



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS Y
DESENLACES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ASPERGILOSIS PULMONAR-INFLUENZA Y ASPERGILOSIS
PULMONAR ASOCIADA A COVID19 (APAC) EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

T E S I S

Para obtener el grado de Especialista en:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. OMAR DURÁN NAVA

TUTOR Y ASESOR PRINCIPAL:

Dr. José Arturo Martínez Orozco

Coordinador de Infectología y Microbiología Clínica, INER.



CIUDAD DE MÉXICO, 19 DE OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

DR. JOSÉ ARTURO MARTÍNEZ OROZCO
ASESOR Y TUTOR DE TESIS
COORDINADOR DE INFECTOLOGIA Y MICROBIOLOGIA CLINICA, INER.

CONTENIDO

INTRODUCCION

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACION

PREGUNTA DE INVESTIGACION

HIPOTESIS

OBJETIVO GENERAL

- Objetivos secundarios

MATERIAL Y METODOS

- Diseño de Investigación
- Variables independientes
- Variables dependientes
- Criterios de inclusión
- Criterios de exclusión

CONSIDERACIONES ETICAS

ANALISIS ESTADISTICO

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Introducción

Aspergillus fumigatus es con mucho, la especie patógena más común en los seres humanos, donde el pequeño tamaño y la hidrofobicidad de sus esporas confieren una ventaja de dispersión. Aspergilosis pulmonar invasiva se ha descrito clásicamente en pacientes con inmunosupresión, enfermedad pulmonar o hepática crónica o enfermedad crítica. La incidencia de Aspergilosis invasiva entre los pacientes sin malignidad en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) es aproximadamente del 4%, en estudios retrospectivos tiene una incidencia del 12%. Las neoplasias malignas hematológicas, trasplante y neutropenia representan la mayoría de los casos, la desnutrición (27%), uso de corticosteroides (20%), VIH (19%), diabetes mellitus (11%), EPOC (9%), se muestran los siguientes predictores de Aspergilosis invasiva: ingreso en UCI, insuficiencia cardíaca, uso de antibióticos durante 3 meses y 700 mg de prednisona acumulada desde la admisión al aislamiento de *Aspergillus*. (1)

En la práctica clínica habitual, no es difícil plantear la sospecha diagnóstica de Aspergilosis pulmonar invasiva (API) en pacientes con inmunosupresión grave o en aquellos que presentan enfermedades estructurales pulmonares en tratamiento prolongado con corticoides. (7)

La Aspergilosis pulmonar invasiva ocurre típicamente en un huésped gravemente inmunodeprimidos y el aislamiento de *Aspergillus* en el huésped inmunocompetente es mayoritariamente considerada colonización. La mortalidad a las 6 semanas de Aspergilosis pulmonar invasiva es 20-30%, pero es mucho más alto en pacientes críticamente enfermos. Influenza es una infección viral del tracto respiratorio común, también puede causar graves enfermedades respiratorias como el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) con una mortalidad del 14 al 41%. (2)

Los factores de riesgo están bien definidos, y los criterios diagnósticos descritos por la European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSGERC) nos facilitan un diagnóstico y tratamiento precoz. Es más difícil sospechar API en pacientes que no presentan los factores de riesgo clásico ni la radiología típica de esta enfermedad. En los últimos años se han publicado varias series de pacientes con enfermedad grave por virus influenza, sin otros factores de riesgo, que desarrollan de forma rápida API. En general se trata de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA), ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) y con una alta mortalidad. La incidencia es variable y es dependiente de la tasa de vacunación y pruebas diagnósticas realizadas, sin embargo se sitúa alrededor del 11-28%. El sexo masculino, el uso de corticoides y el daño epitelial pulmonar grave causado por el virus, son los principales factores de riesgo para el desarrollo de API en estos pacientes. (2-3).

En relación con las epidemias previas por SARS y MERS hay pocas referencias en la literatura. Sin embargo se han descrito casos de API (Aspergilosis pulmonar) en pacientes con neumonía grave por el virus SARS-CoV-2 ingresados en las UCI. Las características son similares a las descritas en el virus influenza, incluyendo los síntomas precoces tras el ingreso en la UCI, el daño pulmonar grave, la ausencia de factores de riesgo habituales, el uso de corticoides en relación con el SIRA, el uso de antibióticos de amplio espectro y una alta mortalidad. (5)

Se describe, una menor gravedad en algunos casos asociados al virus SARS-CoV-2 en probable relación con el diferente mecanismo por el que infectan ambos virus las células humanas. Se plantea, por tanto, que COVID-19 pueda no ser por sí sola

factor de riesgo de la API, sino que dicho riesgo estuviera aumentado por el uso de esteroides o factores determinados del huésped. La positividad del Galactomanano sérico también se ha observado con mucha menos frecuencia en los pacientes con API en los casos de infección por el virus SARS-CoV-2 en relación con el virus influenza. (6)

Los informes de Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 han suscitado preocupaciones sobre el empeoramiento y curso de la enfermedad de COVID-19 y aumento de la mortalidad. En un estudio de cohorte de 108 pacientes críticos con Síndrome de dificultad respiratoria aguda asociada a Aspergilosis pulmonar-Covid19, se determinó mortalidad a los 30 días del 44% vs 19% sin Aspergilosis pulmonar. (8)

Se proponen tres grados diferentes (posible, probable y probada). No está claro si el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2(SARS-CoV-2) en sí misma es el principal factor de riesgo para Aspergilosis pulmonar asociada a Covid19 (APAC), o si factores de riesgo adicionales, como terapia con corticosteroides, aumenta aún más el riesgo de enfermedad y progresión. (8)

Un mayor número de informes sobre Aspergilosis pulmonar invasiva asociada a covid-19 (APAC), genera preocupaciones sobre una superinfección como factor adicional que contribuye a mayor mortalidad. La Aspergilosis pulmonar invasiva está emergiendo con una infección secundaria grave en pacientes con COVID-19 y SIRA y dos estudios han indicado tasas de mortalidad excesivas del 16 y 25% en comparación con pacientes sin evidencia de Aspergilosis. (8)

Es de destacar que las tasas de incidencia de CAPA notificadas hasta la fecha han variado ampliamente, oscilando entre el 4% y el 35% en pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica. Los factores que pueden contribuir a las diferentes tasas de incidencia son tres. Primero, las enfermedades fúngicas y específicamente la CAPA son difíciles de diagnosticar y probablemente se subestiman, particularmente en el contexto del SDRA asociado a COVID-19, donde el cuadro clínico y los hallazgos radiológicos de CAPA se asemejan a los de COVID-19 grave, las pruebas carecen de sensibilidad debido al crecimiento principalmente

invasivo de *Aspergillus* en las vías respiratorias en pacientes no neutropénicos y, lo que es más importante, el muestreo del sitio primario de infección rara vez se realiza, debido al riesgo de transmisión de COVID-19 a través de broncoscopias con lavado broncoalveolar. (9)

Imagen

La apariencia típica de COVID-19 en pacientes incluye áreas con aumento de la atenuación periférica, bilateral, en vidrio deslustrado con o sin consolidación, así como crazy paving en las primeras etapas. En la etapa pico se aprecian áreas de vidrio deslustrado, crazy paving con o sin consolidación. Y en etapas tardías signo de halo invertido, nódulos, cavitaciones u otro hallazgo de neumonía organizada, aunque también se han descrito casos donde existen apariencias indeterminadas y atípicas. (8)

Nueva definición de Aspergilosis pulmonar invasiva.

Criterios clínicos, radiológicos y micológicos en todos los casos de Aspergilosis pulmonar.

Criterios clínicos

Debía estar presente uno de los siguientes signos o síntomas:

- Fiebre refractaria de al menos 3 días de antibiótico apropiado terapia.
- Fiebre recurrente después de un período de defervescencia de al menos 48 horas mientras todavía toma antibióticos y sin otra causa aparente.
- Disnea.
- Hemoptisis.
- Frote por fricción pleural o dolor en el pecho.
- Empeoramiento de la insuficiencia respiratoria a pesar de la adecuada Terapia con antibióticos y soporte ventilatorio.

