invasiva con azoles en pacientes con leucemia mieloide aguda en inducción a la remisión y en receptores de TCPH, dado que se ha demostrado una reducción de la incidencia de AI y en mortalidad <sup>(24)</sup>. La prevención secundaria debe indicarse en aquellos pacientes de alto riesgo con antecedente de AI que presenten nuevos eventos de neutropenia. Los antifúngicos recomendados son voriconazol<sup>(25)</sup>, posaconazol <sup>(26)</sup> e isavuconazol en estudios recientes en pacientes de TCPH<sup>(27)</sup>. No hay evidencia que sugiera el uso de profilaxis en grupos sin neutropenia.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conocimiento de la frecuencia y las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones fúngicas es importante para determinar la carga que estas representan a los sistemas de salud, así como para establecer estrategias de prevención enfocadas en los grupos de mayor riesgo.

La AI está incluida dentro de las infecciones fúngicas invasivas (IFI's) que se han descrito recientemente con tasas de incidencia mayores a 10% en población de alto riesgo<sup>(5)</sup>. Existe escasa información sobre la epidemiología o características clínicas de las IFI's en Latinoamérica<sup>(12)</sup>, algunos reportes las describen de manera general. En México, en 2015 Corzo-León et al. publicaron un estudio de revisión donde se encontró una prevalencia de AI de 4.5 por 100,000 habitantes, reportaron una prevalencia de 8% de AI en el grupo de pacientes hematológicos y 0.04 por 100,000 en trasplantados de órgano sólido <sup>(28)</sup>. En 2016, Méndez et

al, reportaron 43 casos de Aspergilosis probada como parte de una revisión de IFI's en el Instituto Mexicano del Seguro Social en 21 años <sup>(29)</sup>.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) es un hospital de tercer nivel, es un centro de referencia para pacientes con neoplasias hematológicas, TCPH y enfermedades que ameritan tratamiento con diversos grados de inmunosupresión (enfermedades reumatológicas principalmente y trasplantados de órgano sólido) además de pacientes con enfermedades crónicas como EPOC y pacientes gravemente enfermos en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), quienes tienen alto riesgo de presentar AI.

Por lo anterior, nos planteamos las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de AI en la población de nuestro centro? ¿Quiénes son los principales grupos de riesgo en nuestro Instituto? ¿Cuáles son las especies de *Aspergillus* más frecuentes y las características clínicas de los pacientes?

¿Cuál es la mortalidad y qué factores se relacionan de manera independiente con la mortalidad general a 6 semanas?

### III. JUSTIFICACIÓN

Actualmente a nivel mundial, se calculan >300,000 casos de Aspergilosis invasiva, con las consecuencias en morbilidad, secuelas y gastos de hospitalización y tratamiento, incluso en países de altos recursos económicos <sup>(5)</sup>. En un estudio en EUA la AI se asoció a una mediana de 6.0 días más de estancia hospitalaria (RIQ 5.7-6.4, IC 95%) y \$15542 extras (\$13869-\$17215) a los costos de la hospitalización, además se registran casi 40 000 admisiones anuales por AI en los Estados Unidos y los costos adicionales acumulados atribuibles a AI pueden alcanzar los \$600 millones anuales <sup>(30)</sup>. En México Corzo-León et al. describieron el gasto generado en el tratamiento de las IFI's en México, con una mediana de costo en dólares de antifúngicos de \$232 (RIQ 8-1044), costo total asociado a la estancia hospitalaria \$410 (RIQ 124-1099) y estancia hospitalaria en días con una mediana de 20 días (RIQ 12-31) <sup>(31)</sup>.

Actualmente se desconoce la carga de enfermedad en el INCMNSZ, así como los grupos más afectados, las características del tratamiento recibido y la frecuencia de la profilaxis.

El conocimiento de la frecuencia y las características de los pacientes con aspergilosis permite mejorar las estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento oportuno tanto en los pacientes de alto riesgo como en pacientes aquellos con factores de riesgo reconocidos recientemente.

Es importante definir la situación epidemiológica actual y comparar con lo reportado a nivel nacional e internacional. Además, es necesario conocer los factores que se relacionan con mayor mortalidad en nuestros pacientes para identificar y proponer acciones que mejoren el desenlace.

#### **IV. OBJETIVOS**

El objetivo primario es describir la epidemiología, características clínicas, microbiológicas y el desenlace en los pacientes con Aspergilosis invasiva en el INCMNSZ de enero de 2014 a diciembre de 2018.

##### **Secundarios.**

- Describir el porcentaje de pacientes con diagnóstico de AI probada y probable.
- Describir la incidencia de casos de AI por ingreso hospitalario y por subgrupo de enfermedad.
- Describir el desenlace en pacientes con AI a las 6 y 12 semanas.
- Describir los grupos de pacientes según comorbilidades, con énfasis en el tipo de inmunosupresores que reciben.
- Describir el tratamiento recibido, el tiempo de inicio del antifúngico y la duración del tratamiento recibido.
- Describir los factores asociados a mayor mortalidad a 6 semanas.

#### **V. METODOLOGÍA**

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo. La información se obtuvo a partir de los aislamientos de *Aspergillus spp.* y los resultados de GMN sérico y/ LBA en el laboratorio de microbiología del Instituto entre enero 2014 a diciembre 2018. Además, se obtuvo el número ingresos/año durante el periodo del estudio a partir del Departamento de Archivo Clínico.

Se revisaron los expedientes físicos y/o electrónicos de cada paciente para identificar a aquellos que cumplieron con los criterios de aspergilosis invasiva probada y probable, (de acuerdo a los criterios de la EORTC/MSG) y casos de AI putativa según los criterios modificados AspICU. Se completó un formato de reporte de caso estandarizado con variables que incluyeron las características sociodemográficas, clínicas, microbiológicas y desenlaces de cada paciente incluido.

### **V.i Variables y definiciones.**

- a. **Características sociodemográficas:** sexo, edad, lugar de residencia, ocupación, nivel socioeconómico. Se definió edad avanzada como pacientes >65 años.
- b. **Características clínicas:**
  - I. Criterios del huésped (historia de neutropenia (<500 neutrófilos totales), trasplantes de células hematopoyéticas, uso de corticoesteroides con dosis de prednisona > 0.3 mg/kg por más de 3 semanas, tratamiento con inmunosupresores.
  - II. Cuadro clínico compatible incluyendo síntomas y presencia de datos radiológicos (criterio clínico de EORTC o AspICU).
  - III. Coinfección al diagnóstico especificando agente y sitio de infección.
  - IV. Comorbilidades principales: Leucemia aguda (mieloide/linfoide y quimioterapia que recibían), otra neoplasia hematológica, trasplante de órgano sólido (definiendo órgano, origen, rechazo), trasplante hematológico (autólogo, alogénico, regimen de acondicionamiento de QT sea mieloablativo o no, rechazo o falla del injerto, presencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda o crónica y grado y Enfermedad del tejido conectivo.
  - V. Antecedente de episodios previos de neutropenia grave (<500 NT), fecha de inicio y fin e infección concomitante.
  - VI. Otras comorbilidades: Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica (según clasificación de KDIGO), EPOC, VIH.
    - I. Recepción de inmunosupresor de 30 días previos.
    - II. Presencia de neoplasia sólida y recepción de QT.



- III. Especificar del episodio: el conteo de neutrófilos, infección o enfermedad por CMV, portador de catéter central.
- IV. Recepción previa de antifúngico (30 días antes): especificar la razón y qué antifúngico se recibió así como el tiempo.
- V. Laboratorios al momento incluyendo hemoglobina, leucocitos, neutrofilos, linfocitos, plaquetas, BUN, glucosa, creatinina, Billirrubinas, AST, ALT, FA, PCR. Especificar la presencia o no de citopenias, con las siguientes definiciones:
- Leucopenia: Menos de  $3.7 \times 10^3$ .
  - Neutropenia: Menos de  $1.5 \times 10^3$ .
  - Linfopenia: Menos de  $1.0 \times 10^3$ .
  - Lesión renal aguda: Valor de Creatinina  $\geq 1.3$  mg/dL al diaagnóstico.
  - Falla hepática aguda: Presencia de Bilirrubinas totales  $\geq 1.2$  mg/dL y/o ALT y AST  $> 2$  veces el límite superior normal.
- VI. Estudio de imagen realizado y características de los hallazgos.
- VII. Tratamiento del episodio: tiempo de inicio del antifungico general /apropiado desde el inicio de síntomas, razón de inicio de antifúngico, antifúngico recibido, dosis y tiempo recibido. Presencia de efecto adverso por antifúngico.
- VIII. Respuesta al tratamiento:
- Clínica: a los 42 días y a los 7 días resolución de los síntomas y signos atribuibles tanto parcial como total.
  - Respuesta micológica: cultivo de control.
  - Respuesta radiológica: repetición de imagen, mejoría o no los 42 y 84 días.
  - Respuesta del biomarcador: medición adicional de galactomanano.
- c. **Características microbiológicas:** sitio de aislamiento, especie de *Aspergillus*, fecha de aislamiento, determinación de galactomanano incluyendo títulos positivos en porcentaje y títulos. Se define Galactomanano positivo sérico o en Lavado Broncoalveolar positivos con título mayor o igual 0.5 D.O.
- d. **Desenlaces:**
- Desaparición de la fiebre a los 7 días.
  - Respuesta parcial y completa a los 42 y 84 días (6 y 12 semanas).

- c. Suspensión de quimioterapia o inmunosupresión.
- d. Muerte por causas generales a las 6 semanas.
- e. Análisis de factores relacionados a mortalidad.

## **V.ii Población.**

### **a. Criterios de inclusión.**

1. Pacientes que cumplan con los criterios mencionados para aspergilosis ya sea probable, probada o putativa con información en el expediente físico y/o electrónico.

### **b. Criterios de exclusión.**

1. Pacientes que no cumplan los criterios mencionados de aspergilosis.
2. Pacientes que cumplan con los criterios mencionados que no tenga información en el expediente físico/electrónico.

## **V.iii Análisis estadístico.**

Se analizaron las variables cuantitativas mediante medias y desviación estándar en aquellas con distribución normal; y mediante medianas y rangos intercuartilares en aquellas sin distribución normal. Para variables cualitativas se utilizaron números y porcentajes. Se calculó la incidencia determinando el número de casos por 1,000 ingresos, por cada mes y año. Se construyeron canales endémicos.

Se realizó análisis comparativo en los siguientes subgrupos: pacientes con leucemia aguda, trasplante de células hematopoyéticas, trasplante de órgano sólido y enfermedades de tejido conectivo. Se analizaron las diferencias entre grupos: pacientes con y sin neutropenia y entre pacientes con neutropenia y enfermedades de tejido conectivo, la comparación se realizó mediante prueba de Chi<sup>2</sup> o rank-sum (Mann-Whitney) según la variable y su distribución. Se compararon las siguientes características; mortalidad, tiempo al inicio de tratamiento, respuesta clínica e imagenológica.

