



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

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**TESIS:**

Supervivencia, mortalidad y factores de riesgo para Aspergilosis Invasora en niños con leucemia del Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2004 al 2022.

**PRESENTA:**

Dr. Ulises Milán Rodríguez

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

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dra. Martha J. Avilés Robles

**ASESORES DE TESIS:**

Dr. Fernando Ortega Riosvelasco

Dr. Alfonso Reyes López



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024





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.

Hoja de firmas

---

Dr, Sarbelio Moreno Espinoza

Director de Enseñanza y desarrollo académico del Hospital Infantil de México



---

Dra. Martha J. Avilés Robles

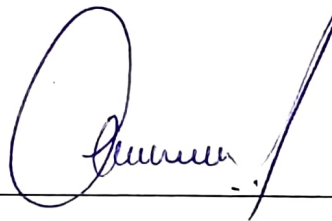
Jefa del servicio de Infectología del Hospital Infantil de México



---

Dr. Fernando Ortega Ríosvelasco

Jefe del departamento de Epidemiología Hospitalaria del Hospital Infantil de México



---

Dr. Alfonso Reyes López

Centro de estudios económicos en Salud

## **Dedicatoria**

Gracias a María Eugenia Rodríguez Ramos, mi querida madre, que desde el momento en que dije “quiero hacer pediatría en el Hospital Infantil de México” no hubo ningún momento de duda, porque en todo momento ha sido mi soporte, por ser siempre honesta, por no decirme lo que quiero escuchar sino lo que es, gracias por ser mi amiga, por ser mi estandarte, mi orgullo y mi ejemplo a seguir, gracias por ser esa parte amorosamente lógica en mi vida.

Gracias a Daniela Rodríguez Ramos, mi segunda madre, gracias por ser la otra cara de la moneda, gracias por ser ese otro punto de vista tan diferente, pero al mismo tiempo tan necesario, gracias por nunca dejarme flaquear, gracias por ser ejemplo de pasión por todo lo que se hace, por dar el 110% en las cosas que de verdad importan, gracias por ser esa parte emocional en mi vida.

Gracias a la Doctora Martha Avilés, quien siempre puso a mi disposición sus conocimientos, la información, el camino ideal para realizar esta tesis, quien siempre tuvo la mejor disposición para resolver mis dudas, identificar los errores y corregirlos, gracias por ser el pilar para lograr esta tesis.

Gracias a los niños del HIMFG quienes nos permiten día a día aprender de ellos, de la salud, de la enfermedad, de la vida, de la muerte, de alegría, de la tristeza, de la valentía y el miedo, todo fue, es y será por ellos, muchas gracias, estoy y estaré en deuda con ellos por siempre.

Gracias al HIMFG, una institución que desde el momento en el que puse un pie en ella, me mostró su nobleza al atender a todo niño que requiriera de él, sin importar la raza, el idioma o el estatus social.

Gracias a mi querida guardia C, gracias por su compañía, por las risas, por los momentos agradables y los que no lo fueron, gracias por toda la experiencia que me brindaron, gracias por darme el apoyo cuando lo necesité, gracias por ser maravillosas personas.

Por último, pero no menos importante gracias a la vida, el universo, Dios o como sea que se llame eso que me permite despertar todos los días, que mi corazón siga latiendo, que siga respirando día a día, gracias a aquello que me da tiempo de seguir luchando por mis objetivos, gracias a la vida.

## Índice

<b>Hoja de firmas</b> .....	<b>3</b>
<b>Dedicatoria</b> .....	<b>5</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>8</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>9</b>
<b>Marco teórico</b> .....	<b>11</b>
Agente causal.....	11
Patogénesis.....	11
Epidemiología y factores de riesgo.....	12
Manifestaciones clínicas.....	13
Diagnóstico.....	14
Criterios de EORTC/MSG.....	15
Tratamiento.....	16
Profilaxis.....	17
Resistencia antifúngica.....	18
Pronóstico.....	18
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>19</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>20</b>
<b>Pregunta de investigación</b> .....	<b>21</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>22</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>23</b>
<b>Métodos</b> .....	<b>24</b>
<b>Descripción operativa de variables</b> .....	<b>25</b>
<b>Análisis estadístico</b> .....	<b>27</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>28</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>34</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>36</b>
<b>Limitaciones del estudio</b> .....	<b>37</b>
<b>Cronograma de actividades</b> .....	<b>37</b>
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	<b>38</b>

## Introducción

*Aspergillus* es un hongo filamentosos, este género está ampliamente distribuido en el ambiente, y comprende más de 250 especies, sin embargo, aproximadamente 20 de éstas han sido reconocidas como patógenas para el ser humano, estas especies que tienen potencial para generar enfermedad en el paciente lo hacen de 3 maneras distintas:

- 1.- Aspergilosis alérgica
- 2.- Aspergilosis crónica
- 3.- Aspergilosis invasora

Para cuestiones de este estudio solo se enfocará en la enfermedad invasora.

La Aspergilosis invasora es una infección oportunista, no infectocontagiosa y es la infección fúngica invasiva causada por hongos filamentosos más frecuente, que afecta principalmente a poblaciones vulnerables, ya que están directamente relacionada con factores del hospedero que le permiten causar infección y enfermedad como lo son los pacientes con patología hematooncológica, pacientes que han recibido TCPH, recipientes de trasplante de órgano sólido, paciente con inmunodeficiencias primarias y adquiridas, pacientes con uso crónico de esteroides.