Criterios radiológicos

Cualquier infiltrado en las imágenes pulmonares por radiografía de tórax portátil o Tomografía computarizada de los pulmones. Esta definición radiológica era diferente de los criterios radiológicos definidos por la EORTC (p. ej., signo de halo o signo de la media luna) porque estos criterios EORTC se aplican a los pacientes

con neutropenia prolongada pero son de poca utilidad para los paciente admitidos en la UCI. (8)

Criterios micológicos

Debían estar presentes uno o más de los siguientes:

- Histopatología o evidencia microscópica directa de hifas septadas dicotómicas con cultivo positivo para *Aspergillus* de tejido.
- Un cultivo de *Aspergillus* positivo de un lavado broncoalveolar (LBA).
- Un índice óptico de galactomanano en BAL de ≥ 1 .
- Un índice óptico de galactomanano en suero de ≥ 0.5 . (2)

El número de series publicadas es muy superior en el caso del virus influenza, y esto ha llevado a establecer criterios diferentes a los clásicos a la hora de valorar la API (Aspergilosis pulmonar) y no considerar solamente colonización en estos pacientes. (6).

Aspergilosis pulmonar asociada a Covid-19 (APAC) probada: infección pulmonar o traqueobronquial, por detección histopatológica o microscopia directa o ambas, de elementos fúngicos morfológicamente consistentes con *Aspergillus spp*, que muestren crecimiento invasivo en tejidos con daño tisular asociado, o (con o sin) *Aspergillus* recuperado por cultivo o detectado por microscopia, en estudio de histología o por PCR a partir de material que se obtuvo por aspiración o biopsia estéril de un sitio pulmonar, mostrando una enfermedad infecciosa.

Aspergilosis pulmonar asociada a Covid-19 (APAC) probable: requiere infiltrado o nódulos pulmonares, preferiblemente documentados por TC de tórax, cavitación (no atribuible a otra causa), ambos combinados con evidencia micológica.

Aspergilosis pulmonar asociada a Covid-19 (APAC) posible: requiere infiltrado o nódulos pulmonares, preferiblemente documentados por TC de tórax, o cavitación (no atribuible a otra causa) en combinación con evidencia micológica (microscopia, cultivo o galactomanano) solo o en combinación, obtenido de manera no lavado broncoalveolar. (8)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) desde el primer caso reportado de Covid-19, se reconoce como unidad de referencia a nivel nacional para tratar ésta enfermedad. Actualmente, secundario a ésta nueva patología, es prioritario saber reconocer las complicaciones que se pueden desarrollar en los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-Co-2. Se desconoce la incidencia, características epidemiológicas, curso clínico, patrón radiológico, factores de riesgo y asociación de Aspergilosis pulmonar invasiva con COVID-19 en nuestro hospital, consecuentemente el aumento en días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, más días de ventilación mecánica invasiva y una evolución desfavorable en el paciente sino se sospecha de manera oportuna.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente en nuestro país no hay una estadística confiable de Aspergilosis pulmonar Invasiva probada y probable en pacientes neumópatas o una inmunodepresión diferente a la de trasplantes o síndromes mieloproliferativos, como Leucemia Mieloide crónica, Policitemia Vera, Leucemia Neutrofilica Crónica, Síndromes hipereosinofílicos, síndromes mieloproliferativos no clasificados, post trasplantados, así como pacientes con uso de inmunosupresores como esteroides, anti TNF, quimioterapéuticos, etc. Debido a falta de estudios al respecto, el surgimiento de una nueva enfermedad y consecuentemente sin datos fidedignos de este padecimiento, provoca que el problema sea subestimado, sin embargo, probablemente es mucho más importante de lo que se tiene contemplado por parte de las autoridades sanitarias.

Tomando en cuenta que el Instituto Nacional de Enfermedad Respiratorias es un hospital de tercer nivel de atención, lugar de referencia para esta patología en México, se buscará conocer en esta población las características epidemiológicas, bioquímicas, manifestaciones clínicas, radiológicas y gravedad del cuadro clínico. Se identificará cuál de las formas del espectro de presentación de aspergilosis

pulmonar es más prevalente, además de comparar nuestros datos con los de otras partes del mundo, ya que en México no existen estudios con las mismas características.

Los métodos actuales de diagnóstico en el INER permiten una mejor clasificación de la API, fundamentalmente en infección por SARS-CoV-2, siendo de suma importancia que con base a este estudio se obtengan datos demográficos y de pronóstico de esta patología para normar la conducta institucional y puedan elaborarse guías institucionales de atención y tratamiento, lo cual pueda impactar y se pueda plasmar en una guía de práctica clínica nacional. Actualmente en nuestro país solamente se dispone de una guía de práctica clínica para esta entidad en población pediátrica, y encaminada a pacientes hematológicos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la presentación clínico-radiológica y desenlace de pacientes adultos con diagnóstico de Aspergilosis pulmonar asociada a Covid-19 (APAC) vs Aspergilosis pulmonar-Influenza, ingresados en el INER?

HIPOTESIS

1. Hipoxemia será el signo más frecuente en pacientes hospitalizados con diagnóstico (+) para Aspergilosis pulmonar
2. Zonas de consolidación será el hallazgo tomográfico observado más frecuente en la asociación de Aspergilosis pulmonar
3. Cuando se obtenga un resultado positivo para Aspergilosis pulmonar la mortalidad será mayor del 60%.
4. La mortalidad será mayor en pacientes que presenten coinfección de Aspergilosis-Covid19.

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas, hallazgos radiológicos y desenlace de pacientes hospitalizados por Aspergilosis pulmonar-Covid-19 vs Aspergilosis pulmonar-influenza en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias dentro del periodo.

Objetivos específicos

1. Determinar mortalidad hospitalaria
 2. Determinar las especies más comunes de *Aspergillus*.
 4. Conocer factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados.
-

Reportar y comparar la supervivencia hospitalaria a 30 días de los pacientes con Aspergilosis pulmonar Invasiva y COVID-19

Comparar las características clínicas entre los pacientes con diagnóstico de COVID-19 e Influenza, coinfectados con *Aspergillus* spp

Comparar las características imagenológicas entre los pacientes con diagnóstico de COVID-19 e Influenza, coinfectados con *Aspergillus* spp.

MATERIAL Y METODOS

Diseño de Investigación

Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con Aspergilosis pulmonar-influenza y Aspergilosis pulmonar asociada a Covid19 (APAC) probada y posible, se analizaran y compararan sus manifestaciones clínicas, características de imagen y desenlaces.

1. INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TIPO DE ESTUDIO:

- RETROSPECTIVO

Diseño del estudio: COHORTE, RETROSPECTIVO Y COMPARATIVO

a. POBLACIÓN DE ESTUDIO

1. Lugar de estudio:

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

2. Descripción de la población de estudio:

Pacientes de 18 a 99 años con cultivos con desarrollo de *Aspergillus* en muestras validadas para diagnóstico de AI probada y probable según criterios EORTC, dentro del laboratorio de Microbiología Clínica en el periodo de febrero de 2020 a enero 2021 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, con expediente clínico, radiológico completos.

3. Criterios de inclusión:

Pacientes de 18 a 99 años con cultivos positivos para *Aspergillus spp.* Aislados dentro del laboratorio de Microbiología Clínica en el periodo de febrero de 2020 a enero 2021 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con expediente clínico, radiológico y patológico completo que cumplan con criterios de la EORTC para AI probada y probable.

4. Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con antecedentes previos a su ingreso o durante estancia hospitalaria de Neoplasia hematológica, con o sin uso de tratamiento antimieloproliferativo.
- b) Pacientes con cultivo positivo, pero sin expediente completo.

- c) Pacientes con cultivo positivo para *Aspergillus spp.* De instituciones diferentes al INER.
- d) Pacientes con diagnóstico de AI que cumplan los criterios diagnósticos según la EORTC para AI posible.
- e) Pacientes con diagnóstico de AI que no cumplan los criterios diagnósticos según la EORTC para AI probada y probable.
- f) Pacientes no tratados en el INER.
- g) Pacientes sin diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR procesada en el INER

5. **Criterios de eliminación:**

- a) Pacientes con diagnóstico de Aspergilosis que se hayan trasladado a otras instituciones posteriores a su ingreso.
- b) Pacientes con biopsia y/o cultivo positivo de consulta externa no ingresados a hospitalización para estudio

6. **Tamaño de la muestra**

Cohorte retrospectiva de febrero de 2020 a enero 2021 tomando todos los pacientes diagnosticados este periodo específico, por la naturaleza del estudio no es necesario un cálculo de tamaño de muestra.

c. METODOLOGIA

1. Plan de recolección de información

La recolección de datos se llevará a cabo por el residente de cuarto año de la especialidad de Neumología adultos, el químico del área de micología, el jefe de servicio de microbiología clínica.

Etapas 0: Revisión de la lista de pacientes con cultivos positivos para *Aspergillus spp.* Identificados dentro del laboratorio de Microbiología Clínica.