Los factores relacionados a mortalidad a 6 semanas, se analizaron mediante análisis univariado con  $X^2$  o prueba exacta Fisher, para variables cualitativas. Las variables cuantitativas se

analizaron mediante prueba de T de student y/ o U-de Mann Whitney y las dicotómicas con Chi2. Posteriormente, se realizó análisis multivariado por regresión logística con las variables con p menor a 0.2 en el análisis univariado. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$  y se calcularon intervalos de confianza de 95%. Se utilizó STATA MP® 14.1 para realizar el análisis mencionado.

## **VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INCMNSZ, quienes exentaron de consentimiento informado por la naturaleza descriptiva y retrospectiva del estudio. Se mantuvo en anónimato la identidad de los pacientes.

## **VII. RESULTADOS.**

Entre 2014 y 2018 se identificaron 222 casos de aspergilosis invasiva (AI). Se calculó una incidencia anual de 10 casos por cada 1000 ingresos/año, en el análisis se observa un aumento en la incidencia en 2018 comparado con 2014, se muestran los detalles en las figura 1 y 2.

Ciento diecinueve pacientes eran hombres (54%) y 103 (46%) mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 43 años (RIQ 27-58). De las características demográficas 110 pacientes (50%) eran residentes de ciudad de México y 50 (22%) del estado de México, seguido de 10(4.5%) de Guerrero, 9 (4.0%) de Hidalgo, 8 (3.6%) de Morelos y 8 (3.6%) Puebla. El resto, 27(12%) provenían de otros estados.

De acuerdo a los criterios de la EORTC/ MSG, 179/222 (81%) se clasificaron como probables y 23 /222(10%) probados. Según la clasificación de AspICU modificada, 20/222 (9%) fueron AI putativa. Los pacientes con AI probada, 8/23(35%) contaban con reporte de histopatología comaptible y cultivo de sitio estéril, 8/23 (35%) únicamente con evidencia por histopatología y 7/23(30%) únicamente con cultivo de sitio estéril.

Figura 1. Tasa de incidencia de Aspergilosis invasiva por 1000 ingresos, por mes y año.

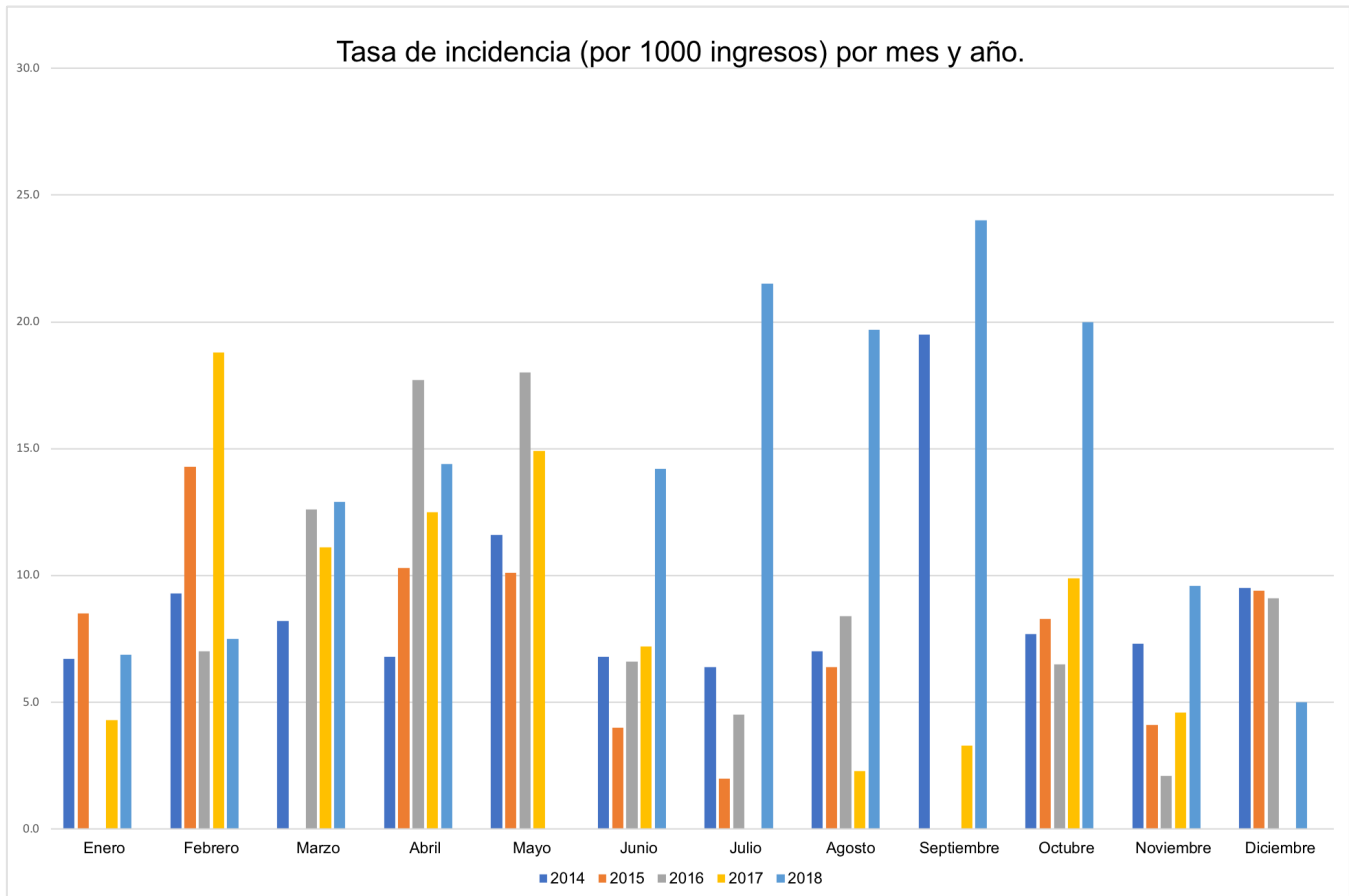
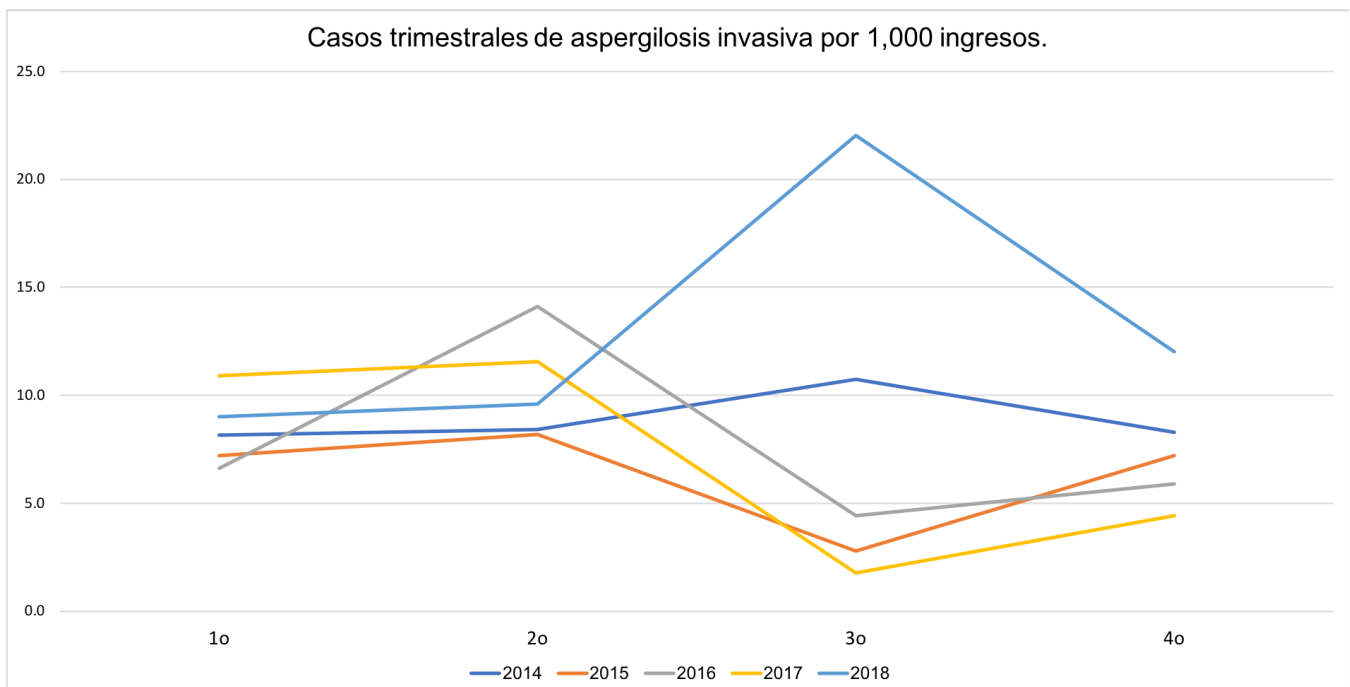


Figura 2. Tasa de incidencia de Aspergilosis invasiva por 1000 ingresos, trimestres 2014-2018.



## Comorbilidades

Las comorbilidades o enfermedades basales más frecuentes se describen en la Tabla 1. Más de la mitad (120/222, 54%) presentaba como enfermedad de base una condición hematológica, siendo Leucemia aguda (LA) el padecimiento más frecuente en 30%(67/222), seguido de otras neoplasias hematológicas en 18% (41/222) y otros trastornos hematológicos en 5.4 %(12/222).

Tabla 1. Enfermedad de base en 222 pacientes con aspergilosis invasiva.

	<b>Total N=222(%)</b>	<b>Al probada n=23(%)</b>	<b>Al probable n=179(%)</b>	<b>Al putativa n=20(%)</b>
<b>Leucemia aguda</b>	67(30)	8(12)	57(85)	2 (3)
<b>Neoplasia hematológica</b>	41(18.4)	4(10)	34(87)	1(2.4)
<b>Otro trastorno hematológico</b>	12(5)	2 (17)	8 (66)	2(17)
<b>TCPH</b>	22(10)	2(9)	20(91)	0
<b>TOS</b>	22(10)	3(14)	19(86)	0
<b>ETC</b>	35 (16)	1(3)	31(88.5)	3(9)
<b>Neoplasia sólida</b>	7(1.3)	0	6 (86)	1 (14)
<b>Críticamente enfermo</b>	6(2.7)	0	0	6(100)
<b>Enfermedad autoinmune</b>	5(2.2)	4 (80)	1(20)	0
<b>Enfermedad renal crónica**</b>	4(1.8)	0	0	4 (100)
<b>Infección por VIH /SIDA**</b>	1(0.5)	0	0	1 (100)

TCPH:Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, TOS: Trasplante de órgano sólido, ETC: Enfermedad de tejido conectivo.\*\* ¾ con diabetes mellitus concomitante, en diálisis. \*\* Paciente con <10 cel/mcL de CD4+.