Tiene un espectro clínico que podríamos definir como inespecífico, sutil en ocasiones, teniendo como único dato para sospecharla fiebre persistente aún después de haber recibido esquemas con antibióticos de amplio espectro, en ocasiones simplemente los pacientes se encuentran asintomáticos.

En la enfermedad invasora observamos que el principal sitio de afección es pulmonar, seguido de la presentación rinosinusal y afección del SNC.

La Aspergilosis invasora cobra relevancia debido a que, con la mejora de los diferentes tratamientos antineoplásicos, cada vez más agresivos, nuevos tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores, se ha visto un aumento en la incidencia de esta patología, y tratamientos como el TCPH que se ha observado que ha aumentado la tasa de mortalidad de los pacientes llegando a ser tan trágica alcanzando hasta el 80-90% de los pacientes.

La mayoría de la información que se tiene sobre esta patología está basada en estudios realizados en adultos por lo que la información respecto al paciente pediátrico es limitada.

En el presente proyecto se evaluarán la incidencia de la enfermedad, tasa de mortalidad y factores de riesgo asociado a esta, así como la supervivencia a la misma a 30 y 90 días abarcando un periodo de 18 años de los casos presentados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez,

## Antecedentes

La Aspergilosis invasora es una enfermedad oportunista, en la que los factores del hospedero juegan un papel muy importante en el desarrollo de esta, encontrado así que los pacientes inmunocomprometidos son los principalmente afectados y en los que se presenta un mayor riesgo de fallecer.<sup>6</sup>

El sitio más común de infección por aspergilosis invasiva es el tracto respiratorio. El principal modo de transmisión es la inhalación de conidias en aerosol del medio ambiente (Musialet al., 1988). La infección por *Aspergillus* puede ocurrir en las vías respiratorias superiores e inferiores. La enfermedad pulmonar puede presentarse con síntomas inespecíficos como tos, disnea y/o dolor torácico (Müller et al., 2002), aunque muchos pacientes presentan síntomas y el diagnóstico se basa en el hallazgo incidental de nódulos pulmonares u otros resultados radiográficos (Burgo et al., 2002). 2008; King et al., 2017). La rinosinusitis puede presentarse con dolor facial, entumecimiento, inflamación de los tejidos blandos o dolor ocular similar a la celulitis periorbitaria.

En un estudio publicado en el año 2000 por Patterson y colaboradores el cual incluyó a 595 pacientes y se estudiaron los factores de riesgo identificados para presentar AI son enfermedad hematológica en un 61% de los casos estudiados, y se destacan la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA), se incluyen pacientes con TCPH representando el 32%, siendo el TCPH alogénico el principal), trasplante de órgano sólido (9%) e inmunodeficiencias (8%), la neutropenia, se observó que el 46.2% de los pacientes tenían una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) <1000/mm<sup>3</sup> ( de los cuales el 34% tenían <500/mm<sup>3</sup> y el 12% <100/mm<sup>3</sup>). Los principales sitios de infección fue pulmón en un 56%, enfermedad diseminada en 16% y SNC en 9% de los pacientes.<sup>10</sup>

En ese mismo estudio se observó que solo el 25% de los pacientes con infección por *Aspergillus* tuvieron una respuesta completa al tratamiento y se calculó una tasa de mortalidad debido a infección por *Aspergillus* del 65%.<sup>10</sup>

En un estudio publicado en 2009 por Ben-Ami et. Al el cuál se enfocaba en infecciones invasivas por hongos filamentosos (IMIs) específicamente en pacientes con TCPH dónde hace mención que la IMI más común en este tipo de pacientes son es la Aspergilosis invasiva, además dentro del TCPH los de tipo alogénico tiene un mayor riesgo de padecer AI, con una incidencia acumulada de un año de hasta el 12% y su tasa de mortalidad se encuentra entre el 50-80%.<sup>11</sup>

Recientemente con la aparición de la pandemia de COVID-19, se ha visto que podría existir una asociación de la aparición de AI en pacientes que cursan con COVID-19, sin embargo, aún se encuentra en investigación, aparentemente relacionado con el daño pulmonar que causa la COVID-19 por efecto de la tormenta de citocinas.<sup>15</sup>

Aunque cada vez más el tema de infecciones fúngicas invasivas en niños y específicamente Aspergilosis invasiva está ganando relevancia entre los investigadores, aún la información con la que se cuentan y son pocos los artículos los que se enfocan en la población pediátrica, por lo que la mayor parte de la información con la que se cuenta es basada en estudios realizados en adultos.



## Marco Teórico

### Agente causal

*Aspergillus* spp. es un hongo filamentoso ampliamente distribuido en el medio ambiente, se caracteriza por la formación de fiálidas en forma de matraz o cilíndricas en una serie simple o doble en la superficie de una vesícula en el vértice de un conidióforo. Los conidios son caducos y globosos, oblongos a elípticos y de varios colores. *Aspergillus* es un organismo ubicuo, pero su nicho ecológico es el suelo, donde funciona como un hongo saprofito que crece sobre desechos orgánicos y recicla carbono y nitrógeno. En la actualidad existen más de 250 especies distribuidas en 17 secciones en la familia *Aspergillaceae*.<sup>1, 2, 3</sup>

*Aspergillus fumigatus* es la principal especie patógena para el ser humano siendo en agente de causal entre el 70-80% de los casos de AI, además es el principal agente causal de Aspergilosis pulmonar, seguido a esto como agentes patógenos encontramos *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nigger*. Es de grane relevancia la identificación del agente causal por motivos terapéuticos, *A. flavus* y *A. nigger* son los más comúnmente aislados en infecciones de los senos nasales; *A. terreus* aunque solo es aislado en el 3% de los cultivos, sin embargo, se ha visto que solo se presenta en caso de infección invasiva.<sup>1, 3</sup>