Etapa 1: Se obtendrá una lista con nombre, número de expediente, folio y fecha de toma de muestra de todos los pacientes con aislamiento de *Aspergillus spp* en el departamento de micología del servicio de microbiología clínica del periodo de febrero de 2020 a enero 2021

1.1: Se revisará la lista de cultivos positivos para *Aspergillus* en el departamento de Anatomía patológica del periodo de febrero de 2020 a enero 2021 en búsqueda de datos de *aspergillus* por histopatología.

Etapa 2: Se revisarán los resultados existentes de la lista obtenida previamente sobre del servicio de microbiología clínica y resultados de Anatomía Patológica del INER, los resultados se ordenarán por expediente, nombre o números de folio para identificar a los pacientes.

Etapa 3: Se revisarán los expedientes clínicos y radiológicos de las listas antes mencionadas para definir el número de sujetos con diagnóstico de Aspergilosis, probada y probable según criterios de la EORTC para incluirlos en el estudio. Se obtendrá una lista de estos pacientes.

Etapa 4: los pacientes que cumplen con criterios para probada o probable se obtendrán datos clínicos, las características radiológicas y basales.

Etapa 5: Una vez clasificados adecuadamente los grupos se obtendrán de los expedientes datos de estancia hospitalaria, uso de antibióticos y mortalidad, entre otras variables para el análisis estadístico. Siendo analizados para desenlaces y factores de riesgo

Etapa 6: Se revisarán los expedientes para evaluar la mortalidad.

Etapa 7: Se vaciará la información recolectada en el programa SPSS21 para el inicio de análisis de datos.

Etapa 8: Se realizará el análisis estadístico por tipo de variable por el programa SPSS21.

Etapa 9: Se hará la presentación de resultados obtenidos y redacción del trabajo

Etapa 10: Preparación de datos para publicación.

d. PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtendrán medidas de tendencia central, dispersión, frecuencias y porcentajes. El análisis estadístico se realizará mediante un software estadístico para pruebas no paramétricas, según el tamaño de muestra y la homogeneidad de los grupos, utilizando prueba exacta de Fisher o Chi cuadrada para variables cualitativas, para variables cuantitativas se utilizará T de Student o U de Mann-Whitney y definir asociaciones entre formas de presentación, muerte y otras variables. El Análisis de supervivencia intrahospitalaria se llevará a cabo por medio de la curva de Kaplan-Meier, su comparación y significancia estadística se obtendrán mediante la prueba de log Rank test.

Se calculará:

- Riesgo Relativo (RR):

Medida de la magnitud de la asociación entre el factor de exposición y la enfermedad. Estima el riesgo de que los sujetos expuestos presenten la enfermedad en relación a los no expuestos.

Expuestos: Pacientes con Aspergilosis probada según criterios EORTC.

No expuestos: Aspergilosis probable según criterios EORTC

	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	A	b	a+b
No expuestos	C	d	c+d

$$RR: \frac{\text{incidencia expuestos}}{\text{Incidencia no expuestos}} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

- Análisis de supervivencia:

Se denomina análisis de supervivencia al conjunto de técnicas estadísticas que permiten estudiar un conjunto de datos en los que la variable respuesta mide el tiempo entre dos sucesos.

- Curva de supervivencia:

Es la representación gráfica, comienza con el 100% de la población de estudio y muestra el porcentaje que sobrevive en tiempos sucesivos, para el período en el que se obtiene la información.

Para el análisis de supervivencia se utilizarán técnicas no paramétricas, se usarán curvas de Kaplan-Meier para observar supervivencias entre grupos coinfectados y no coinfectados y se usara la prueba de regresión logística de cox para el análisis comparativo entre curvas, calculándose de la siguiente manera

Análisis de supervivencia:

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier, se utilizaría para evaluar la sobrevida a 30 días de los pacientes con infección por A I

- Regresión de Cox

Nos permite realizar un análisis multivariado. En este análisis, se comparará entre los pacientes con inmunosupresión y los que no presentan inmunosupresión, se ajustaría por factores que influyen en la mortalidad hospitalaria como: intubación orotraqueal, edad, sexo, comorbilidades, enfermedad diseminada o grave, entre otros.

Se basa en el supuesto de riesgos proporcionales.

Los coeficientes de regresión de Cox permiten determinar el riesgo relativo de muerte entre la infección en enfermedad grave y limitada ajustado por el efecto de las demás variables en la ecuación.

Modelo de cox:

$$\lambda(t, X_1, X_2, \dots, X_n) = \lambda_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^n \beta_i X_i\right)$$

- Otros parámetros de interés:

Tasa de mortalidad:

$$TM: \frac{F_x}{P_x} \times 1000$$

Dónde:

TM: tasa de mortalidad.

F_x: Número de fallecimientos en un lapso de tiempo X

P_x: Población total en el conjunto X

DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES

Variables demográficas				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento.	años	Cuantitativa Discreta	1-99
Sexo	Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer	NA	Cualitativa nominal Dicotómica	1: mujer 2: hombre

Variables de antecedentes personales				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Tabaquismo actual	Persona que fuma directamente el tabaco. Se utilizara el índice tabáquico como medida del impacto del tabaco en la enfermedad humana ³	IT: (número de cigarrillos fumados al día) * (número de años de consumo)/20	Cuantitativa Discreta	Índice tabáquico, expresado en paquetes año
Humo de Leña	Exposición a humo de leña, calculado mediante el índice de	IEHL: Horas de exposición por horas expuestas al día.	Cuantitativa Discreta	IHEL > 200 horas/año

	exposición a humo de leña.			
--	----------------------------	--	--	--

Variables de Laboratorio				
Procalcitonina	Péptido de 116 aminoácidos sintetizado a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11. Es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. En sepsis se sintetiza en bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro.	ng/mL	Cuantitativa Discreta	< 0.5 ng/mL normal > 0.5 ng/mL positivo > 10 ng/mL sepsis grave, shock séptico y falla multiorgánica.
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, producto de desecho del <u>metabolismo</u> normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante y utilizado como biomarcador de falla renal.	mg/dl	Cuantitativa Discreta	< 1.3 mg/dl ➤ 1.3 mg/dl Referencia 0,6 a 1,3 mg/dL (60 a 110 µmol/l)
Galactomanano sérico.	Biopolimero del tipo polisacárido formado por un esqueleto de manosa con ramificaciones formadas por unidades de galactosa, que constituye el componente principal de la pared celular del <i>Aspegillus</i> spp. Medido con táctica de ELISA doble sándwich, con muestra de suero	ng/ml	Cuantitativa Discreta	Menor a 0.5 ng/ml Mayor a 0.7 ng/ml
Galactomanano En LBA.	Biopolimero del tipo polisacárido formado por un esqueleto de manosa con ramificaciones formadas por	ng/ml	Cuantitativa Discreta	Menor a 1ng/ml Mayor a 1ng/ml

	<p>unidades de galactosa, que constituye el componente principal de la pared celular del <i>Aspegillus</i> spp. Medido con táctica de ELISA doble sandwich con muestra de Lavado bronqueoalveolar.</p>			
Hemoglobina	<p>Heteroproteína de la sangre, de masa molecular de 64 kDa, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan y también participa en la regulación de pH de la sangre.</p>	g/dL	Cuantitativa Discreta	Hombre: 13.8 a 16 g/dL Mujeres 12.1 a 15.1 g/dL
Plaquetas	<p>Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos; la vida media de una plaqueta oscila entre 8 y 12 días.</p>	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	150- 450 $10^3/\text{mm}^3$
Leucocitos	<p>Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos). Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático</p>	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	4.5- 5.20 $10^3/\text{mm}^3$
Neutrófilos	<p>Son leucocitos de tipo granulocito. Miden de 9 a 12 μm y es el tipo de leucocito más</p>	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	2.5-7.5 $10^3/\text{mm}^3$

	abundante de la sangre, representa del 60 al 70 % de los mismos. Su periodo de vida media es de horas a días. Su función principal es la fagocitosis de bacterias y hongos			
Bandas	Neutrófilos inmaduros, que se caracterizan por la ausencia de lóbulos nucleares. Con un núcleo organizado como una banda alrededor de la periferia de la célula, sin lóbulos o filamentos nucleares distinguibles. Es una célula que experimenta la granulopoyesis, derivado de un metamielocito, y que conduce a una forma madura de granulocito, se utilizan para medir la inflamación.	porcentaje	Cuantitativa Discreta	0-10 %
Linfocitos	Célula linfática, fabricada por células linfoides presentes en la médula ósea y que posteriormente migran a órganos linfoides como el timo, ganglios linfáticos y bazo, constituyen el 99 % de las células linfáticas. Leucocito comprendido dentro de los agranulocitos. Son los leucocitos de menor tamaño (entre 7 y 15 μm), y representan aproximadamente el 30 % del total en la sangre periférica.	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	1.00-4.00 $10^3/\text{mm}^3$
Eosinofilos	Un eosinófilo es un leucocito de tipo granulocito pequeño derivado de la médula ósea, con núcleo bilobulado.	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	0.0- 0.50 $10^3/\text{mm}^3$