Tabla 2. Distribución de enfermedades hematológicas en pacientes con aspergilosis invasiva.

<b>Enfermedades hematológicas</b>	<b>Total N=120 (%)</b>
<b>Leucemia aguda</b>	67 (56)
Leucemia aguda mieloide	32(27)
Leucemia aguda linfoide	35(30)
<b>Neoplasia hematológica</b>	
Linfoma no Hodgkin	24 (20)
Mieloma múltiple	9 (7.6)
Linfoma de Hodgkin	5 (4)
Otras	3 (1.6)
<b>Otro trastorno hematológico</b>	
Anemia aplásica	4 (3)
Síndrome mielodisplásico	4 (3)
Otros	4 (3)

De los pacientes con LA, 35/67 (52%) eran Leucemia linfocítica aguda (LLA) y 32/67 (48%) Leucemia mieloide aguda (LMA). De todos los pacientes con LA, 58/67 (87%) se encontraban recibiendo quimioterapia (Qt) de inducción o reinducción a la remisión; 28 con LMA y 30 con LLA. El esquema de Qt más frecuente fue R-HCVAD en 14/57 pacientes (24%), seguido de 7+3+7 en 11 pacientes(19%), 7(12%) pacientes recibieron HOP0612, 5 (9%) recibieron FLAG y 21 (37%) diversos esquemas de Qt. La profilaxis se describe en la sección de antifúngico previo. De los pacientes con Linfoma no Hodgkin (LNH) 24%, 6/20 (30%) recibieron esquema CHOP, 4/20(20%) EPOCH, 4/20(20%) ICE y 6/20 (30%) otros esquemas de Qt. De los 9 pacientes con mieloma múltiple (MM) 3/9 (33%) con esquema CyBord y 2/9(22%) TacyDex. Recibieron esteroide 7/9 (78%) de los pacientes con MM.

Veintidos pacientes (10%) con Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), 16/22 (73%) con trasplante alogénico y 6(27%) autólogo. El regimen de Qt de

acondicionamiento fue mieloablativo en los 22 (100%) pacientes, siendo el más frecuente esquema BuCy en 18/22 (82%). Cuatro (18%) presentaron falla o rechazo del injerto y 8/22 (36%) presentaron enfermedad de injerto contra huésped (EICH) siendo el cuadro de AI posterior a EICH en 7/22 pacientes (32%), 5/8 (62%) de los pacientes con EICH recibió esteroide, con una mediana de dosis equivalente en miligramos(mg) de prednisona/día de 20mg (RIQ 10-30). La AI en el período post TCPH temprano únicamente se presentó en 15/22 (68%).

Encontramos 22/222 (10%) pacientes con Trasplante de órgano sólido (TOS), 10/22 (45%) trasplante de hígado (THO), en 7/10 (70%) se diagnosticó AI en el período post trasplante temprano (3 meses). Con trasplante renal (TR) 12/22 (55%), 7/12 (58%) de donador vivo relacionado, 4/12 (33%) cadavérico y 1/12(8%) vivo no relacionado; se presentaron 2/12 (16.6%) en el período post trasplante temprano. Los 22/22 pacientes recibieron esteroides en los 3 meses previos al cuadro de AI, con una mediana de dosis de 5mg (RIQ 5-10) en equivalentes de prednisona en trasplante renal y 200 mg (RIQ 10-500) en trasplante hepático. Se presentó rechazo del injerto en los pacientes con trasplante renal 3/12 (25%) tenían el antecedente de rechazo, no se especificó el tratamiento recibido y 1/10(10%) de los trasplantados de hígado aunque años antes de la fecha de la AI. En 1/10 (10%) de los pacientes con THO se realizó retransplante por complicación asociada al injerto.

Treinta y cinco pacientes (16%) tenían enfermedades del tejido conectivo, la más frecuente fue lupus eritematoso generalizado (LEG) en 16/35 (46%), seguido granulomatosis con poliangiítis (GPA) en 9/35 (26%), dermatomiositis en 5/35 (14%), artritis reumatoide (AR) en 3/35 (8.5%), enfermedad de Still en 2/35 (6%) y un paciente (3%) con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF). Los 35 pacientes recibieron esteroides en los tres meses previos al diagnóstico de AI, con una mediana de dosis de 50mg (RIQ 15-60) al día, en equivalentes de prednisona. Todos los pacientes recibieron algún otro inmunosupresor además de esteroides, el más frecuente fue ciclofosfamida en 9/35 (26%), azatioprina en 7/35(20%), mofetil de micofenolato en 6/35 (17%), ciclosporina en 4/35 (11%) y metotrexate en 4/35(11%), rituximab en 3/35(8.5%) y leflunomida en 2/35 (6%). No se registró el tiempo entre el inicio del esteroide y el diagnóstico de AI.

Cinco pacientes (2.2%) tuvieron, otras enfermedades de origen autoinmune: 2 (0.9%) con púrpura trombocitopénica autoinmune, 2 (0.9%) con hepatopatía autoinmune y 1(0.4%) paciente con enfermedad inflamatoria intestinal, todos recibieron tratamiento con esteroides, incluyendo bolos de esteroide con una mediana de dosis equivalente en miligramos (mg) de prednisona recibida de 252 mg (RIQ 5-500).

Analizamos las características generales por subgrupos de pacientes con neutropenia (<1500 neutrofilos) contra pacientes sin neutropenia (95, 43% vs 127, 57%) y pacientes con leucemia aguda contra pacientes con enfermedad de tejido conectivo. Se muestran las características de los subgrupos en la Tablas 3, 4 y 5.

Tabla 3. Características clínicas de AI por subgrupos.

<b>Característica</b>	<b>General N=222(%)</b>	<b>Leucemia aguda n=67(%)</b>	<b>Neoplasia hematológica n=39(%)</b>	<b>TCPH n=22(%)</b>	<b>TOS n=22(%)</b>	<b>ETC n=35(%)</b>
<b>Aspergilosis pulmonar</b>	155(70)	36(54)	27(69)	15(68)	18(81)	30 (86)
<b>Aspergilosis Sinopulmonar</b>	57(26)	28(42)	11(28)	6(27)	2 (9)	5(14)
<b>Aspergilosis diseminada</b>	5 (2.2)	1 (1.5)	1(2.6)	0	2	0
<b>Hallazgo en TAC</b>						
<b>Nódulos y micronódulos</b>	163 (78)	49(73)	29(76)	18(82)	16(84)	25(76)
<b>Signo del Halo</b>	7 (3.4)	6(9.0)	0	0	0	0
<b>Cavitaciones</b>	31(15)	5(7.0)	8(21)	3(13.6)	1(5.5)	7(20)
<b>GMN sérico positivo</b>	117(53)	41(61)	22(56)	12(55)	12(55)	14(40)
<b>GMN LBA positivo</b>	74(33)	24(36)	15(38)	12(54.5)	7(32)	8(23)
<b>≥1 Cultivo con <i>Aspergillus spp.</i></b>	96(43)	24(36)	14(36)	3(14)	12(54.5)	17(49)

TCPH: Transplante de células progenitoras hematopoyéticas, TOS: Trasplante de órgano sólido, ETC: enfermedad del tejido conectivo, GMN: Galactomanano, LBA: Lavado broncoalveolar, TAC: Tomografía axial computarizada.



Tabla 4. Características generales entre pacientes con neutropenia y sin neutropenia.

Característica	Neutropenia n=95 (%)	Sin neutropenia n=127(%)	p
<b>Pacientes</b>			
Edad, mediana (RIQ)	44 (28-55)	41(27-60)	0.39
<b>Edad &gt;65 años</b>	<b>8(8)</b>	<b>22(17)</b>	<b>0.05</b>
<b>Hombres</b>	54(57)	65(51)	0.4
<b>Enfermedad de base</b>			
<b>Leucemia aguda</b>	<b>53 (56)</b>	<b>14 (11)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Otra neoplasia hematológica</b>	16(17)	25(20)	0.5
<b>TCPH</b>	8 (8)	14 (11)	0.5
<b>Enfermedad de tejido conectivo</b>	<b>7(7)</b>	<b>28(22)</b>	<b>0.003</b>
<b>Lesión renal aguda</b>	19(20)	36(28)	0.15
<b>Falla hepática</b>	22(23)	23(18)	0.35
<b>Características de AI</b>			
<b>AI probada</b>	12 (13)	11(9)	0.33
<b>AI probable</b>	79(83)	100(79)	0.4
<b>AI putativa</b>	4(4)	16(13)	<b>0.03</b>
<b>AI Pulmonar</b>	59 (62)	96 (76)	<b>0.03</b>
<b>AI Sinopulmonar</b>	31(33)	26(20)	<b>0.04</b>
<b>GMN positivo</b>	77(82)	97(84)	0.6
<b>Cultivo positivo</b>	39(43)	57(45)	0.5
<b><i>A. fumigatus</i></b>	18(19)	31(22)	<b>0.03</b>
<b>Nódulos en TAC</b>	68 (77)	96(79)	0.7
<b>Consolidación con vidrio despulido en TAC</b>	33(38)	44(36)	0.8
<b>Cavitación en TAC</b>	<b>8(9)</b>	<b>23(19)</b>	<b>0.04</b>
<b>Muerte a 6 semanas</b>	38(40)	45(35)	0.5

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, TOS: Trasplante de órgano sólido, ETC: enfermedad del tejido conectivo, TAC:tomografía axial computarizada.

Tabla 5. Comparación de características generales entre pacientes con leucemia aguda y pacientes con enfermedad de tejido conectivo (ETC).

<b>Característica</b>	<b>Leucemia aguda n=67 (%)</b>	<b>ETC n=35(%)</b>	<b>P</b>
<b>Edad, mediana (RIQ)</b>	35 (23-50)	51(28-59)	<b>0.01</b>
<b>Hombres</b>	38(57)	10 (29)	<b>0.007</b>
<b>Clasificación</b>			
<b>Al probada</b>	8(12)	1(2.8)	<b>0.125</b>
<b>Al probable</b>	57(85)	31(89)	0.6
<b>Al putativa</b>	2(3)	3(9)	<b>0.21</b>
<b>Comorbilidad</b>			
<b>Lesión renal aguda</b>	8(12)	15(43)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Falla hepática</b>	14(21)	7(20)	0.91
<b>Al Pulmonar</b>	35(52)	30(86)	<b>0.001</b>
<b>Al Sinopulmonar</b>	28(42)	5(14)	<b>0.005</b>
<b>Diagnóstico</b>			
<b>GMN positivo</b>	57(85)	21(72)	<b>0.14</b>
<b>Cultivo positivo</b>	23 (58)	17(42)	<b>0.16</b>
<b>Signos en TAC</b>			
<b>Nódulos</b>	49 (66)	25(75)	0.8
<b>Consolidación con vidrio despulido</b>	25(37)	16(46)	0.4
<b>Cavitación</b>	5(7.5)	7(20)	<b>0.06</b>
<b>Desenlace</b>			
<b>Muerte a 6 semanas</b>	22(33)	10(29)	0.65

ETC: enfermedad del tejido conectivo, TAC: tomografía axial computarizada.