La reproducción asexual es abundante y se caracteriza por la producción de conidias asexuales (esporas) pigmentadas de verde y equinuladas. *Aspergillus* aerosoliza conidias, que las personas inmunocompetentes respiran asintómicamente todos los días; la mayoría de las personas inhalan varios cientos de conidios de *A. fumigatus* cada día.<sup>1, 3</sup>

### Patogénesis

Existen dos líneas de defensa del huésped contra *Aspergillus*, los macrófagos y los neutrófilos, y parece que ambos son necesarios para la resistencia a la enfermedad invasiva. Los macrófagos alveolares ofrecen una defensa de primera línea, y los estudios murinos in vitro han sugerido que los macrófagos pulmonares residentes son responsables de eliminar los conidios de *Aspergillus* inhalados del pulmón. Si los conidios escapan a este mecanismo de defensa, se convierten en hifas invasoras de *Aspergillus* y se vuelven susceptibles a la destrucción de neutrófilos por la liberación de especies reactivas de oxígeno tóxicas. El huésped puede desarrollar la enfermedad debido a neutropenia, altas dosis de desafío de conidios que superan a los macrófagos o la supresión de la actividad conidicida de los macrófagos con corticosteroides.<sup>1, 3</sup>

Además *Aspergillus fumigatus* posee características especiales que hacen que tenga mayor capacidad de producir enfermedad invasiva en pacientes inmunocomprometidos; además de crecer de mejor manera a una temperatura de 37°C también es termotolerante ya que soporta temperaturas de hasta 75°C; conidias pigmentadas pequeñas y abundantes, de entre 2.5-3 µm de diámetro que

le permiten mantenerse suspendidas en el aire y llegar hasta los alveolos, los pigmentos de sus conidias parecen tener un papel importante en la medición de los efectos de las especies reactivas de oxígeno dañinas producidas por las células fagocíticas, tasa de crecimiento rápido, producción de metabolitos secundarios tóxicos y numerosas enzimas involucradas en la descomposición de polisacáridos complejos. <sup>1, 3</sup>

Las especies de *Aspergillus* son conocidas por su producción de metabolitos secundarios, incluida la aflatoxina, que es producida por algunas cepas de *A. flavus*. Aunque la aflatoxina es extremadamente cancerígena, su papel en el desarrollo de micosis humanas no se ha examinado a fondo. Varios factores putativos de virulencia de *Aspergillus* han sido revisados exhaustivamente, y estudios anteriores de interrupción de genes examinaron proteasas, toxinas, hemolisinas, pigmentación de melanina y otros productos genéticos con poco éxito. La virulencia de *A. fumigatus* probablemente depende de una combinación de muchos atributos, tanto del hospedero como del agente causal mismo. <sup>1, 3</sup>

### Epidemiología y factores de riesgo.

La AI en los últimos 15 años ha sido la principal IFI producida por hongos filamentosos, Hoy en día, la evolución final de la AI y de las EFI por hongos filamentosos es una suma de diferentes factores como la enfermedad subyacente, los procedimientos a los que es sometido el paciente, el estado neto de inmunosupresión, la localización geográfica, virulencia y sensibilidad antifúngica del propio patógeno y, obviamente, de la estrategia terapéutica seleccionada y del agente antifúngico elegido en el marco de una terapia integral. tiene una incidencia que oscila entre 6-15% en pacientes con enfermedades hematooncológicas, y una tasa de mortalidad desde 40% y puede ascender hasta el 90%. Las principales poblaciones en las que se suele presentar AI más frecuentemente son: los inmunodeprimidos por quimioterapia de sus enfermedades neoplásicas hematológicas principalmente LLA y LMA (con o sin neutropenia), pacientes neutropénicos, pacientes con EICH en tratamiento inmunosupresor, los que reciben trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o de órganos sólidos (TOS), los que emplean dosis altas y prolongadas de corticoides u otros inmunosupresores, los pacientes infectados por el VIH en situación avanzada sin tratamiento antirretroviral, pacientes con inmunodeficiencias primarias, enfermedad granulomatosa crónica, los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas autoinmunes que reciben nuevas terapias biológicas, los prematuros y los enfermos en situación crítica más graves que pueden beneficiarse de los avances en los cuidados médicos intensivos para mejorar su supervivencia. <sup>6, 7, 13</sup>

La AI se ha asociado durante décadas a una alta tasa de mortalidad; sin embargo, existen evidencias de que las tasas de supervivencia se han mejorado en los últimos años, al menos en la población de pacientes oncohematológicos y en los sometidos a TCPH, tal vez influidas por los regímenes de acondicionamiento menos mieloablativos, el uso de fuentes de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, los medios de diagnóstico más precoces y el empleo de regímenes de

profilaxis y de tratamiento antifúngico más eficaces y mejor tolerado, Pagano et al. demostraron un decremento en la tasa de mortalidad de la AI, del 48% (periodo 1987-1998) al 38,5% (periodo 1999-2003) y al 27% (periodo 2004- 2007). Además, se observó que la tasa de mortalidad varía dependiendo forma de presentación y localización de AI con una tasa de mortalidad media global del 57%, en SNC 88%, enfermedad diseminada 67% y pulmonar del 60%. Hasta hace poco se desconocía la tasa de mortalidad en pacientes con EPOC que en diferentes estudios se ha visto que es cercana al 100%.<sup>6, 13</sup>