	Responsables de muchas funciones proinflamatorias			
Velocidad de sedimentación globular	Velocidad con la que se decantan, los eritrocitos , provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (tratado con solución de citrato o con EDTA), en un periodo determinado de tiempo.	mm/h.	Cuantitativa Discreta	Hombres: hasta 15 mm/h. Mujeres: hasta 20 mm/h.
Proteína C reactiva	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación , aumento en la concentración plasmática de IL-6 , que es producida por macrófagos , ² células endoteliales y linfocitos T , como también lo hacen los adipositos :: ampliamente utilizado como biomarcador de inflamación	mg/l	Cuantitativa Discreta	hasta 0.1 mg/dL o 1mg/L
Bilirrubina Total	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina , Se encuentra unida con ácido glucurónico , para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis , para su posterior eliminación.		Cuantitativa Discreta	valor normal de 0,3 a 1,0 mg/dL
Bilirrubina Indirecta	Bilirrubina unida a la albúmina ya que aún no se ha unido a ácido glucurónico , en el hígado para su eliminación, porque aún no ha tenido el proceso adecuado de degradación para formar parte de la bilis		Cuantitativa Discreta	valor normal es de 0,1 a 0,5 mg/dl

AST (TGO)	Enzima aminotransferasa que se encuentra en el corazón , el hígado y el tejido muscular . Se encuentra en cantidades elevadas en el suero en casos de infarto agudo de miocardio , de hepatopatía aguda y de miopatías , y empleo de fármacos (Antimicóticos), de utilidad como biomarcador de daño hepático	U/l	Cuantitativa Discreta	Mujer: 6-34 U/l Hombre 8-40 U/l
ALT (TGP)	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones , corazón y músculos , de utilidad como biomarcador de daño hepático	U/l	Cuantitativa Discreta	Mujer: 7-33 U/l Hombre: 8-50U/l
PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH				
Carga Viral	Cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en sangre, como (ARN viral por mililitros de sangre, que estima competencia del sistema inmune.		Cuantitativa Discreta	Indetectable Detectable:
Conteo de CD4	Conteo de linfocitos T CD4, mediante citometría de flujo, parámetro para estratificación de la enfermedad, de utilidad y guía en el tratamiento.		Cuantitativa Discreta	Normal: Mayor de 500 cel / mm ³

Variables Tomográficas				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Signó del Halo	Nódulo o masa pulmonar, con vidrio		Cualitativa nomina	1: sí 2: no

	deslustrado en su circunferencia		Dicotómica	
Sino de Aire creciente	Espacio con aumento de la atenuación, que sustituye a zona de consolidación identificada en TAC previa (Ventana para pulmón)		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Cavidad única	Espacio lleno de gas, visto como un área de lucencia o de baja atenuación, dentro de una consolidación pulmonar, una masa o un nódulo, con una pared de >5mm de grosor		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Múltiples cavidades	Múltiples espacios llenos de gas, vistos como un área de lucencia o de baja atenuación, dentro de una consolidación pulmonar, una masa o un nódulo, con una pared de >5mm de grosor		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Lesión nodular única	Opacidad redondeada, única, bien o mal definida, hasta 3 cm de diámetro.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Múltiples lesiones nodulares	Múltiples opacidades redondeadas, bien o mal definida, hasta 3 cm de diámetro.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

<p>Patrón micronodular “miliar”</p>	<p>opacidades pulmonares profusas, diminutas, discretas, redondeadas (<3 mm de diámetro) que son generalmente uniformes en tamaño y distribución difusa distribuidas a través de los pulmones</p>		<p>Cualitativa nominal Dicotómica</p>	<p>1: sí 2: no</p>
<p>Consolidación con broncograma</p>	<p>patrón de bronquios llenos de aire (baja-atenuación) sobre un fondo opaco (alta-atenuación) pulmón sin aire. Implica la permeabilidad de las vías respiratorias proximales y la evacuación del aire alveolar por medio de absorción o sustitución (p.ej., neumonía) o una combinación de estos procesos.</p>		<p>Cualitativa nominal Dicotómica</p>	<p>1: sí 2: no</p>
<p>Infiltrado intersticial difuso</p>	<p>Procesos que respetan a priori el espacio alveolar e inducen un aumento del intersticio alveolar; aparecen como un aumento de la densidad de la trama pulmonar dando lugar a un patrón con marcas lineales y/o reticulares, asociado o no a un granulado fino y puntiforme</p>		<p>Cualitativa nominal Dicotómica</p>	<p>1: sí 2: no</p>

Infiltrado alveolar difuso	Procesos que afectan al espacio aéreo pulmonar y aparecen como opacidades coalescentes, algodonosas, mal definidas, homogéneas o no, de distribución segmentaria, no segmentaria o lobar (consolidación lobar) y, en todos los casos, se observa un broncograma aéreo.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Atelectasia	Colapso de una región pulmonar periférica, segmentaria o lobar, o bien al colapso masivo de uno o ambos pulmones, que motiva la imposibilidad para realizar el intercambio gaseoso		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infiltrado alveolar localizado en LS	Proceso que afecta al espacio aéreo pulmonar y aparece como opacidad coalescente, algodonosa, mal definida, homogénea o no, de distribución lóbulo superior observándose un broncograma aéreo.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infiltrado alveolar localizado en LI	Proceso que afecta al espacio aéreo pulmonar y aparece		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

	como opacidad coalescente, algodonosa, mal definida, homogénea o no, de distribución le lóbulo inferior, observandose un broncograma aéreo			
Derrame pleural	Acumulación de una cantidad anormal de líquido en el espacio pleural.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Incremento arterial pulmonar	Dilatación del tronco de la arteria pulmonar mayor > 29 mm		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Panal de abeja	Qistes de 3 a 10 mm de diámetro, con paredes de 1 a 3 mm de espesor, agrupados en al menos 3 hileras, que semejan panal de abeja y son subpleurales.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Enfisema	Disminución de la atenuación, distal al bronquiolo terminal por Destrucción de las paredes alveolares.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infiltrado intersticial LS	Colección de inmunerables opacidades lineales pequeñas, pudiendo dar engrosamiento septal o en las líneas intralobulares que producen un aspecto de red en lóbulos superiores.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

Infiltrado intersticial LI	Colección de inmunerables opacidades lineales pequeñas, pudiendo dar engrosamiento septal o en las líneas intralobulares que producen un aspecto de red en lóbulos inferiores		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Signó del Halo	Área circular de atenuación en vidrio deslustrado que rodea un nódulo o masa pulmonar, correlacionado con área de infarto hemorrágico y/o edema		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Signó de Aire Creciente	Imagen cavitada en semiluna creciente en relación al p q arén quima infectado ad yacente, que se observa en la etapa tardía de la aspergilosis pulmonar angioinvasiva como consecuencia de la necrosis pulmonar		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Engrosamiento pleural	Aumento del espesor de la pleura		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Vidrio deslustrado	Opacidad mayor en nebulosa del pulmón, con la preservación de los márgenes bronquiales y vasculares		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

Variables Clínicas al diagnóstico

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Saturación de oxígeno	Cantidad de oxígeno que se combina, en el sentido químico, con la hemoglobina para formar la oxihemoglobina, que es el elemento que transporta el oxígeno en sangre hacia los tejidos.	Porcentaje	Cuantitativa Discreta	0-100%
Fiebre > 38.3°C.	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal.	centígrados	Cuantitativa Discreta	36°C a 41 °C
Pérdida de peso	Disminución de peso no intencionada.	Kilogramos	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Disnea	Sensación de falta de aire.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Dolor de tipo pleurítico	Dolor de inicio agudo, tipo punzante, localización costal, intensificado con la tos,		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

	inspiración y movimiento.			
Tos sin expectoración	Tos no productiva		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Tos con expectoración	Tos con flemas		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Hemoptisis	Expectoración de sangre mayor a 15 ml	. Hemoptisis Franca: >15ml-200ml/día. Hemoptisis Mayor: >200ml/día-600ml/día. Hemoptisis Masiva: >600ml/16hrs. Hemoptisis Exanguinante: 1000ml/día o 150ml/h	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Neumonía	Proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar de origen infeccioso.	Desarrollo de Aspergillus spp. en cultivo de biopsia de tejido pulmonar o muestra de expectoración que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