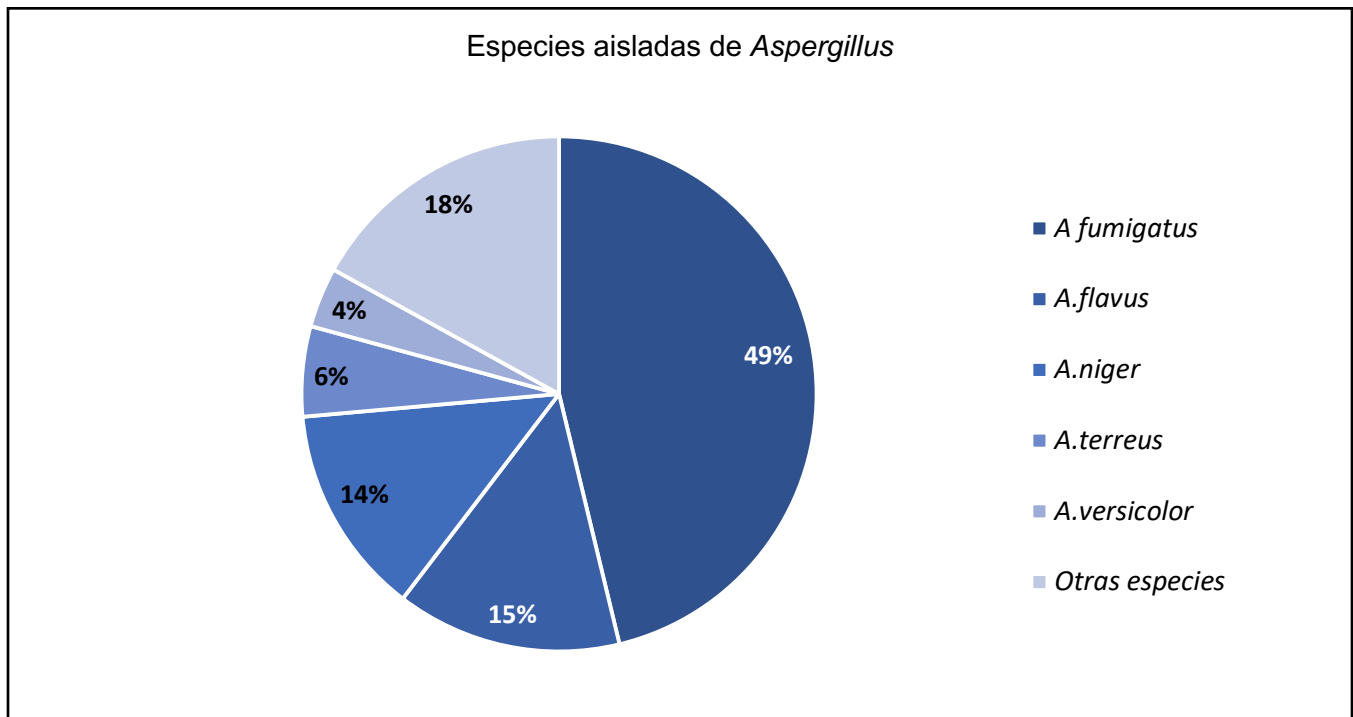
## Manifestaciones clínicas

La presentación clínica más frecuente fue la aspergilosis pulmonar invasiva (API) en 155 (70%) pacientes, seguida de la sinopulmonar en 57(26%), 5(2%) con enfermedad diseminada y 5 (2%) con aspergilosis nasosinusal. De los pacientes con AI diseminada 2/5 (40%) con afección a sistema nervioso central (SNC).

## Diagnóstico

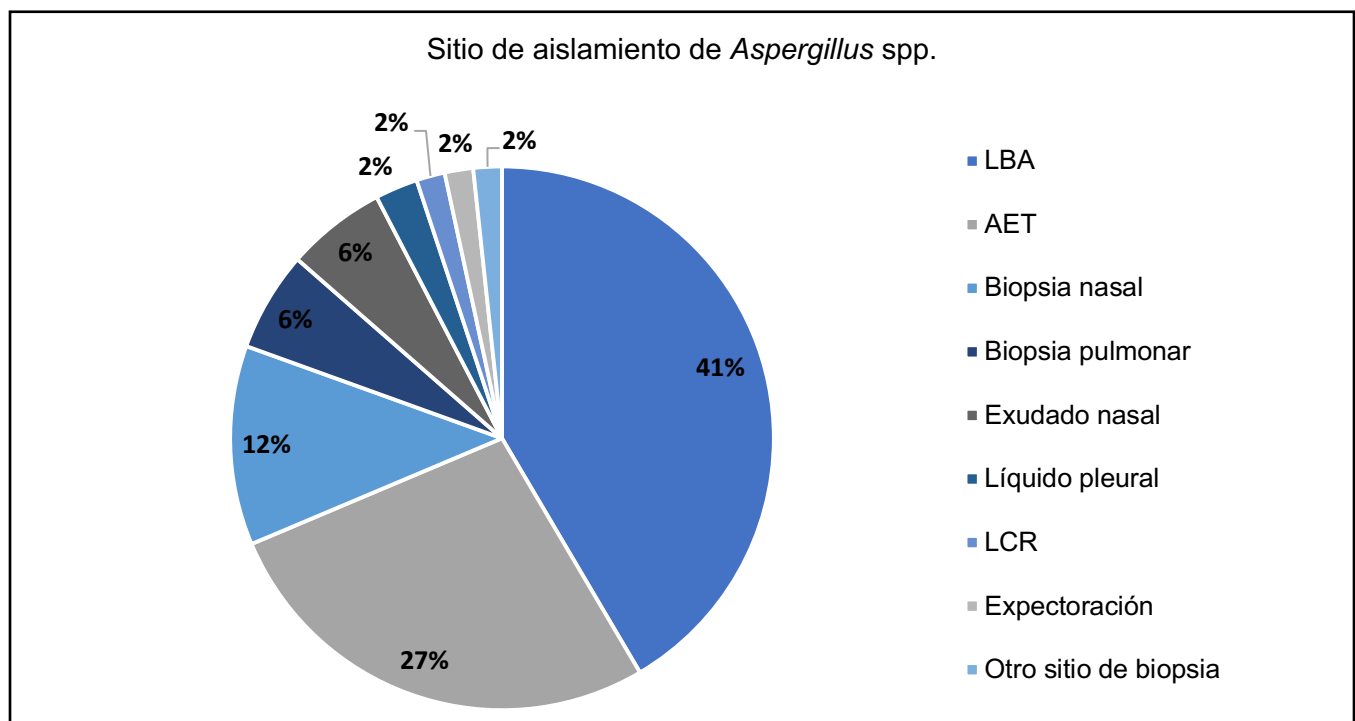
De todos los pacientes con IA se obtuvo  $\geq 1$  cultivo con *Aspergillus* spp. (106 aislamientos de 96 pacientes, es decir 10 pacientes con 2 cultivos) *A. Fumigatus* fue la especie más frecuente. En la figura 3, se describen las especies aisladas.

Figura 3. Frecuencia de especies aisladas de *Aspergillus*.



El origen del cultivo más frecuente fue lavado broncoalveolar (LBA) en 48 (45%), aspirado endotraqueal (AET) en 31 (29%), biopsia de senos paranasales o nasal en 14 (13%), biopsia de pulmón en 7 (6%), exudado nasal en 7 (6%) y líquido pleural en 3(3%) (Figura 4). Catorce pacientes tenían aislamiento de *Aspergillus* spp. en más de un sitio. Aquellos con aislamiento en AET, 11/31(35%) contaban con galactomanano positivo, 10/31(32%) con aislamiento de *Aspergillus* spp. en otro sitio y 2/31 (6%) evidencia por histopatología.

Figura 4. Sitio de aislamiento de las especies de *Aspergillus*.



En 206/222 se realizó medición de galactomanano, 145 (65%) GMN sérico y 102(46%) GMN en LBA. Se encontró un resultado positivo en 174/206 (84%) pacientes, en 100/206 (49%) GMN sérico positivo, 57/206 (28%) GMN de LBA y en 17/206 (8%) ambos positivos (Tabla 6.)

## Características imagenológicas

Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax en 217(98%) pacientes, de tórax y senos paranasales (SPN) en 215/217 (99%) pacientes y en 2/217 (1.0%) únicamente TAC de SPN. El hallazgo más frecuente fueron nódulos o micronódulos en 164/215 (76%), 77/215 (36%) consolidación con vidrio despulado, 31/215 (14%) con cavitaciones y únicamente en 8/215(4%) se reportó signo del halo.

Tabla 6. Características de la determinación de antígeno de Galactomanano por subgrupos.

Características	General N=222(%)	Leucemia aguda n=67(%)	Neoplasia hematológica n=39(%)	TCPH n=22(%)	TOS n=22(%)	ETC n=35(%)
<b>GMN</b>						
<b>≥1Determinación de GMN</b>	206 (93)	66(99)	36 (92)	21(95.5)	21 (95.5)	28(80)
<b>Galactomanano positivo</b>	174/206 (83)	57/67 (85)	33/36 (92)	21/21 (100)	17/21 (81)	21/28 (75)
<b>Determinación de GMN sérico</b>	145 (65)	49 (73)	24 (62)	14 (64)	16(73)	18 (51)
<b>GMN sérico positivo</b>	117/145 (81)	40/50 (80)	22/24 (92)	12/14 (86)	12/16 (75)	14/18 (78)
<b>Título GMN sérico (mediana,RIQ)</b>	1.22 (0.77-3.1)	1.06 (0.77-1.7)	1.4 (0.7-4.6)	1.4 (0.8-6.8)	1.1 (0.6-1.6)	1.7 (0.9-2.4)
<b>Determinación de GMN LBA</b>	102 (46)	27 (40)	22 (56)	13 (59)	9 (41)	16 (46)
<b>Galactomanano LBA positivo</b>	74/102 (73)	23/28 (82)	15/22 (68)	12/13 (92)	7/9 (78)	8/16 (50)
<b>Título de GMN LBA (mediana,RIQ)</b>	0.79 (0.5-1.8)	0.9 (0.6-2.9)	1.4 (0.7-4.6)	1.4 (0.8-6.8)	1.1 (0.6-1.6)	1.7 (0.9-2.4)

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, TOS: Trasplante de órgano sólido, ETC: enfermedad del tejido conectivo, GMN:Galactomanano, LBA: lavado broncoalveolar.