#### *Aspergillus* invasora

##### Factores de riesgo:

- Neutropenia
- Déficits de función fagocitaria
- Alteraciones de la inmunidad celular
- Uso de corticoides y otros inmunosupresores
- Rotura de barreras mucocutáneas
- Exposición ambiental

##### Población de riesgo:

- Neutropénico (< 500 eutrófilos/mm<sup>3</sup> durante > 10 días): LMA/SMD o alo-TPH
- Pacientes con EICH en tratamiento inmunosupresor
- Receptor de órgano sólido: pulmón > corazón > intestino > hígado > riñón
- Infección por VIH-SIDA sin tratamiento antirretroviral con CD4 < 100 células/μl
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Uso de terapias biológicas, principalmente anti-CD52 (alemtuzumab), anti-TNFα (infliximab > adalimumab > etanercept)
- Paciente crítico no hematológico
- EPOC en tratamiento corticoideo crónico
- Cirrosis hepática, enfermedad hepática avanzada
- Post cirugía mayor y/o compleja

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico.

<sup>a</sup> Factores de riesgo independientes en estudios específicamente diseñados.

## Manifestaciones clínicas

La infección por *Aspergillus* se presenta como un amplio abanico de manifestaciones clínicas y están relacionadas con la inmunidad del paciente, este espectro clínico dependerá de la localización de la infección. En pacientes inmunocomprometidos la AI las manifestaciones clínicas pueden llegar a ser tan inespecíficas como solo fiebre persistente y presentarse de manera tardía, debido a que en los pacientes que son más vulnerables suelen presentar menor sintomatología, debido a esto recae mayor importancia el pronto diagnóstico, así como el inicio de tratamiento temprano.<sup>1, 12</sup>

La principal afección de AI es pulmonar y comúnmente los pacientes presentan tos, disnea, dolor torácico y/o pleurítico, en algunos casos hemoptisis, acompañado de taquipnea y aumento en los requerimientos de oxígeno, son los únicos signos clínicos reportados, siendo estos muy inespecíficos, comportándose como una infección común de vías aéreas inferiores.<sup>1, 12</sup>

La rinosinusitis por *Aspergillus* spp clínicamente se presenta con fiebre, rinorrea, congestión nasal, dolor o entumecimiento fácil, así como cefalea. En un estudio realizado por Cohn et al donde utilizó un protocolo de tamizaje que incluía endoscopia nasal directa realizada por un otorrinolaringólogo, TAC de tórax y ultrasonido abdominal en niños con neutropenia febril persistente a pesar de la

administración de antibióticos de amplio espectro, se confirmó enfermedad sino nasal en el 42% de los pacientes y de estos el 62% fueron asintomáticos. <sup>1, 12</sup>

Entre el 6 al 15% de los pacientes con AI presentan evidencia de afección de SNC, y en más de la mitad de los pacientes con AI diseminada presenta signos y síntomas de afección de SNC. La presentación clínica frecuentemente no incluye los signos y síntomas clásicos de un proceso intracraneal (cefalea, náusea o vómito), los pacientes presentan alteraciones en el estado mental, crisis convulsivas, hemiplejía o hemiparesia, oftalmoplejía y alteraciones de la consciencia, en los pacientes severamente inmunosuprimidos la enfermedad progresa rápidamente. Las hifas de *Aspergillus* son angioinvasivas por lo que pueden causar trombosis e infartos hemorrágicos. La presencia de abscesos cerebrales no es rara en estos pacientes. <sup>1, 3, 12</sup>

### Diagnóstico

Debido a que las manifestaciones clínicas de AI son inespecíficas, por lo que para el diagnóstico de AI probada se requiere el aislamiento en un cultivo de un sitio estéril y la demostración histopatológica, desafortunadamente el Gold standard para la demostración de la presencia del patógeno en el tejido, así como el cultivo de este es la biopsia siendo este procedimiento demasiado invasivo y complicable con sangrado e infecciones secundarias en los pacientes de alto riesgo. Otro punto para tomar en cuenta es la importancia de la distinción entre enfermedad y colonización, en un estudio retrospectivo de 1 año se encontró que solo el 12% de los pacientes con cultivos positivos cumplían con criterios para AI. <sup>1, 14</sup>

El Galactomanano es el principal componente de la pared celular de *Aspergillus*, la medición sérica de GM tiene una sensibilidad de 71% y una especificidad de 89%, siendo similar los resultados obtenidos en adultos, por este motivo se ha empleado tanto como método de tamizaje ya que en pacientes pediátricos considerados de alto riesgo para desarrollar AI, así como herramienta diagnóstica en pacientes con sospecha de haber desarrollado AI. La medición de GM no se recomienda en neonatos y niños pequeños ya que *Bifidobacterium* representa hasta el 75% del microbiota normal en estos pacientes, lo que explica gran cantidad de falsos positivos. <sup>1, 14</sup>

La medición  $\beta$ -D-glucano no se recomienda para el tamizaje o diagnóstico en pacientes con sospecha de AI en pacientes inmunocomprometidos con alto riesgo de desarrollar AI. <sup>1, 14</sup>

El uso de PCR para la detección de *Aspergillus* ha mostrado ser más sensible y específico que los cultivos de sangre y lavado broncoalveolar, 84% y 76% respectivamente, para el diagnóstico en pacientes inmunocomprometidos con alta sospecha de AI, como herramienta de tamizaje cuenta con valor predictivo negativo alto sobre todo en pacientes con alto riesgo de desarrollar AI. <sup>1, 14</sup>