Variables Comorbilidades

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
-----------------------	-----------------------	----------------------	------------------	-----------

Alcoholismo	Consumo periódico de alcohol que se caracteriza por un deterioro del control sobre la bebida, episodios frecuentes de intoxicación y obsesión por el alcohol.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Obesidad	una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Cuantitativa Discreta	IMC IMC de 30,0-34,9 obesidad clase I. IMC de 35,0-39,9 obesidad clase II. IMC de 40,0 o > obesidad clase III.
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la	Diagnostico previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de ADA.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

	insulina que produce.			
HAS	Tensión arterial elevada. ≥140/90 mmHg		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Asma	Enfermedad crónica que se caracteriza por ataques recurrentes de disnea y sibilancias, que varían en severidad y frecuencia de una persona a otra.	Diagnosticada previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de GINA	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se caracteriza por un bloqueo persistente del flujo de aire.	Diagnosticada previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de GOLD	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Cancer / Tumor			Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Uso de inhibidores de TNF α	Inhibidores de TNF- α Sustancia que actúa como inhibidora del Factor de	Infliximab Adalimumab Certolizumab Golimumab	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

	necrosis tumoral (TNF).	Etanercept		
Uso crónico de esteroides	Ingesta de Prednisona 0.3 mg/kg/día durante 3 semanas		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
VIH/ SIDA	Enfermedad infecciosa, causada por el virus de inmunodeficiencia humana, que se transmite por vía sexual, a través de la sangre o de la madre al feto, y que hace disminuir las defensas naturales del organism.	Diagnóstico previo o durante su estancia hospitalaria.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Desnutrición	Estado patológico caracterizado por la falta de aporte adecuado de energía y/o de nutrientes acordes con las necesidades biológicas del organismo, que produce un estado catabólico,	IMC <18,50	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

	sistémico y potencialmente reversible			
Inmunodeficiencias primarias	Grupo de casi 200 enfermedades de origen genético en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica, con predisposición aumentada a infecciones sobre todo, pero también a procesos autoinmunes, alergia y cáncer.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Enfermedad Renal Crónica	Pérdida progresiva (por 3 meses o más) e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afección se determina con un filtrado glomerular (FG) <60 ml/min/1.73 m ² . Y alteraciones		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

	estructurales detectadas por un método de imagen.			
--	---	--	--	--

Variables Entidades Nosológicas				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Aspergilosis Invasiva probada	(Criterios EORT/MSG) Demostración de Aspergillus spp. 1.- Análisis microscópico de material previamente estéril: Histopatológico, citopatológico. Microscopia directa 2.- Cultivo de material estéril (obtenido mediante procedimiento estéril, y excluyendo LBA, orina, y aspirado de cavidad nasal) 3.-Hemocultivos (contexto de enfermedad infecciosa)		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Aspergilosis Invasiva Probable	(ANEXO 1) Factores del Huésped Criterios clínicos Criterios micológicos		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

DEPENDIENTES

Variables de Identificación de *Aspergillus*

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Identificación de Hifas por el departamento de Anatomía Patológica		Reporte de aspergilosis en cualquier muestra de Tejido o fluido analizada en el departamento de anatomía patológica	Cualitativa nominal Dicotómica	SI NO
Especie de Aspergillus Identificada fumigatus flavus niger terreus		Reporte de crecimiento en cultivo de la especie identificada de Aspergillus		

Variables Entidades Nosológicas				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Fecha de Toma de muestra de primer laboratorio	Primer registro de resultados de laboratorio realizados en el Hospital		Cualitativa Ordinal	Fecha: xxx
Choque séptico.	Hipotensión persiste inducida por sepsis a pesar de una adecuada reanimación intravascular. Hipoperfusión Hipotensión Elevación de lactato, Oliguria, sin respuesta a fluidoterapia		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

	con necesidad de vasopresores			
Ventilación mecánica invasiva.	Estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Días de Ventilación Mecánica	Obtenidos de Expediente clínico		Cuantitativa Discreta	1-x
SIRA	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, caracterizado por aumento de la permeabilidad de la membrana aveolo-capilar, daño alveolar difuso y edema proteináceo pulmonar		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
PaO2/FiO2 en mmHg	Es la relación entre la presión arterial de O2 (PaO2) y la fracción inspirada de O2 (FiO2), multiplicado por 100. Este índice mide el grado de hipoxemia	Leve $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ Moderado $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ Grave: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$.	CUALITATIVA Discreta	PaO2/FiO2 ≤ 300 ≤ 200 ≤ 100 .

Variables de Mortalidad				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Mortalidad a 30 días	Fallecimiento del paciente dentro de los primero 30 días de estancia intrahospitalaria	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Cuantitativa Discreta	1 a 30 días
Mortalidad a un año	Fallecimiento del paciente dentro de los 365 días de su Diagnóstico	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Cuantitativa Discreta	1 a 365 días
Días de estancia intrahospitalaria totales	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción.	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Días de estancia en UCI	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente a la unidad de terapia intensiva hasta el egreso o defunción de esta.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente a la unidad de terapia intensiva hasta el egreso o defunción ocurrida en UCI.	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Días de estancia en Servicio Clínico	Tiempo transcurrido desde el ingreso a servicio clínico hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente a servicio clínico hasta egreso o defunción ocurrida en pabellones.	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Días totales de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso al Hospital hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso al Hospital hasta el egreso o defunción ocurrida en pabellones.	Cuantitativa Discreta	1-200 días

Causa de Muerte	Enfermedades, estados morbosos o lesiones que causaron la muerte o que contribuyeron a ella.	Causa de muerte según certificado de defunción, de acuerdo a la décima versión de la Clasificación internacional de enfermedades.	Cualitativa Ordinal	Causa de muerte según CIE-10
------------------------	--	---	---------------------	------------------------------

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio descriptivo, retrospectivo, con información tomada de expedientes y considerando que los reportes emitidos por el laboratorio de microbiología clínica, están exentos de cualquier riesgo para los sujetos de quienes se obtendrán los datos.

10. RESULTADOS

El número total de pacientes incluidos fue de 100, de los cuales 30 pacientes fueron catalogados con API probada y el 70 restante con API probable según criterios EORTC (anexo1).

Dentro de las características demográficas de nuestra población encontramos un predominio del sexo masculino representando el 56% del total de la muestra, 17 teniendo API probada (56%) y 39 (55%) API probable, como lo muestra la tabla 1. Así mismo al analizar el resto de las variables demográficas encontramos que las secuelas de Tb se asociaron de manera significativa a la presentación clínica de API probada según criterios EORTC, 12 de los 30 (40%) pacientes con API probada tenían este antecedente, en relación a los 10 de 70 (14.2%) pacientes con API probable (p.0.008 OR 2.36 O IC 1.35-4.123) (grafico #1), otras diferencias estadísticamente significativas asociadas a API probada según criterios EORTC fueron DM2 con 11 pacientes de 30 (36%) en tanto para el grupo de AI probable fue

en 12 pacientes de 70 (17%), (p 0.041 OR 1.492 IC 1.087-3.456) (grafico #2), en pacientes con asma se encontró una relación estadísticamente significativa con la presentación clínica API probable con 9 pacientes con asma de 70 (12.8%), sin estar presente en la AI probada (p.0.054 OR 1.492 IC 1.292-1.723), con resultados similares para EPOC en donde resulto estadísticamente significativa la presentación clínica e API probable reportada en 10 pacientes (14.2%) (p.0.030 OR 1.5 IC 1.296-1.736), finalmente se presentó con relevancia significativa el tratamiento antifúngico previo a su ingreso en el INER en 6 pacientes de 30 (20%) en el grupo de API probada en tanto que para los pacientes con API probable se presentó en 1 de 70 pacientes (1%)