## Estudios de laboratorio

Las características de los estudios de laboratorio al momento del diagnóstico de AI se describen en la tabla 7. Presentaron leucopenia 116(52%) pacientes, neutropenia 95 (43%) pacientes, neutropenia grave 64 (28%) pacientes y linfopenia en 177(80%).

Tabla 7. Resultados de laboratorio en pacientes con Aspergilosis invasiva.

Parámetro Mediana (RIQ)	Leucemia		Neoplasia	TCPH (n=22)	TOS	ETC
	General (N=222)	aguda (n=67)	hematológica (n=39)		(n=22)	(n=35)
<b>Leucocitos</b> <b>x10<sup>3</sup></b>	3.3 (0.8-8.3)	0.5 (0.1-2.0)	3.7 (1.8-8.0)	3.0 (1.4-4.7)	6.6 (3.3-16.3)	7.7 (4.1-11.1)
<b>Neutrofilos</b> <b>x10<sup>3</sup></b>	2.12 (0.2-6.1)	0.64 (0.09-0.9)	3.1 (1.13-6.35)	1.5(0.65- 3.8)	4.7 (2.2-14.1)	4.2 (2.4-8.8)
<b>Linfocitos</b> <b>x10<sup>3</sup></b>	0.4 (0.12-0.8)	0.17 (0.06-0.6)	0.3 (0.16-0.58)	0.65 (0.11-1.3)	0.91 (0.42-2.0)	0.56 (0.27-0.8)
<b>Hemoglobina</b> <b>g/dL</b>	8.4 (7.5-10)	7.0 (7.0-8.7)	8.6 (7.4-9.6)	8.8 (8.2-11.8)	10 (8.6-11.3)	8.6 (7.5-9.7)
<b>Plaquetas</b> <b>fL</b>	84 (26-199)	26 (12-84)	115 (42-208)	47 (32-126)	222 (96-287)	110 (66-282)
<b>Creatinina</b> <b>mg/dL</b>	0.8 (0.52-1.2)	0.66 (0.4-0.99)	0.8 (0.56-1.0)	0.8 (0.5-0.98)	1.3 (0.7-2.1)	1.2 (0.49-2.8)
<b>Bilirrubina total</b> <b>mg/dL</b>	0.8 (0.5-1.5)	1.0 (0.69-1.8)	0.5 (0.39-1.2)	0.8 (0.4-1.85)	0.6 (0.5-1.35)	0.69 (0.4-1.2)
<b>AST</b> <b>U/L</b>	27 (15-45)	23 (13-41)	23 (14-40)	26 (14-35)	31 (23-53)	35 (21-50)
<b>ALT</b> <b>U/L</b>	25 (14-57)	29 (16-55)	22 (12-40)	24 (14-32)	46 (14-78)	19.7 (13-48)

TCPH: Transplante de células progenitoras hematopoyéticas, TOS: Trasplante de órgano sólido, ETC: enfermedad del tejido conectivo.

## Coinfecciones

Ciento veintidos pacientes (54%) presentaron coinfección al momento del diagnóstico de AI, bacteriana en 83/122(68%) pacientes, viral en 32/122 (26%) y fúngica en 14/122(11%). (Figura 5).

Los aislamientos en la coinfección bacteriana se muestran en la figura 6. La enfermedad por citomegalovirus (CMV) fue la coinfección viral más frecuente en 20/32 (63%), seguido de 9/32 (28%) casos por Influenza, 2/32 (6%) virus de varicela zoster (VVZ) y 1/122(3%) con Virus JC. De los pacientes con CMV 6/20 (30%) con TCPH y 6/20 (30%) con TOS, 3/20 (15%) con Leucemia aguda, 5/20 (25%) con otras comorbilidades. La coinfección fúngica más frecuente *Candida* en 6/14(43%) 5/6(83%) con infección invasiva por *Candida*, Mucorales en 5/14 (36%) y *Fusarium sp.* en 3/14 (21%).

Figura 5. Etiología de coinfección al diagnóstico de Aspergilosis invasiva.

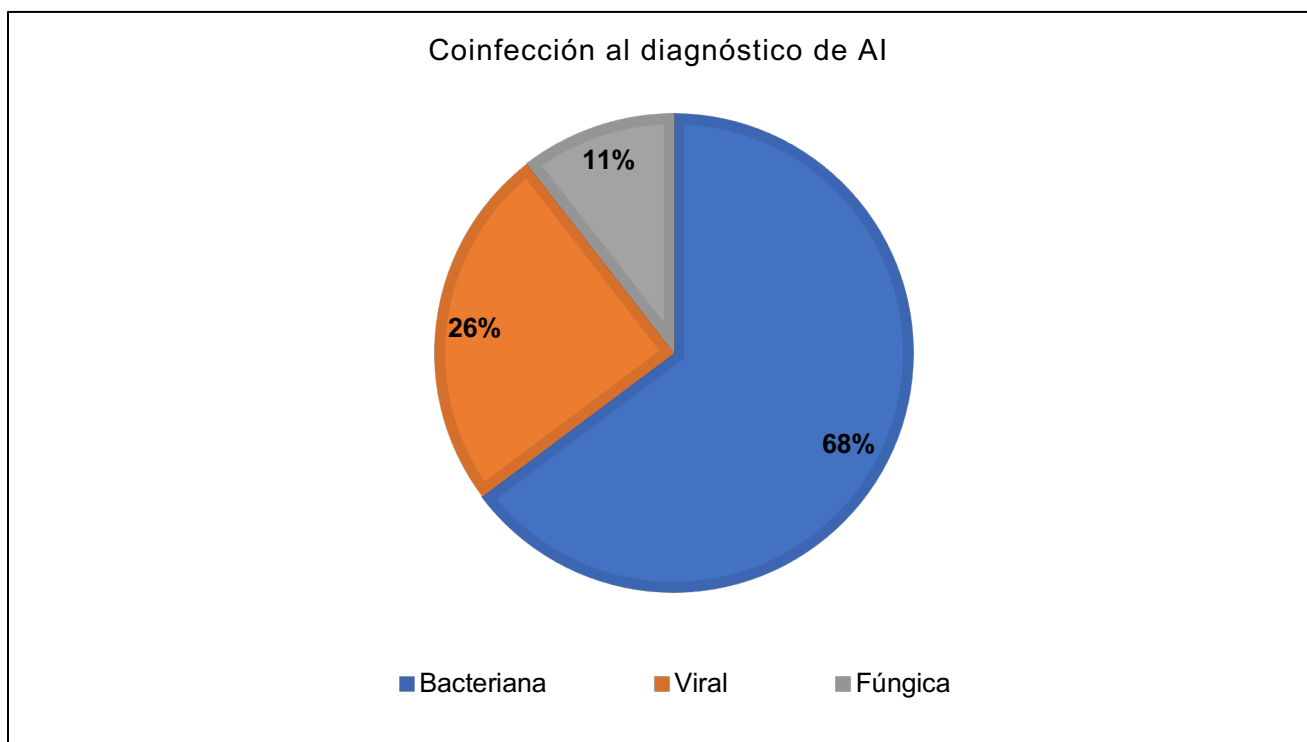
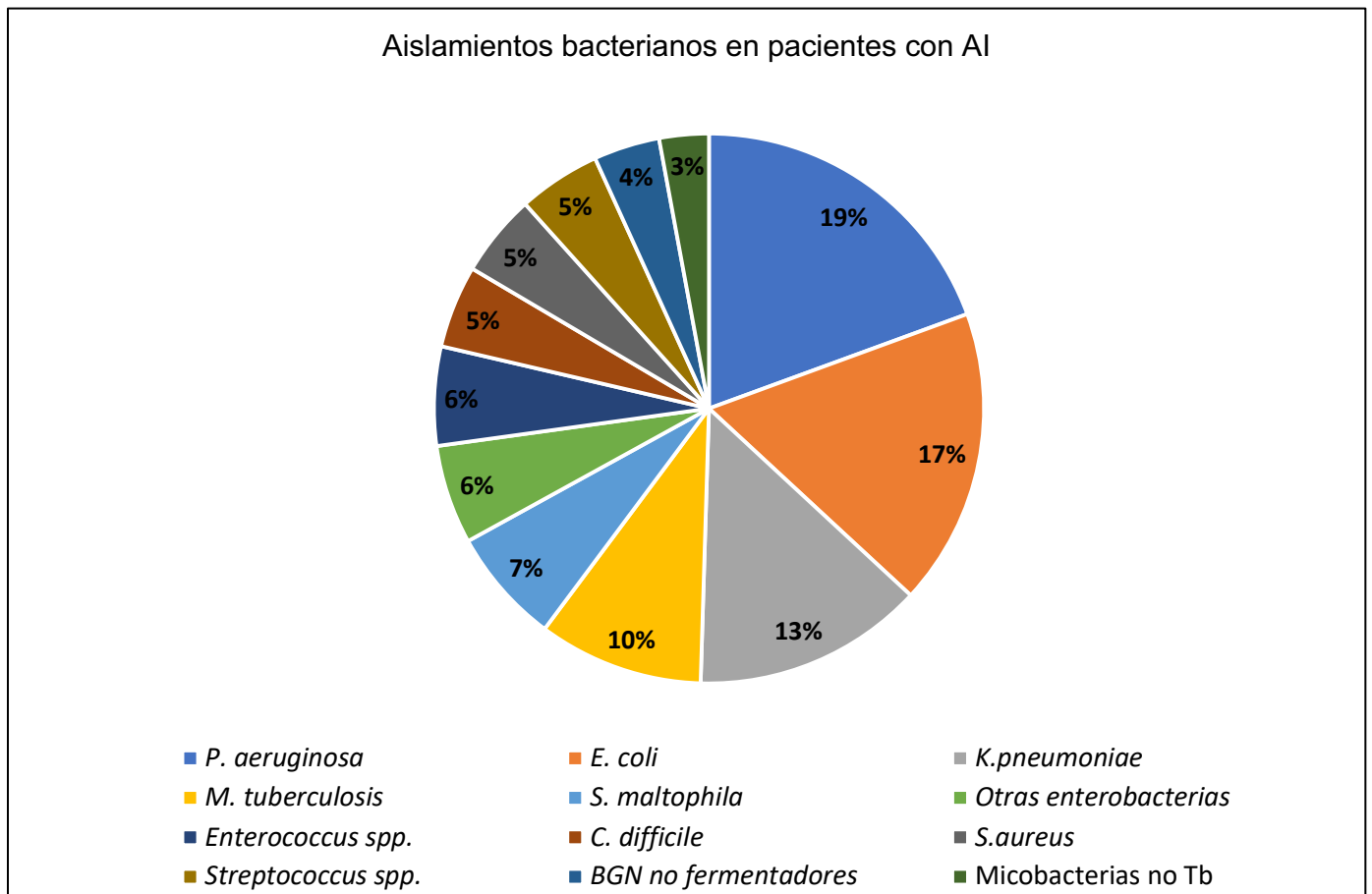


Figura 6. Aislamientos bacteriano en coinfección en pacientes con AI.