Los estudios de imagen sobre todo la TAC de tórax debería ser usado en pacientes con alto riesgo como una modalidad diagnóstica para detectar AI en pacientes con sospecha de AI, las principales lesiones que frecuentemente se encuentran son nódulos, infiltrados, consolidación, cavernas, signo del Halo y derrame pleural, a nivel rinosinusal: engrosamiento de la mucosa, opacificación, niveles hidroaéreos y destrucción ósea. En pacientes con neutropenia febril persistente con alto riesgo para padecer AI tiene un valor predictivo positivo cercano a 100%. <sup>1, 14</sup>

### Criterios EORTC/MSG

En 2002 el grupo European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el Mycoses Study Group (MSG) se reunieron para definir los criterios microbiológicos y/o histopatológicos para el diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas, clasificándolas además en casos probados, probables y posibles, estas definiciones han ido cambiando a lo largo de los años, los últimos criterio vigentes son los del año 2019 quienes para AI en comparación con los previos del año 2008, en los criterios clínicos agregan la presencia de consolidación en cuña y segmentaria o lobar, y en cuanto a los criterios microbiológicos aumentaron el punto de corte para considerar positiva la medición de Galactomananos séricos se aumenta  $>1$ . <sup>4, 5, 9</sup>

Para catalogar un caso probado requiere:

- Evidencia histopatológica de la infección o examen microscópico directo de un espécimen estéril obtenido por aspiración con aguja o biopsia, en dónde se observen hifas acompañadas de daños tisular.
- Cultivo positivo para *Aspergillus* obtenido por un procedimiento estéril y datos clínicos o radiológicos anormales compatibles con un proceso infeccioso.
- Hemocultivo positivo en el contexto de un proceso infeccioso. <sup>4, 5, 9</sup>

La definición de caso probable involucra un alto grado de seguridad de infección por alguna especie de *Aspergillus*, y se realiza tras cumplir criterios en las tres categorías: factores de riesgo, manifestaciones clínicas y criterios microbiológicos. <sup>4, 5, 9</sup>

Factores del hospedero	Criterios clínicos	Criterios micológicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenia reciente</b></li> <li>• <b>Receptor TCPH</b></li> <li>• <b>Uso de esteroides (&gt;3semanas)</b></li> <li>• <b>Uso inmunosupresores Cels T o análogo nucleósidos</b></li> <li>• <b>Inmunodeficiencia primaria severa</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVAI por hongos (presencia de 1 de los siguientes 3 signos en TC: lesiones densas, bien delimitadas con o sin signo del halo, cavidad, o signo del halo/sol naciente)</li> <li>• Traqueobronquitis (ulceración nódulos, pseudomembranas, placas o escaras vista en broncoscopia)</li> <li>• Infección sinusal (TC c/sinusitis más 1 de los siguientes: dolor localizado, úlcera nasal con escara negra o extensión del seno paranasal a los huesos contiguos incluyendo la órbita)</li> <li>• SNC (1 de los siguientes: lesión focal o reforzamiento meníngeo por imagen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen directo (citología, microscopía de estudio en fresco o cultivo) con evidencia de hifas o cultivo positivo de: expectoración, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial, aspirado de senos paranasales</li> <li>• Examen indirecto: Galactomanano positivo (suero o plasma, lavado bronquioalveolar o LCR <math>\geq 0.5</math>)</li> </ul>

Tabla 1.- Criterios para Aspergilosis invasora EORTC/MSG 2008

Factores del hospedero	Criterios clínicos	Criterios micológicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenia reciente</b></li> <li>• <b>Receptor TCPH</b></li> <li>• <b>Uso de esteroides (&gt;3semanas)</b></li> <li>• <b>Uso inmunosupresores Cels T o análogo nucleósidos</b></li> <li>• <b>Inmunodeficiencia primaria severa</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVAI por hongos (presencia de 1 de los siguientes 4 signos en TC: lesiones densas, bien delimitadas con o sin signo del halo, cavidad, o signo del halo/sol naciente, consolidación en forma de cuña y segmentaria o lobar)</li> <li>• Traqueobronquitis (ulceración nódulos, pseudomembranas, placas o escaras visa en broncoscopia)</li> <li>• Infección sinusal (TC c/sinusitis más 1 de los siguientes: dolor localizado, úlcera nasal con escara negra o extensión del seno paranasal a los huesos contiguos incluyendo la órbita)</li> <li>• SNC (1 de los siguientes: lesión focal o reforzamiento meníngeo por imagen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen directo (citología, microscopía de estudio en fresco o cultivo) con evidencia de hifas o cultivo positivo de: expectoración, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial, aspirado de senos paranasales</li> <li>Examen indirecto: Galactomanano positivo (suero o plasma <math>\geq 1</math>, LCR <math>\geq 1</math> o lavado bronquioalveolar <math>\geq 1</math>, sérico o plasma + lavado bronquioalveolar: <math>\geq 0.7</math> y <math>\geq 0.8</math> respectivamente)</li> </ul>