Tabla #1

VARIABLES DEMOGRÁFICAS (n=100)						
(n=100)	PROBADA (n=30)	PROBABLE (n=70)	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
					INFERIOR	SUPERIOR
GENERO (HOMBRE)	17 (17%)	39 (39%)	1.000		.561	1.881
EDAD	43.87 ± 15.033	52.86 ± 18.330	0.322		-16.001	-1.980
ALCOHOLISMO	6 (6.0%)	9 (9.0%)	0.372		0.699	2.871
OBESIDAD	4 (4%)	14 (14%)	0.573		0.279	1.760
DM2	11 (11%)	12 (12%)	0.041	1.938	1.087	3.456
HAS	4 (4%)	13 (13%)	0.772		0.301	1.874
ASMA	0 (0.0%)	9 (9%)	0.054	1.492	1.292	1.723
EPOC	0 (0.0%)	10 (10%)	0.030	1.500	1.296	1.736
ERC	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1.000		1.260	1.634
SECUELAS POR TB	12 (12%)	10 (10%)	0.008	2.364	1.355	4.123
ENF. REUMATOLÓGICA	1 (1.0%)	3 (2.9%)	1.000		0.148	4.642
INMUNODEFICIENCIA	3 (3%)	12 (12%)	0.543		0.218	1.816
USO DE INHIBIDORES TNF	0 (0%)	1 (1%)	1.000		1.260	1.634
USO CRÓNICO DE ESTEROIDES	2 (2%)	13 (13%)	0.220		0.108	1.523
CANCER O TUMOR	3 (3%)	8 (8%)	1.000		0.326	2.481
VIH-SIDA	2 (2%)	6 (6%)	1.000		0.238	2.837
TRATAMIENTO ANTIFUNGICO PREVIO	6(6%)	1 (1.0%)	0.003	3.321	2.100	5.253
INDICE TABAQUICO	5.660 ± 10.776	9.955 ± 22.57	0.045		-10.924	2.332
HUMO DE LEÑA	7(7%)	18 (18%)	1.000		0.447	1.866
EXFUMADORES (IT)	4 (4%)	5 (5 %)	0.446		0.699	3.460

Gráfico # 1

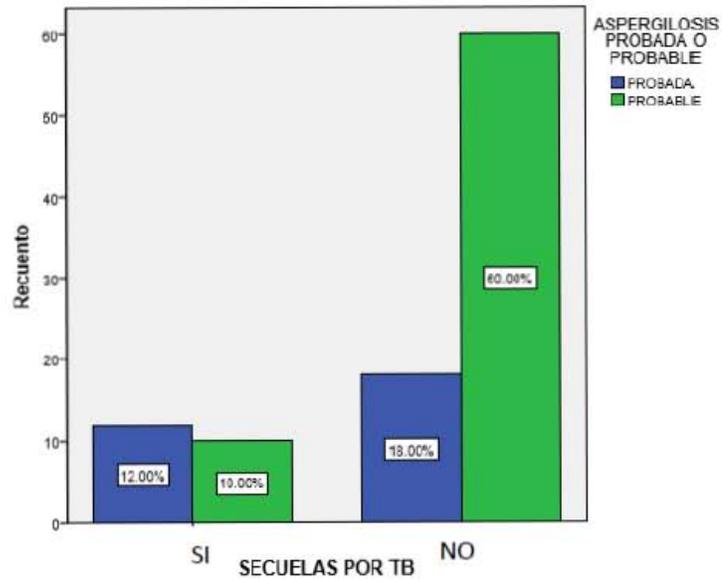
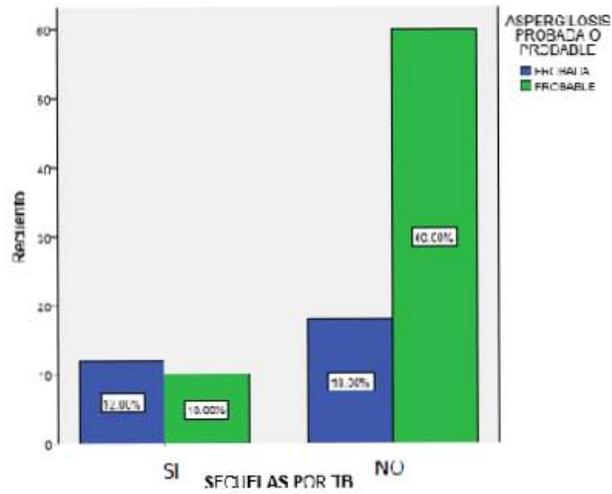


Gráfico # 1



También analizamos las variables clínicas al ingreso y algunas variables laboratoriales, reportadas en la tabla 2, en las cuales encontramos la disnea que se presentó en 13 de 30 pacientes con API probada (43 %) por 48 de 70 pacientes con

Al probable (68%) (p.0.025 OR 0.489 O IC 0.268- 0891), por lo que la disnea tuvo una menor asociación con la presentación clínica de API probada según EORTC.

Tabla #2

VARIABLES CLINICAS Y LABORATORIO AL INGRESO						
(n=100)	PROBADA (n=30)	PROBABLE (n=70)	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
					INFERIOR	SUPERIOR
FIEBRE	5 (5%)	8 (8%)	0.523		0.624	2.871
PÉRDIDA DE PESO	10(10%)	24 (24%)	1.000		0.514	1.834
ARTRALGIAS	2 (2%)	16 (16%)	0.086	0.325	0.085	1.244
DISNEA	13 (13%)	48 (48%)	0.025	0.489	0.268	0.891
DOLOR PLEURITICO	7 (7%)	13 (13%)	0.594		0.611	2.426
MIALGIAS	2. (2%)	17 (17%)	0.051	0.305	0,079	1.168
CONFUSION- DESORIENTACIÓN	1 (1%)	5 (5%)	0.665		0.088	3.316
TOS SIN EXPECTORACIÓN	2 (2%)	14 (14%)	0.138		0.099	1.420
TOS CON EXPECTORACIÓN	21 (21%)	45 (45%)	0.650		0.620	2.331
HEMOPTISIS	15 (15%)	12 (12.0%)	0.001	2.704	1.539	4.749
FR	24 ±17.992	25.67 ± 7.342	0.399		3.400	-7.820
FC	94.46 ± 16.1	98.4 ± 20.3	0.236		-12	4.1
SAO2	92.43±5.090	86.20 ± 10.508	0.003		3.132	9.335
PAFI	265.33 ± 54.723	230.56 ± 61.540	0.008		10.162	59.772

Gráfico #3

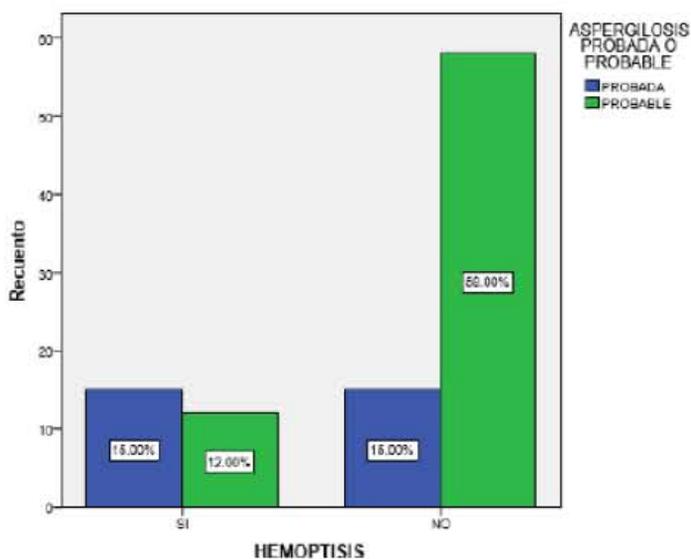
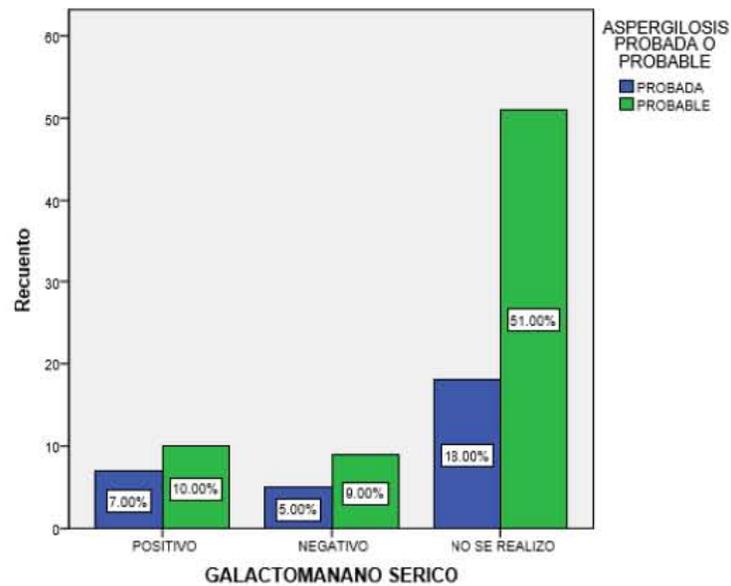