### Antifúngicos previos

Setenta y cinco pacientes (34%) recibieron antifúngicos en las 12 semanas previas al diagnóstico de AI, 44 (69.5%) como profilaxis antifúngica, 18 (24%) por tratamiento de candidiasis previa, 9(12%) por sospecha de una infección fúngica invasiva y 3(4%) por otros motivos. De los pacientes en Qt de inducción a la remisión con LMA sólo el 25% recibió la profilaxis adecuada y de los pacientes con TCPH sólo 10/14 recibieron profilaxis (71%). Los agentes antifúngicos utilizados como profilaxis se describen en la Tabla 8.



Tabla 8. Profilaxis antifúngica previa al diagnóstico de aspergilosis invasiva.

	Leucemia		Neoplasia			
	General N=222(%)	aguda n=67(%)	hematológica n=39(%)	TCPH n=22(%)	TOS n=22(%)	ETC n=35(%)
Profilaxis	44(20)	19(28)	5(13)	14(64)	5(22.7)	1(3)
<b>Antifúngico</b>						
Fluconazol	20 (91)	6(9)	2(5)	4 (10)	3(14)	1(3)
Itraconazol	12 (55)	10(15)	1 (3)	2(5)	0	0
Equinocandina	5(23)	1(1.5)	0	2(5)	2 (9)	0
Anfotericina B	1(5)	1(1.5)	0	0	0	0
Posaconazol	4(18)	0	0	4 (10)	0	0

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, TOS: Trasplante de órgano sólido, ETC: enfermedad del

#### Tratamiento antifúngico

Doscientos diez pacientes (95%) recibieron tratamiento antifúngico. De los 12 (5%) que no recibieron 11/12 (92%) fallecieron previo al diagnóstico de AI (cultivo o GMN positivos) y 1/12(8%) se considero el aislamiento como colonizante, pero falleció en el período de 6 semanas, la evolución de las lesiones en imagen del tórax no presentó mejoría y la paciente presentaba neutropenia como factor de riesgo.

El tratamiento antifúngico inicial fue voriconazol en 130 (62%), anfotericina B desoxicolato en 47 (22.4%) pacientes, tratamiento combinado en 15 (7%). Diez pacientes fueron aleatorizados en un ensayo clínico de voriconazol vs. Posaconazol (4.8%), cinco (2.4%) recibieron otros azoles y 3 (1.4%) equinocandina.

La mediana del días entre el diagnóstico (GMN / cultivo positivos o imagen sugestiva) y el inicio de tratamiento antifúngico fue de 5.5 días (RIQ 2-12). El tiempo fue mayor a 7 días en 97 (44%) pacientes. En el análisis por subgrupos el tiempo fue mayor en los pacientes con enfermedades

del tejido conectivo comparado con el grupo de leucemia aguda (10.5 días [RIQ 4-21] y 5 días [RIQ 1-9]).

Después del tratamiento inicial, se registraron cambios de antifúngico en 96/210 (46%), el principal motivo de cambio de antifúngico fue el traslape a antifúngico oral en 26/96 (27%) siendo en 23/26 (88.4%) a una clase de azol más económica (itraconazol). En 27/96 (28%) el cambio se realizó a un azol para dirigir el tratamiento al aislamiento de *Aspergillus* o por un GMN positivo, en 14/96 (14.5%) a otra clase de antifúngico o tratamiento combinado por deterioro clínico o fiebre persistente, en 7/96 (7%) por inclusión en ensayo clínico de voriconazol vs posaconazol, 7/96 (7%) por diagnóstico de otra Infección fúngica, en 6/96(6%) por sospecha diagnóstica del médico tratante de una infección fúngica invasiva y 5/96(5%) por efecto adverso o interacción farmacológica del tratamiento inicial. En la tabla 9 se muestran los antifúngicos recibidos al inicio y definitivo.

El tratamiento antifúngico se administró por una mediana de 42 días (RIQ 21-42), la mediana de tiempo de tratamiento en pacientes que fallecieron a las 6 semanas de 17 días (RIQ 42-60) contra 42 días (RIQ 42-60) del grupo que sobrevivió a las 6 semanas. En la tabla 10 se muestran características del tratamiento por subgrupos.

Tabla 9. Comparación entre tratamiento antifúngico inicial y definitivo.

	<b>Inicial n=210(%)</b>	<b>Definitivo n=210 (%)</b>	<b>p</b>
<b>Voriconazol</b>	130 (62)	118 (56)	<0.001
<b>Anfotericina B</b>	47 (22)	20 (9.5)	<0.001
<b>Equinocandina</b>	3 (1.4)	3 (1.4)	0.8
<b>Combinación inicial</b>	15 (7)	20 (9.5)	<0.001
<b>Posa vs Vori<sup>++</sup></b>	10 (4.8)	19(9.0)	<0.001
<b>Posaconazol</b>	2(1.0)	2 (1.0)	0.8
<b>Itraconazol</b>	3(1.4)	28 (13)	<0.001

<sup>++</sup> Ensayo clínico aleatorizado doble ciego en curso de posaconazol vs voriconazol. La comparación entre variables categóricas se realizó con prueba de Chi2.

Tabla 10. Características del tratamiento de AI por enfermedad de base.

	<b>General</b> N=222(%)	<b>Leucemia</b> <b>aguda</b> n=67(%)	<b>Neoplasia</b> <b>hematológica</b> n=39(%)	<b>TCPH</b> n=22(%)	<b>TOS</b> n=22(%)	<b>ETC</b> n=35(%)
<b>Tratamiento antifúngico</b>	210 (95)	66(99)	39(100)	22(100)	22(100)	31(88.5)
<b>Días del cuadro al tratamiento mediana,(IQR)</b>	5.5 (2-12)	5 (1-9)	7(3-14)	1(0-5)	5(2-9)	10.5(4-21)
<b>Días de tratamiento, mediana, (IQR)</b>	42 (21-42)	42 (28-42)	40.5 (18-42)	42 (25-71)	42 (28-42)	42 (35-70)
<b>Antifúngico inicial</b>						
<b>Voriconazol</b>	130(62)	35 (52)	22 (56)	12 (54.5)	17 (77)	21(60)
<b>Anfotericina B</b>	47(22.4)	18(27)	9 (23)	6 (27)	2(9)	5(14)
<b>Equinocandina</b>	3(1.4)	2 (3)	0	0	1(4.5)	0
<b>Combinación inicial</b>	15(7)	7 (10)	2(5)	2(9)	2(9)	2(5.7)
<b>Posa vs Vori<sup>++</sup></b>	10(5)	4(6)	3(7.6)	1(4.6)	0	2(5.7)
<b>Profilaxis antifúngica *</b>	44(20)	18(27)	5(13)	14(64)	5(22.7)	1(2.8)
<b>Profilaxis antifilamentosos</b>	24 (11)	12(18)	1(2.5)	10(45.5)	2(9)	0

TCPH: Transplante de células progenitoras hematopoyéticas, TOS: Trasplante de órgano sólido, ETC: enfermedad del tejido conectivo.

<sup>++</sup> Ensayo aleatorizado doble ciego en curso de posaconazol vs voriconazol.

\*En general recibieron fluconazol (20,45.5%), itraconazol (12,27%),equinocandina (5,11%), posaconazol (4,9%) y voriconazol(3,7%).

## Desenlaces

Se registro resolución de la fiebre en 129 (58%) pacientes a los 7 días, se registró resolución parcial en 121 (55%) a las 6 semanas y resolución total en 92 (41%) pacientes. Únicamente en 25(12.5%) fue necesario suspender la inmunosupresión o Qt por la AI.

La mortalidad general a las seis semanas fue del 37% (n = 83) (Tabla 11). En el análisis univariado se encontró que el grupo que no sobrevivió tenía una mediana de edad mayor respecto al grupo de sobrevivientes (48 años [RIQ 35-61] vs 36 años [RIQ 25-57];  $p < 0.001$ ), la lesión renal aguda (LRA) fue más frecuente en el grupo no sobreviviente (28(34%) vs. 27(19%);  $p=0.1$ ) al igual que la falla hepática (25 (30%) vs. 20(14%); $p=0.005$ ), la neutropenia grave fue más frecuente en el grupo no sobreviviente (31(37%) vs. 33(24%); $p=0.030$ ) al igual que la linfopenia (75(90%) vs.102 (73%); $p=0.002$ ), de igual forma el aislamiento de *A.fumigatus* (28 (34%) vs. 21 (15%);  $p=0.001$ ) y la coinfección viral (10(12%) vs. 22(16%); $p=0.10$ ) fueron más frecuentes en el grupo no sobreviviente. No se encontró diferencia entre la mortalidad según el grupo de enfermedad de base, el uso de esteroide e inmunosupresor y la coinfección bacteriana.

Respecto al tiempo de inicio de tratamiento no se encontró diferencia entre no sobrevivientes y sobrevivientes: siendo la mediana de tiempo de inicio en los no sobrevivientes 5 días (RIQ 1-12) y 6 días (RIQ 2-12) sin diferencia significativa ( $p=0.4$ ) y más de siete días en 38(46%) vs.59(42%) pacientes ( $p=0.62$ ).

En el análisis multivariado se encontró que los no sobrevivientes presentaron con mayor frecuencia: linfopenia (OR 4.2 IC95% 1.7-10.4; $p=0.001$ ), insuficiencia hepática (OR 2.8 IC95% 1.3-5.9; $p=0.02$ ), lesión renal aguda (OR 2.1 IC95% 1.07-4.2; $p=0.02$ ) y edad avanzada (OR 1.1 IC95%1.008-1.04; $p=0.003$ ). .