Tabla 2.- Criterios para Aspergilosis invasora EORTC/MSG 2019

## Tratamiento

Las pautas de tratamiento de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas de 2016 recomiendan el tratamiento inicial con voriconazol. Múltiples guías internacionales recomiendan el uso de voriconazol como tratamiento primario de Aspergilosis Invasora independientemente de la localización o presentación clínica. Las terapias alternativas incluyen anfotericina B liposomal, isavuconazol y otras formulaciones lipídicas de anfotericina B. Se puede considerar la terapia antimicótica combinada con voriconazol más una equinocandina (caspofungina). No se recomienda la terapia primaria con una equinocandina como agente único, por

lo que siempre debe de combinarse ya sea con un triazol como el voriconazol o un polieno como la Anfotericina B. El tratamiento de niños con AI utiliza los mismos agentes recomendados que para pacientes adultos, pero la dosificación en estos es diferente debido a la farmacocinética de los y, para algunos antimicóticos, se desconoce la dosificación exacta en niños. El tratamiento primario debe extenderse al menos de 6 a 12 semanas dependiendo del grado y duración de la inmunosupresión del paciente. <sup>1, 14</sup>

### Profilaxis

Los datos disponibles sugieren una tasa de recaída natural del 30 % al 50 % en pacientes hematológicos con AI comprobada o probable durante ciclos posteriores de quimioterapia o HSCT alogénico. Se ha observado en diferentes estudios de cohortes en adultos que el uso de voriconazol, el itraconazol, la caspofungina y la anfotericina B liposomal (pueden ser eficaces para reducir las tasas de recaída en pacientes con enfermedad que respondieron a la terapia antimicótica inicial; los datos para pacientes pediátricos son limitados. Se recomienda profilaxis secundaria para prevenir recidivas o un segundo episodio de AI en pacientes neutropénicos persistentes o inmunocomprometidos o al menos hasta que estos factores estén presentes. La profilaxis debe dirigirse con un agente antifúngico dirigido contra las especies de *Aspergillus* que causaron el primer episodio y el sitio de la infección. No hay una recomendación bien establecida sobre la duración de la profilaxis. <sup>2, 13</sup>

#### **Factores que constituyen un grupo de alto riesgo para AI en pacientes hematooncológicos y que justifica el uso de profilaxis**

Mal estado general
Neutropenia profunda (RAN <500) y prolongada (>10 días)
LMA con uso de altas dosis de ara-C
Linfocitopenia (CD4+ <200)
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico
Donante no emparentado de TCPH alogénico
Mismatch HLA, no idéntico, parcialmente compatible
Depleción de Linfocitos (con la finalidad de evitar EICH)
EICH grado II-IV y tratamiento con inmunosupresores
Trasplante autólogo si CD32+ <2X10 <sup>6</sup> /kg
Tratamiento con análogos de las purinas
Tratamiento con alemtuzumab (anti-CD52)
Dosis altas de esteroide (>1 mg/kg/día, >3 semanas)
Uso de terapias biológicas anti-FNTα (Infliximab)
Falla del injerto

Tabla 3.- Factores de alto riesgo para AI e indicación para profilaxis en pacientes hematooncológicos.

### Resistencia antifúngica

Recientemente se ha visto una disminución en la susceptibilidad en las cepas aisladas de *Aspergillus*, al menos en Reino Unido y Países bajos se ha visto un aumento en la resistencia a triazoles de 1.7 hasta un 6%, mientras que en Estados Unidos es aproximadamente del 4%. En un estudio reciente multicéntrico realizado en diferentes países entre el año 2009 al 2011 se aislaron 3788 cepas, el 77% perteneciente a *Aspergillus fumigatus*, se observó una tasa de resistencia de 3.2%, esta resistencia a los azoles se ha asociado a mutaciones en el gen CYP15A, que codifica la enzima CYP15A encargada de un paso en la biosíntesis del ergosterol. <sup>2</sup>

### Pronóstico

El panorama de los pacientes con neoplasias hematológicas y en especial aquellos portadores de TCPH, es desfavorable, con una gran posibilidad de llegar a un desenlace fatal, aquí radica la importancia de sospechar esta entidad clínica tomando en cuenta los factores de riesgo que presentan estos pacientes, ya que en la mayoría los síntomas y signos son inespecíficos, en algunas ocasiones los pacientes llegando a ser asintomáticos. <sup>2</sup>



## **Planteamiento del problema**

La aspergilosis invasora es la segunda infección fúngica invasiva más frecuente, siendo la candidiasis invasiva la que ocupa el primer lugar. Se ha visto que la AI ha ido en aumento no solo por la mejoría en los pruebas y métodos diagnósticos, sino también por las nuevas pautas de tratamientos antineoplásicos, el uso de nuevos y más potentes fármacos inmunosupresores, así como el aumento en la cantidad de trasplantes realizados tanto de órganos como TCPH.

La AI es una enfermedad infecciosa con una tasa de mortalidad variable que va desde el 18% hasta alcanzar un 80% según la literatura, siendo los pacientes con TCPH aquellos que tienen más riesgo de fallecer. La información sobre aspergilosis invasora en la población pediátrica es limitada por lo que, en gran medida de las cuestiones epidemiológicas, así como diagnóstico, tratamiento y evolución se complementa con estudios realizados en adultos.

## **Justificación**

La aspergilosis Invasora es una enfermedad micótica oportunista con gran potencial para un desenlace fatal principalmente en pacientes inmunocomprometidos aún en pacientes en los cuales se ha iniciado el tratamiento adecuado, siendo además el diagnóstico, en ocasiones, difícil de realizar, a pesar de nuevos métodos de identificación del agente causal, así como la actualización de criterios para identificar esta enfermedad.