Gráfico #4



VARIABLES CLINICAS ASOCIADO A DEFUNCION						
(n= 100)	SI (n=22)	NO (n=78)	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
					INFERIOR	SUPERIOR
FIEBRE	1 (1%)	12 (12%)	0.287		0.047	2.173
PÉRDIDA DE PESO	11 (11%)	23 (23%)	0.081		0.939	4.013
ARTRALGIAS	7 (7%)	11 (11%)	0.067		1.016	4.447
DISNEA	16 (16%)	45 (45%)	0.227		0.730	3.980
DOLOR PLEURITICO	1 (1%)	19 (19%)	0.066		0.027	1.333
MIALGIAS	6 (6%)	13 (13%)	0.355		0.723	3.537
CONFUSION-DESORIENTACIÓN	1 (1%)	5 (5%)	1.000		0.120	4.644
TOS SIN EXPECTORACIÓN	9 (9%)	7 (7%)	0.001	3.635	1.877	7.037
TOS CON EXPECTORACIÓN	9 (9%)	57 (57%)	0.010	0.357	0.170	0.749
HEMOPTISIS	7 (7%)	20 (20%)	0.593		0.578	2.755
DOLOR OTICO	0 (0%)	1 (1%)	1.000		1.157	1.428
CHOQUE SEPTICO	6 (6%)	2 (2%)	0.001	4.313	2.370	7.847
FR	27.18 ± 8.73	24.9 ± 12.18	0.844		-2.38	6.949
FC	94.46 ± 16.1	98.4 ± 20.3	0.236		-12	4.1
SAO2	86.14 ± 11.92	88.62 ± 8.89	0.216		-8.08	3.122
PAFI	214.32 ± 58.25	248.59 ± 60.56	0.996		-63.080	-5.467

11. Discusión

Existen pocos estudios clínicos en los cuales se haya investigado los desenlaces de la API en pacientes no neutropénicos. Diferentes estudios son difíciles de comparar debido a la ausencia de signos clínicos específicos, diferentes criterios diagnósticos y diferentes enfermedades coexistentes reconocidas como factores de riesgo.

Durante la aspergilosis pulmonar, las hifas están inicialmente fuera de la vasculatura pulmonar e invaden el revestimiento de las células endoteliales de los vasos sanguíneos pasando de la superficie abluminal a la luminal. Algunos de estos fragmentos de hifas pueden romperse y circular en el torrente sanguíneo en los huéspedes gravemente inmunocomprometidos, y con carencia en la funcionalidad de los neutrófilos y macrófagos, que consiste la primer mecanismo de defensa contra este agente causal, estos fragmentos de hifa transmitidos por la sangre invadiendo diferentes estructuras, más sin embargo en pacientes no neutropénicos como en nuestro estudio existe un aumento de la susceptibilidad a la infección por hongos invasivos por varias razones: (1) cambios estructurales en la arquitectura pulmonar relacionados con la enfermedad pulmonar; (2) el uso común de tratamientos a largo plazo o repetidos a corto plazo con esteroides como factor inmunosupresor adicional (3) hospitalización frecuente y tratamiento antibiótico, lo que conduce a la exposición a patógenos fúngicos seleccionados; y (4) factores de comorbilidad tales como alcoholismo, DM o desnutrición.

Dentro de las características demográficas de nuestra población vale la pena señalar a la DM, con una asociación estadísticamente significativa con la API probada, factor que hasta el momento no a sido reportada en la literatura y que pudiera estar en relación, con el compromiso inmunológico que acarrea esta enfermedad, fungiendo como un factor de riesgo. La tuberculosis y sus secuelas constituyen una de las principales causas de admisión hospitalaria en nuestro Instituto, el cual al ser un centro de referencia, se brinda un manejo especializado a

esta población que tiene como característica un daño pulmonar estructural crónico, como ejemplo las cavernas se producen por la necrosis en los granulomas calcificados, lo que ocasiona la pérdida del parénquima pulmonar, después se cicatriza con depósito de fibras colágena con un posterior recubrimiento de material necrótico, responsable de la estructuración final de las paredes de la cavitación. Las manifestaciones vasculares de las secuelas por tuberculosis son: aumento en la tortuosidad de las arterias, hipertrofia de la capa muscular de las arterias pulmonares, cortocircuitos vasculares y aneurismas arteriales bronquiales; siendo su principal síntoma la hemoptisis, lo que conlleva deterioro de los mecanismos de defensa innatos del huésped, condicionando un ambiente propicio para la infección por *Aspergillus* que podría explicar la diferencia estadísticamente significativa que encontramos en la presentación clínica API probada con respecto a la API probable, cobrando relevancia ya que en la literatura consultada no se señalan a las secuelas por tuberculosis como un factor de riesgo para la API. Con lo que respecta al uso previo de antimicóticos, como una asociación importante con la presentación invasiva de la aspergilosis probada tendría una explicación en los pacientes en quien la sospecha diagnóstica era correcta pero el uso de un antimicótico no fue el idóneo, puesto que mayormente fueron tratados con fluconazol, siendo este agente infeccioso resistente a dicha droga

Como se muestra en la tabla 10, en comparación con los pacientes neutropénicos, los pacientes no neutropénicos parecieran tener una presentación clínica diferente, dificultando un diagnóstico certero y temprano, lo que conduce a una terapia retardada. Sabemos que en API probada, que la fiebre persistente en un paciente con factores de riesgo suele ser un punto cardinal para la sospecha diagnóstica presentándose hasta en un 97 % de los pacientes, (Nicolle y cols) sin embargo, en los resultados de nuestro estudio en este mismo grupo de pacientes presento solo en un 5%, la hemoptisis fue significativamente mayor en pacientes con API probada, explicado por el daño estructural subyacente y la angioinvasión que origina el hongo y mayor deterioro respiratorio reflejado en la PAO₂ y PAO₂/FiO₂.

Dentro de las variables clínicas de ingreso en los pacientes con API probada, la disnea fue menormente asociada con este grupo de pacientes, así como menor PAO₂/ FiO₂, menor, que pudiese ser explicado por que en estos pacientes contaban más deteriorados, con mayores datos de respuesta del organismo ante una agresión, sin embargo como veremos adelante sin repercutir en diferencias de mortalidad entre ambos grupos de estudio.

Con lo que respecta a las variables e laboratorio al ingreso, se encontró que la TGP y TGO se encontraba elevada de manera estadísticamente significativa en los pacientes con API probable sin saber el significado clínico. En cuanto al galactomanano sérico, debemos de comentar que en nuestro laboratorio los puntos de corte para considerarlo elevado son 0.7 mg/dl en LBA y 0.5 mg/dl en muestra sérica, no presento relevancia estadística en ambos grupo, a diferencia del galactomanano en LBA encontrándose más elevado en pacientes con API probada por criterios de EORTC coincidiendo con la literatura reportada, en donde niveles mayores a 1mg/dL son considerados como positivos, por lo cual es importante que ante la sospecha de API se realice toma de muestra de galactomanano en LBA, ya que de nuestro universo solo 28 pacientes contaban con este estudio de laboratorio. Otro hallazgo importante es que los pacientes con API probable tenían respuesta leucocitaria y de neutrófilos mayor en comparación a las API probada, esto se puede explicar a que el primer grupo tenía una mejor respuesta inflamatoria ante una agresión.

Si bien es cierto que en la literatura la identificación de la especie *Aspergillus* mayormente aislada, hasta con un 80% para ambos grupos de estudio, es *A. fumigatus*, sin embargo, en nuestro estudio resalta que, aunque el principal aislamiento es el *A. fumigatus*, existe un número considerable de aislamiento de *A. flavus* respecto a lo mencionado en otras literaturas, como la reportada por Neofytos y cols.

Los hallazgos tomográficos son descritos clásicamente en la literatura el signo del halo, o media luna, nuestros resultados no fueron compatibles con los encontrados en otros estudios que evaluaron a pacientes no neutropénicos con API, predominando la cavidad única, múltiples cavidad e infiltrado alveolar difuso para la API probada y vidrio deslustrado y múltiples lesiones nodulares para la API probable. En comparación con lo reportado por Greene y cols. Y cols quienes caracterizaron hallazgos en TAC en pacientes neutropénicos con API se identifican diferencias clarificadas en la tabla 11.