Tabla 11. Factores relacionados con mortalidad a 6 semanas. Análisis bivariado y multivariado

Característica	General N=222(%)	Muertos N=83 (%)	Vivos N=139 (%)	Univariado p	Multivariado OR(IC 95%) p
Hombres (%)	119(54)	46(55)	73(53)	0.68	
Edad, mediana (RIQ)	43(27-58)	48(35-61)	36 (25-57)	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.1 (1.0-1.04) 0.003</b>
Leucemia aguda (%)	67 (30)	22 (27)	45(33)	0.37	
Neoplasia hematológica(%)	41(18.5)	18(22)	23(17)	0.3	
ETC (%)	35(16)	10(28.5)	25(71)	0.2	
TCPH (%)	22 (10)	5(6)	17 (12)	<b>0.13</b>	
TOS (%)	22(10)	7(8)	15(11)	0.6	
LRA (%)	55(25)	28(34)	27(19)	<b>0.1</b>	<b>2.1(1.07-4.2) 0.02</b>
Falla hepática (%)	45(20)	25(30)	20(14)	<b>0.005</b>	<b>2.8(1.3-5.9) 0.004</b>
Uso de esteroide (%)	112(50)	40(45)	72(64)	0.6	
Inmunosupresor (%)	75(34)	24(29)	51(37)	<b>0.2</b>	
Linfopenia <sup>++</sup> (%)	177 (80)	75(90)	102 (73)	<b>0.002</b>	<b>4.2(1.7-10.4) 0.001</b>
Neutropenia grave*(%)	64(29)	31(37)	33(24)	<b>0.03</b>	
Aislamiento de <i>A.fumigatus</i>	49(22)	28(34)	21 (15)	<b>0.001</b>	
Coinfección bacteriana	83/122(68)	36(43)	47(34)	0.9	
Coinfección viral	32/122 (26)	10(12)	22(16)	<b>0.10</b>	

ETC: enfermedad del tejido conectivo, TCPH: Transplante de células progenitoras hematopoyéticas, TOS: Trasplante de órgano sólido, LRA: lesión renal aguda. ++ Menos de  $1 \times 10^3$  Linfocitos totales. \* Menos de  $0.5 \times 10^3$  Neutrófilos Totales.

## VIII. DISCUSIÓN.

En este estudio retrospectivo de 5 años, identificamos una incidencia 10 casos por 1000 ingresos-año, llama la atención el aumento en los trimestres de 2018 comparado con años previos, esto puede estar en relación a proceso de construcción en el hospital en esa temporada, causalidad que ya ha sido descrita previamente<sup>(14)</sup>. Se observó una alta frecuencia de AI en los pacientes con leucemia aguda, neoplasias hematológicas y trasplantados de médula ósea, lo cual se ha observado ya, en similares proporciones por la Prospective Antifungal Therapy Alliance (PATH Alliance<sup>®</sup>)<sup>(32)</sup> donde de 960 casos de AI, el 48.3% tenían una neoplasia hematológica, 29.2% eran trasplantados de órgano sólido y 27.9% de TCPH y 33.8% tenían neutropenia <sup>(33)</sup>.

A diferencia del estudio previo, en esta cohorte encontramos una proporción considerable de pacientes con enfermedades del tejido conectivo y AI, los cuáles no presentaron neutropenia. En este subgrupo el factor de riesgo en todos los casos fue el uso de esteroides. El uso de esteroide e inmunosupresores produce alteraciones en el sistema inmune con afección en la función de neutrofilos y linfocitos ante la presencia de *Aspergillus* <sup>(34)</sup>. Existe poca información sobre infecciones fúngicas invasivas en pacientes con enfermedades reumatológicas. Un estudio reportó incidencias bajas como 0.15% en pacientes con artritis reumatoide y 1.15% en pacientes con lupus eritematoso generalizado(LEG) <sup>(35)</sup> en seguimientos a 15 años, de los pacientes con LEG el 100% había recibido esteroide y otro inmunosupresor en las semanas previas al diagnóstico, sin embargo se trata de un estudio con 20 pacientes con IFI de los cuales solo 6 tuvieron Aspergilosis.

La distribución de los casos según la clasificación de la EORTC, fue similar a lo reportado en estudios con poblaciones heterogéneas<sup>(36)</sup>. La mayoría de los casos fueron detectados mediante galactomanano. Un gran porcentaje de nuestros pacientes presentaron trombocitopenia, lo cual dificulta realizar estudios invasivos como biopsias de tejido, lavado broncoalveolar, etc. En este estudio encontramos que el algoritmo o clasificación de AspICU fue útil para el diagnóstico de pacientes no clasificables mediante los criterios de la EORTC. Se sabe que estos criterios son estrictos y poco sensibles en la población de pacientes críticamente

enfermos o no inmunosuprimidos o en quienes no se cuenta con estudio de TAC de tórax<sup>(37)</sup>. Matthaiou, et al. clasificaron 73% más pacientes con el uso del algoritmo clínico que con el uso de criterios de EORTC/MSG (11%) en pacientes mayores a 75 años <sup>(38)</sup>.

Respecto al uso de antígeno de GMN como herramienta de diagnóstico, el 85% (146/171) de los pacientes con AI probable tuvieron un GMN positivo y 65%(13/20) con AI probada, mayor a lo que han encontrado en poblaciones heterogéneas en donde es positivo en 30% de su pacientes <sup>(10)</sup>. La utilidad de este biomarcador se ha analizado en población con neoplasias hematológicas en donde alcanza sensibilidad de hasta 93%. A pesar de que en pacientes no neutropénicos se ha reportado una sensibilidad y especificidad de 22% y 84%, respectivamente, el 84% de nuestros pacientes sin neutropenia presentaron GMN positivo. Otros autores han encontrado resultados favorables con el uso de galactomano en poblaciones de pacientes no neutropénicos, como Zhou et al. que reportaron en un estudio prospectivo una sensibilidad de 38% y especificidad 87%<sup>(39)</sup> y Cornilet et al. tuvieron la misma sensibilidad del antígeno de GMN sérico entre los dos grupos pero no así con el GMN en LBA, en el que se demostró mayor sensibilidad en el grupo sin neutropenia<sup>(10)</sup>; éste último hallazgo vale la pena estudiarlo a profundidad, por ejemplo un grupo en China de estudios de IFI's en pacientes reumatológicos el 70% de sus pacientes con AI tuvieron un GMN en LBA positivo<sup>(40)</sup>.

En este estudio, *A.fumigatus* fue la especie aislada con mayor frecuencia, como se esperaba. Además, se encontró una mayor mortalidad en las infecciones por esta especie, lo que puede estar relacionado con la mayor patogenicidad derivada de la capacidad de acceder al espacio alveolar, la capacidad de crecimiento a 37°C y las tasas de germinación mayores a otras especies<sup>(41)</sup>. Por otro lado, la emergencia de cepas de *A.fumigatus* resistentes a los azoles podría relacionarse con mayor mortalidad, aunque en este estudio no contamos con estudios de susceptibilidad para todos los *A. fumigatus* <sup>(42)</sup>.

De los pacientes identificados con coinfección, es importante mencionar los casos asociados a influenza 9/122 (7%), relación que ya ha sido descrita y estudiada<sup>(43)(11)</sup> relevancia de la vigilancia epidemiológica durante la temporada de influenza y la alta sospecha de asociación con AI.

Uno de los hallazgos más relevantes del estudio fue que el 20% (44/222) de todos los casos, recibieron profilaxis antifúngica. Esta medida solo ha mostrado utilidad en pacientes con neutropenia, como los pacientes con LMA en inducción a la remisión, síndrome mielodisplásico<sup>(26)</sup> y en TCPH<sup>(44)</sup>. En nuestro hospital, los pacientes con trasplante alogénico de células hematopoyéticas recibían profilaxis con anfotericina B hasta 2017 y desde entonces con posaconazol. Mientras tanto los pacientes con leucemia aguda recibían fluconazol por cuestiones económicas, por lo que es esperable la gran proporción de pacientes con AI. Es conocido que la opción ideal es posaconazol, ya que ha demostrado superioridad y ha demostrado costo-efectividad. Las guías de tratamiento de ESCMID-ECMM-ERS 2017 contemplan como opción para profilaxis anfotericina B liposomal, voriconazol o itraconazol, aunque éstos últimos no ha mostrado ser superiores que la profilaxis con fluconazol<sup>(15)</sup>, voriconazol parece ser una opción viable en nuestra población debido al alto costo del posaconazol en México, incluso voriconazol ya ha sido sometido a análisis de costo efectividad en México, como el análisis realizado por Morfin-Otero et al. para el ESCMID 2016<sup>(45)</sup> en donde demostraron el beneficio de indicarlo como profilaxis en pacientes con TCPH.

Por otro lado, encontramos que la mediana de tiempo de inicio de antifúngico es corto en los pacientes de alto riesgo (leucemia aguda, TCPH), sin embargo este llega a ser hasta más de 10 días en el subgrupo de enfermedades del tejido conectivo, grupo descrito de bajo riesgo. Probablemente esto tenga que ver con que los médicos tratantes no tengan tan alta sospecha en esta población. Recientemente Minxi Lao et al. publicaron en China en más de 6 mil pacientes con ETC una incidencia de 0.5% de infección fúngica invasiva en dicha población siendo la AI la más frecuente<sup>(40)</sup>. A pesar de ello, y dado que el grado de inmunosupresión es menor, este subgrupo no presentó mayor mortalidad.

Respecto al tratamiento antifúngico, la mayoría de los pacientes recibió el tratamiento de primera línea (voriconazol) <sup>(19)</sup> y presentaron una mortalidad de 33%, el 22% de los pacientes recibió tratamiento inicial con anfotericina B, con una mortalidad de 40%. A pesar de que existen estudios que muestran una mayor mortalidad con este fármaco<sup>(46)</sup>, no encontramos diferencia



significativa en nuestros pacientes ( $p= 0.6$ ). El tiempo de tratamiento en los sobrevivientes estuvo dentro de lo recomendado por las guías internacionales.

En este estudio encontramos una mortalidad similar a lo reportado en diversas series, tanto en el análisis por subgrupos y general <sup>(47)(9)</sup>. En el grupo de leucemia aguda, encontramos una mortalidad 34%, en comparación del 67% que se ha reportado; probablemente se deba a la sospecha diagnóstica e inicio de tratamiento temprano, lo cual es un factor reconocido asociado a menor mortalidad como lo descrito por Lin S et al. <sup>(9)</sup>. En el grupo de trasplante hematológico y sólido encontramos una mortalidad 22.7% y 46.6%, respectivamente. Significativamente baja la del grupo TCPH cuando se compara con series en transplantados<sup>(7)</sup>; dichos datos a considerar con el tamaño de muestra de cada subgrupo.