12. CONCLUSIONES

Las Características clínicas epidemiológicas y bioquímicas de pacientes con diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva son en algunos puntos diferentes a las reportadas en pacientes hematológicos y/o postrasplantados. Cabe resaltar que en los factores predisponentes más importantes encontramos a la Diabetes mellitus y las secuelas de tuberculosis como entidades clínicas asociadas a una mayor presentación clínica de aspergilosis invasiva probada que la probable, esto puede ser debido a que la diabetes mellitus puede llevar a un compromiso inmunológico sistémico como aquel que lo hace un factor de riesgo muy importante para tuberculosis, por lo que la proliferación de las hifas puede ser más fácil en el tejido pulmonar. Así mismo las secuelas de tuberculosis como ya se ha reportado ampliamente en la literatura lleva a una alteración de la inmunidad local y sistémica pero principalmente local, así mismo ya es bien conocido que las cavernas de secuelas de tuberculosis tienen mayor predisposición a colonizarse o infectarse por hongos miceliales como el aspergillus a diferencia de otras patologías estructurales crónicas pulmonares. Esta colonización en un tejido previo dañado y con inmunidad local afectada puede llevar de la misma forma a una proliferación de las hifas dentro del tejido pulmonar.

Otras patologías crónicas con mayor asociación a la presentación clínica de API probable fueron el EPOC y el Asma las cuales también llevan al inmunocompromiso local y en ocasiones por el uso de esteroides como parte del tratamiento sistémico, comprometiendo no en cantidad sino en calidad a los principales mecanismos de defensa contra aspergillus como son los neutrófilos, aunque en una manera menos agresiva que una quimioterapia, leucemia o trasplante.

Como era de esperarse por lo anteriormente comentado una presentación clínica frecuentemente asociada a API probada es la presencia de hemoptisis esto probablemente a la erosión de las cavernas donde el hongo inicia su infección, así como la capacidad destructora e invasora de este hongo en un tejido pulmonar previamente dañado.

Dentro de los hallazgos tomográficos más frecuentes en pacientes probados se encontraron la presencia de cavernas tanto por secuelas de tuberculosis como por la propia aspergilosis invasiva en comparación con aquellos probables donde se observaba un patrón con menos tendencia a la destrucción del parénquima pulmonar de predominio vidrio deslustrado y consolidación.

Así mismo debemos comentar que a pesar de haber tenido pocos pacientes con galactomanano de lavado bronquioloalveolar podemos encontrar una tendencia a mayor concentración de galactomanano de LBA en los probados en comparación con aquellos probables, siendo que el corte para diagnóstica aspergilosis a dicho nivel es de arriba de .7 a 1 según el tipo de paciente y la literatura, y en nuestro centro la media era mayor a 3 en pacientes probados en el LBA. Esto podría explicarse ya que el daño crónico pulmonar de la mayor parte de los pacientes (ej. secuelas de Tb, EPOC y asma) lleva a una colonización previa o mayor cantidad del hongo a dicho nivel, así mismo la angioinvasión característica en pacientes neutropénicos no parece ser el factor predominante en estos pacientes.

En resumen, en cuanto a la presentación clínica en pacientes no hematológicos/trasplantados con aspergilosis invasiva en el INER encontramos que

la diabetes mellitus, las secuelas de tuberculosis y la hemoptisis al ingreso son características clínicas que se asocian más a esta presentación clínica sin encontrar una diferencia significativa en la mortalidad en general y la sobrevivida a 30 días y un año. Así mismo encontramos que se nota hay una mayor cantidad de hongo en los probados con mayor daño pulmonar evidenciado probablemente por galactomananos de LBA altos y cultivos positivos. Las enfermedades pulmonares obstructivas como el EPOC y el asma son entidades que se asocian primordialmente a aspergilosis invasiva probable, dicha situación puede ser debida a que estos presentan un menor daño estructural que otras enfermedades como secuelas de tuberculosis, por lo que la invasión de los hongos al tejido puede ser menos frecuente pero la liberación de toxinas y la respuesta inflamatoria si pueden ser causa de enfermedad.

Al estudiar los factores de riesgo en un análisis univariado asociados a muerte en nuestra población de aspergilosis invasiva en general encontramos que los factores de mayor asociación y peso fueron la gravedad clínica al ingreso y durante su evolución como son SIRA, choque séptico, estancia en UCI, uso de ventilación mecánica así como un número elevado de días en UCI en media de 16 días para los muertos vs 3.8 para los que sobrevivieron, y días de ventilación mecánica invasiva donde los muertos tenían 20 días de media vs 3.1 de los que sobrevivieron. Así que como se puede observar estas variables asociadas a una enfermedad más severa son las que tenemos que tener en cuenta al ingreso y durante la hospitalización de nuestros pacientes ya que pueden llevar a un incremento en la mortalidad.

Algunos datos, aunque no mostraron diferencia significativa tenían una tendencia a estar más en los muertos que en los pacientes que sobrevivieron como niveles elevados de procalcitonina, bandas elevadas, así como la ALT. Todos ellos demostrando una respuesta inflamatoria sistémica elevada al hongo o probablemente asociado a una sobreinfección bacteriana.

Una dato que cabe resaltar es que los pacientes diabéticos tuvieron una menor asociación con la muerte en aspergilosis invasiva, caso contrario a lo que ya se ha

reportado para la presencia de tuberculosis siendo esta un factor de riesgo principal, esto puede ser debido a que el nivel de inmunodeficiencia contra aspergillus no parece estar afectado por aquella dada por la diabetes mellitus, no pudimos obtener datos sobre el control de la diabetes en dichos casos por lo que podría ser un factor determinante.

El presente estudio nos demuestra las diferencias epidemiológicas, clínicas, bioquímicas y de desenlace de pacientes con aspergilosis invasiva probada y probable donde por primera vez se reporta en un centro de referencia de patologías respiratorias crónicas como es el INER factores como las secuelas de tuberculosis y la DM2 como factores asociados a una API probada , así mismo evidenciamos que a diferencia de pacientes hematológicos/trasplantados los factores asociados a muerte en estos pacientes no es la clasificación entre probada y probable, si no que la severidad al ingreso es un determinante importante de muerte en la aspergilosis pulmonar probada y probable en conjunto, por lo que para nuestra institución y aquellos centro que cuenten con pacientes con la mismas características se debe poner atención a estas aspergilosis en cuanto a su severidad clínica al ingreso para que puedan ser mejor manejados y probablemente ingresados en una UCI.

BIBLIOGRAFIA

1. Karen C. Patterson, MD; and Mary E. Streck, MD, FCCP. Diagnosis and treatment of pulmonary Aspergillosis Syndromes. CHEST 2014; 146(5): 1358-1368.
2. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: A retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2018;6:782–92. 4.
- 3.
4. Waldeck F, Boroli F, Suh N, Wende-Garcia PD, Flury D, Notter J, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically-ill patients-a retrospective bicentric cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020:1–9.
5. Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med. 2020;8:e48–9. 11.
6. Van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bent-velsen RG. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202:132–5.
7. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: An expert opinion. Intensive Care Med. 2020;46:1524–35.
8. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax. 2015;70:270–7.
9. Philipp Koehler, Matteo Bassetti, Arunaloke Chakrabarti, Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance; Lancet Infect Dis 2020.
10. Martin Hoenigl, Invasive Fungal Disease complicating COVID-19: when it rains it pours; Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America.

10. Abarca, M. Taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: S79-S84
11. Kozakiewicz Z. *Aspergillus* species on stored products. 1989. *Mycol. Pap.* 161, Wallingford, CAB International, 1989.
12. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15(1):139–47.
13. Desoubeaux G. *Connaissances actuelles sur la maladie aspergillaire*. Sarrebruck, Germany: Éditions universitaires européennes; 2011.
14. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408–15.
15. Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: a useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *Eur J Radiol* 2010;74(3):e172–5.
16. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19(1):253–9.
17. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5(10):609–22.
18. 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.
19. Bergeron A, Porcher R, Menotti J, Poirot JL, Chagnon K, Vekhoff A, et al. Prospective evaluation of clinical and biological markers to predict the outcome of invasive pulmonary aspergillosis in hematological patients. *J Clin Microbiol* 2012;50(3):823–30.
20. Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(4):245–51.

21. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52(6): 750–70.
22. Tuon FF. A systematic literature review on the diagnosis of invasive aspergillosis using polymerase chain reaction (PCR) from bronchoalveolar lavage clinical samples. *Rev Iberoam Micol* 2007;24(2):89–94.
23. Desoubeaux G. *Connaissances actuelles sur la maladie aspergillaire*. Sarrebruck, Germany: Éditions universitaires européennes; 2011.
24. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. 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) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21.
25. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis • *CID* 2016:63
26. Invasive Aspergillosis Current Strategies for Diagnosis and Management Jose Cadena, MDa , George R. Thompson III, MDb , Thomas F. Patterson, MD . *Infect Dis Clin N Am* 30 (2016) 125–142-27.
27. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors Kieren A. Marr, Rache A. Carter, Michael Boeckh, Paul Martin and Lawrence Corey *Blood* 2002 100:4358-4366; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1496> *Haematologica* Volume 91, Issue 8, August