Encontramos los siguientes factores asociados a mortalidad a seis semanas de manera independiente: la edad, observamos que los pacientes que no sobrevivieron tenían una mediana de edad mayor respecto al grupo de sobrevivientes. En una revisión sistemática de 222 estudios por Lin Swu-Jane, et al. <sup>tology</sup>encontraron que la tasa de mortalidad según el grupo de edad era muy similar, cercana a 60% en todos los grupos a excepción del grupo entre 41-50 años, grupo de menor mortalidad, rango en el que se encuentra la mediana de edad de nuestros sobrevivientes <sup>(9)</sup>. Además, encontramos que la falla hepática al diagnóstico se relacionó con mayor mortalidad, hallazgo descrito por Baddley John et al. en pacientes con TCPH y TOS en un estudio multicéntrico<sup>(7)</sup>. En una cohorte española de 152 pacientes García-Vidal et al., describieron que la hepatopatía crónica fue más frecuente en el grupo no sobreviviente (HR 4.54; 95% CI, 1.69- 12.23;  $p=0.003$ )<sup>(47)</sup> y en otro estudio, multicéntrico también en pacientes con TCPH y TOS, se describió que la insuficiencia hepática se relacionó con mayor mortalidad en pacientes con AI (OR 6.2, 95% CI 2.8-13.5 y OR 3.9, 95% CI 1.3-11.8)<sup>(48)</sup>.

Respecto a la lesión renal aguda, la encontramos como un factor asociado a no sobrevivir a las 6 semanas, este factor se relacionó con mortalidad de manera independiente en pacientes con aspergilosis y TCPH (OR 2.2, 95% CI 1.2-3.8) pero no en pacientes con TOS en el estudio multicéntrico de pacientes transplantados de Baddley John et al <sup>(7)</sup>. Un dato interesante es que cuando la lesión renal está presente en pacientes hematológicos, un factor independiente para no sobrevivir es tener aspergilosis invasiva, hecho descrito por Darmon Michael et al.<sup>(49)</sup>

Encontramos la linfopenia como un factor asociado a mortalidad a 6 semanas, dicho factor no se ha asociado como factor independiente en estudios heterogéneos, Mikulska M et al. reportaron en su análisis univariado en 306 pacientes con AI y TCPH la linfopenia como factor independiente asociado a mortalidad (OR 2.6, 1.1-6.1 IC 95%; p=0.02) pero no así en su análisis multivariado<sup>(50)</sup>.

Finalmente en la cohorte analizada por García-Vidal et al.<sup>(47)</sup> encontraron que la alteración basal de pruebas de función respiratoria era un factor independiente asociado a mortalidad, dicho factor no fue analizado en nuestro grupo.

Consideramos que una de las limitaciones de nuestro estudio fue que la mortalidad registrada fue únicamente mortalidad por causas generales y no la mortalidad atribuible a AI, esto ya se ha reportado como una limitación en el análisis de mortalidad por la falta de una definición estandarizada, aunque se ha analizado que la mortalidad temprana suele ser la atribuida a la AI a diferencia de la mortalidad a 12 semanas que suele ser atribuida a otras causas<sup>(51)</sup>. Finalmente aún siendo un estudio retrospectivo, el estudio proporciona información clínica, epidemiológica y microbiológica valiosa.

## **IX. CONCLUSIONES.**

En nuestro estudio de 5 años encontramos que la AI se presenta con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas, trasplantados de médula ósea y órgano sólido, pero también una alta frecuencia en pacientes con enfermedades de tejido conectivo bajo tratamiento inmunosupresor. La mortalidad es similar a la reportada internacionalmente, sin embargo se requiere una sospecha diagnóstica temprana e inicio de tratamiento, sobre todo en grupos descritos de moderado a bajo riesgo para el inicio de tratamiento oportuno, así como la implementación de medidas de profilaxis primaria en grupos de alto riesgo.

## X. BIBLIOGRAFIA.

1. Patterson TF. Género *Aspergillus*-Capítulo 259. In: ENFERMEDADES INFECCIOSAS PRINCIPIOS Y PRÁCTICA. 2016. p. 3059-3073.e3.
2. 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* [Internet]. 2010;50(8):1091–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20218877>
3. Alanio A, Bretagne S. Challenges in microbiological diagnosis of invasive *Aspergillus* infections. *F1000Research*. 2017;6(0):157.
4. Gangneux J, Camus C, Philippe B. Epidemiology of invasive aspergillosis and risk factors in non neutropaenic patients. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2010;27(8):e34–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2010.01.004>
5. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases — Estimate Precision. *J Fungi*. 2017;3(57).
6. Arredondo F. Infecciones por hongos y neutropenia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Salud pública Méx* [Internet]. 2016;50(3):197–8. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=17395209&site=ehost-live%255Cnhttp://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?T=P&P=AN&K=17395209&S=R&D=lth&EbscoContent=dGJyMNHr7ESep7Q4y9fwOLCmr0yepRRSr6q4TLKWxWX S&ContentCustomer=dGJyMPHe8VPr1>
7. John W. Baddley, David R. Andes, Kieren A. Marr, Dimitrios P. Kontoyiannis, Barbara D. Alexander, Carol A. Kauffman, Robert A. Oster, Elias J. Anaissie, Thomas J. Walsh, Mindy G. Schuster, John R. Wingard, Thomas F. Patterson, James I. Ito, O. Dale Willia and TIU. Factors Associated with Mortality in Transplant Patients with Invasive Aspergillosis. *PLoS One*. 2017;32(7):736–40.
8. Rotjanapan P, Chen YC, Chakrabarti A, Li RY, Rudramurthy SM, Yu J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of invasive mould infections: A multicenter, retrospective analysis in five Asian countries. *Med Mycol*. 2018;56(2):186–96.
9. Lin S, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate : Systematic Review of the

Literature. *Clin Infect Dis*. 2001;60612(32):358–66.

10. 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(5):577–84.
11. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Tienen C Van, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza : a retrospective cohort study. 2018;2600(18):1–11.
12. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections in Latin America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;51(5):561–70. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/655683>
13. Lyons J, McArthur J. Emerging infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(6):576–82.
14. Fournel I, Sautour M, Lafon I, Sixt N, L'Ollivier C, Dalle F, et al. Airborne Aspergillus contamination during hospital construction works: Efficacy of protective measures. *Am J Infect Control*. 2010;38(3):189–94.
15. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:e1–38.
16. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med*. 1996;100(2):171–8.
17. Mmg L, Yj D, Wang J, Ce V, Rjpm S, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2017;(12).
18. Cruciani M, Mengoli C, Loeffler J, Donnelly P, Barnes R, Bl J, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2015;(10).
19. Patterson TF, Iii RT, 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. 2016;63:1–60.

20. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis*. 2002;34(1):7–14.
21. Blot SI, Taccone FS, Van Den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):56–64.
22. Diseases I, Hospital G, Virchow-klinikum C, Hutchinson F, Diego S, State W, et al. VORICONAZOLE VERSUS AMPHOTERICIN B FOR PRIMARY THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408–15.
23. Raleigh Bowden, Pranatharthi Chandrasekar, Mary H. White, Xin Li, Larry Pietrelli, a Marc Gurwith, A, Jo-Anne van Burik, Michel Laverdiere, 7 Sharon Safrin and JRW. a Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Amphotericin B Colloidal Dispersion Versus Amphotericin B for Treatment of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Infect Dis Clin Pract*. 2002;11(4):252–3.
24. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastié JN, Chehata S, Castaigne S, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(9):943–8.
25. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal Infections in Leukemia Patients: How Do We Prevent and Treat Them? *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):405–15.
26. Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. 2007;
27. Fontana L, Perlin DS, Zhao Y, Noble BN, II JSL, Lynne, et al. Isavuconazole prophylaxis in patients with hematologic malignancies and hematopoietic-cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2019;1(503).
28. D.E. Corzo-Leon, D. Armstrong-James DWD. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*. 2015;58:70–9.
29. Médica R, Javier L, Aline J, González S. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad . Experiencia de 21 años. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(5):581–7.

30. Zilberberg MD, Nathanson BH, Harrington R, Spalding JR, Shorr AF. Epidemiology and Outcomes of Hospitalizations with Invasive Aspergillosis in the United States, 2009-2013. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):727–35.
31. Corzo-León DE, Perales-Martínez D, Martín-Onraet A, Rivera-Martínez N, Camacho-Ortiz A, Villanueva-Lozano H. Monetary costs and hospital burden associated with the management of invasive fungal infections in Mexico: a multicenter study. *Brazilian J Infect Dis*. 2018;22(5):360–70.
32. 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>
33. Erico S. Loreto JSMT. Introductory Chapter: Epidemiology of Invasive Fungal Infection - An Overview. In: *Fungal Infection*. 2019.
34. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. 2003;362:1828–38.
35. Kim H, Park Y, Kim W, Park S, Cho C. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus : experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. 2009;661–6.
36. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation : interim results of a prospective multicenter surveillance program. 2005;49–58.
37. Taccone FS, Abeele A Van Den, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients : clinical presentation , underlying conditions , and outcomes. 2015;1–15.
38. Abeele AM Van Den, Misset B, Meersseman W, Spapen H, Cardoso T, Charles E, et al. Elderly versus nonelderly patients with invasive aspergillosis in the ICU : a comparison and risk factor analysis for mortality from the AspICU. 2018;(April):1–11.
39. Bassetti M, Peghin M, Vena A. Challenges and Solution of Invasive Aspergillosis in Non-neutropenic Patients: A Review. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2018;7(1):17–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0183-9>
40. Lao M, Zhan Z, Su F, Li H, Yang Z, Chen H, et al. Invasive mycoses in patients with

connective tissue disease from Southern China : clinical features and associated factors. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(71):1–9.

41. Dagenais TRT, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. 2009;22(3):447–65.
42. Szalewski DA, Hinrichs VS, Zinniel DK, Barletta RG. The pathogenicity of *Aspergillus fumigatus* , drug resistance , and nanoparticle delivery. 2018;453(March):439–53.
43. Pant S, Sharma M, Patel K, Caplan S, M. Carr C, D. Grant B. Invasive pulmonary aspergillosis and Influenza co-infection in immunocompetent hosts: case reports and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;5(6):1–8.
44. Mellinshoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies : 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party ( AGIHO ) of the German Society for Haematology and Medical Oncology ( DGHO ). 2018;197–207.
45. Morfin-otero MR, Ibarra MA, Rodriguez-noriega E, Patel DA, Stephens J, Batista AE, et al. Antifungal drug treatment Cost-effectiveness analysis of prophylaxis therapies for invasive fungal infections following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in Mexico. *Pap Poster Sess*. 2016;
46. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors Associated with Overall and Attributable Mortality in Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):1176–84.
47. Garcia-vidal C, Peghin M, Cervera C, Gudiol C. Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients with Invasive Aspergillosis. 2015;1–10.
48. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, Alonso CD, Nussenblatt V, Durand CM, et al. Epidemiology , outcomes , and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients : a 10-year , single-center experience. 2013;(Imi):233–42.
49. Darmon M, Vincent F, Canet E, Mokart D, Pee F, Kouatchet A, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: Results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Rnimation Respiratoire en Onco-Hatologie. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(12):2006–13.
50. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, et al. Risk factors

for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: An analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2009;44(6):361–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.39>

51. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. Factors Associated with Mortality in Transplant Patients with Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(12):1559–67. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/652768>.