En el HIMFG, atendemos a una gran cantidad de pacientes con diagnósticos oncológicos, en especial de origen hematológico, siendo una población de especial riesgo para presentar una infección fúngica invasiva, y por ende se les confiere un mayor riesgo para presentar en algún momento una infección por diferentes especies de *Aspergillus*. Por este motivo es de interés conocer la incidencia y mortalidad en nuestra institución para esta entidad, además de las variaciones que pudieran presentarse utilizando los criterios EORTC/MSG del 2008 comparados con los más recientes publicados en 2019.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la mortalidad de Aspergilosis invasora en niños con neoplasias hematológicas en nuestra institución?

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad para Aspergilosis invasora en niños con neoplasias hematológicas en nuestra institución?

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

Describir los factores de riesgo asociados a mortalidad de Aspergilosis invasora en pacientes con leucemia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **Objetivos específicos:**

- Reportar la mortalidad de AI en nuestro hospital.
- Reportar la supervivencia a 30 y 90 días posterior a la enfermedad.
- Describir los sitios más frecuentes de infección por AI.
- Describir los datos clínicos y radiológicos de AI.
- Reportar las especies de *Aspergillus*, así como su proporción, asociada a AI.

## **Hipótesis**

La mortalidad de los pacientes con AI será similar a lo reportado en la literatura: mortalidad entre 18-80%.

Los principales factores de riesgo asociados a mortalidad serán:

- Neutropenia profunda (< 100 mm<sup>3</sup>/ml)
- Neutropenia prolongada (>10 días)
- Enfermedad diseminada

## **Métodos**

**Diseño:** Estudio observacional, ambispectivo, transversal y analítico.

**Lugar de estudio:** Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Periodo de estudio:** 01 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2022.

**Muestra:** Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de ambos sexos menores de 18 años
- Pacientes con neoplasia hematológica
- Diagnóstico de AI probada o probable según EORTC/MSG 2008 y 2019

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de otra infección por *Aspergillus* considerada no invasora.
- Pacientes con otro tipo de infección fúngica durante el evento de AI.

### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes con diagnóstico de AI posible según EORTC/MSG
- Expedientes con información incompleta

## Definición operativa de variables

Nombre	Definición teórica	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Periodo transcurrido desde el nacimiento al diagnóstico de AI	Cuantitativa discontinua	Días, mese y años
Sexo	Género	Cualitativa nominal	Nominal dicotómica
Fecha del diagnóstico de AI	Fecha del diagnóstico de AI	Cuantitativa discontinua	Fecha
Diagnóstico de base	Enfermedad subyacente del paciente	Cualitativa nominal	Nominal discreta
Neutropenia	Conteo de neutrófilos totales $\leq 500$ cel/ml	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Esteroides previos	Uso de esteroides 3 semanas previas al diagnóstico de AI	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Quimioterapia previa	Aplicación de fármacos antineoplásicos 2 semanas previas al diagnóstico de AI	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Otro inmunosupresor	Administración de fármacos que reducen o bloquean las reacciones inmunitarias 90 días previos al diagnóstico de AI	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Radioterapia	Aplicación de radiaciones ionizantes como tratamiento neoplásico previa al diagnóstico de AI	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Recaída de leucemia	Recaída de enfermedad hematológica	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Infección por SARS COV-2	Infección aguda por SARS COV-2 con evidencia por PCR	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Fase de tratamiento oncológico	Acorde a la fase de tratamiento quimioterapéutico al diagnóstico de AI	Cualitativa ordinal	Nominal discreta
Sitio de la infección	Órgano o sistema primario infectado por <i>Aspergillus</i>	Cualitativa nominal	Nominal discreta
Tipo de infección	Grado de extensión de la AI	Cualitativa nominal	Nominal dicotómica
Diagnóstico AI EORTC/MSG 2008	Clasificación de diagnóstico con base en los criterios de EORTC/MSG 2008 ver tabla 1	Cualitativa nominal	Nominal discreta
Diagnóstico de AI EORTC/MSG 2019	Clasificación de diagnóstico con base en los criterios de EORTC/MSG 2019 ver tabla 2	Cualitativa nominal	Nominal discreta
Galactomanano EORTC/MSG 2008	Reporte de laboratorio de heteropolisacárido por inmunoensayo según criterios EORTC/MSG 2008 ( $\geq 0.5$ )	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Galactomanano EORTC/MSG 2019	Reporte de laboratorio de heteropolisacárido	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica

	por inmunoensayo según criterios EORTC/MSG 2019 ( $\geq 1$ )		
Valor de galactomanano	Reporte de valor de galactomanano	Cuantitativa continua	Décimos de unidad y unidades
Cultivo	Aislamiento de <i>Aspergillus</i> en cultivo	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Sitio de cultivo	Origen de la muestra de aislamiento de <i>Aspergillus</i>	Cualitativa nominal	Nominal discreta
Especie de <i>Aspergillus</i>	Especie de <i>Aspergillus</i> identificada en cultivo	Cualitativa nominal	Nominal discreta
Tipo de imagen	Método de imagen utilizado para búsqueda de lesiones radiológicas	Cualitativa nominal	Nominal discreta
Patología	Realización de biopsia	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Espécimen de patología	Sitio de origen de la biopsia	Cualitativa nominal	Nominal discreta
Reporte de patología	Descripción de hallazgos de biopsia	Cualitativa nominal	Nominal discreta
Inicio de tratamiento antifúngico	Fecha de inicio de tratamiento antifúngico	Cuantitativa discontinua	Fecha
Tratamiento antifúngico	Uso de monoterapia o terapia combinada	Cuantitativa nominal	Nominal dicotómica
Finalización de tratamiento	Fecha de fin de tratamiento antifúngico	Cuantitativa discontinua	Fecha
Duración de tratamiento	Reporte del periodo comprendido en días en el que se administró el tratamiento antifúngico	Cuantitativa continua	Días
Resolución de la infección	Resolución de la sintomatología y lesiones radiológicas secundarias a AI posterior al tratamiento antifúngico	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Fecha de última consulta	Fecha del último contacto de seguimiento (por resolución de la enfermedad o muerte)	Cuantitativa discontinua	Fecha
Resultado	Evolución final del paciente con diagnóstico de AI	Cualitativa discontinua	Nominal discreta
Muerte por aspergilosis	Reporte de defunción por AI como causa de muerte en acta de defunción	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Fallecimiento por otra causa	Fallecimiento por motivo distinto a AI	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Fecha de la defunción	Fecha de la muerte del paciente con diagnóstico de AI	Cuantitativa discontinua	Fecha
Supervivencia a 30 días	Pacientes que sobrevivieron 30 días posterior al diagnóstico de AI	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica
Supervivencia a 90 días	Pacientes que sobrevivieron 90 días posterior al diagnóstico de AI	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica

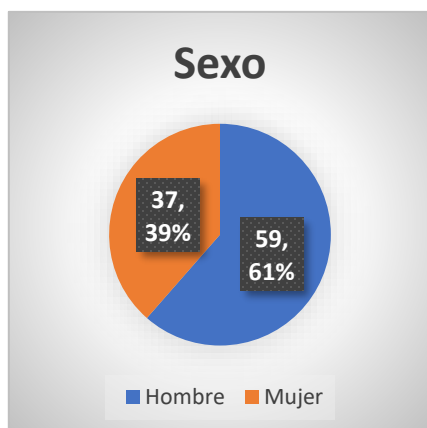


## **Análisis estadístico**

- Estadística descriptiva con medidas de tendencia central.
- Para evaluar la supervivencia a los 30 y 90 días se utilizará el método de Kaplan Meier y regresión de Cox.
- Para la identificación de factores de riesgo se realizarán tablas de contingencia, prueba de  $\chi^2$  de Pearson y prueba exacta de Fisher y cálculo de la razón de Momios (OR) se realizó mediante regresión logística binaria.
- Los datos se recolectarán en el programa Excel y se analizarán a través del paquete estadístico Stata Versión 14.2

## Resultados

Se identificaron 146 registros de pacientes con diagnóstico de AI en el HIMFG durante el periodo de estudio, de los cuáles, se excluyeron 43 expedientes: 17 de ellos porque la información en el expediente se encontraba incompleta, 20 no se encontró el expediente, 15 por no cumplir con la definición de AI probada o probable



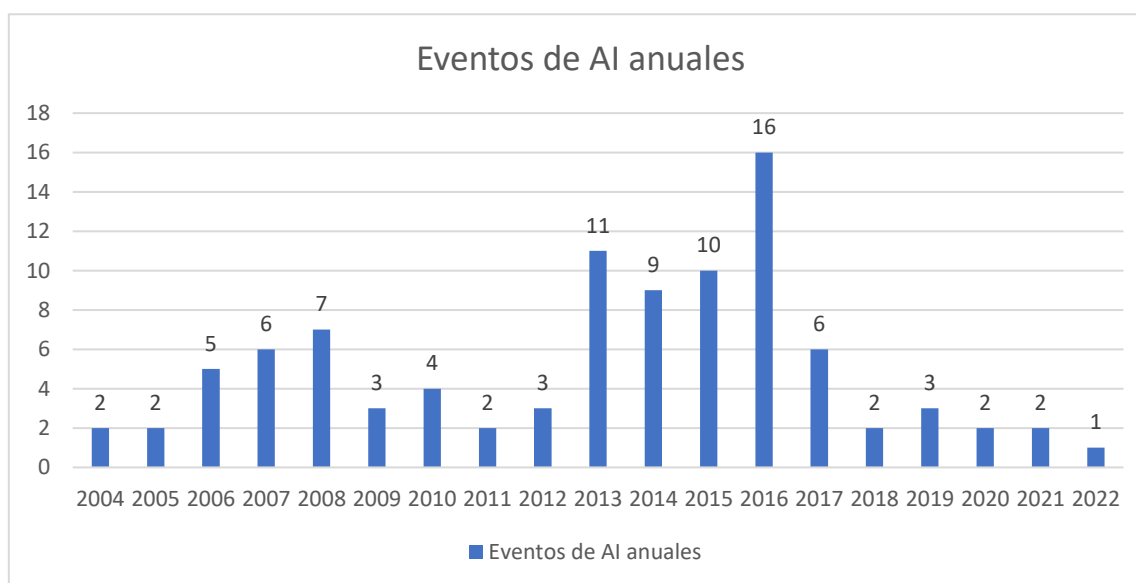
**Gráfica 1.-** Relación de distribución de sexo en pacientes con AI.

por los criterios de EORTC/MSG. Se eliminaron 7 pacientes por presentar otro tipo de infección fúngica durante el evento de AI.

Se analizaron 111 eventos de Aspergilosis invasora de los cuales 96 cumplieron los criterios de AI probada o probable de EORTC/MSG, de los cuales el 61.46% fueron hombres. (Gráfica 1)

En el periodo de 2004 a 2022, se observó que durante los años 2013 a 2016 se concentraron la mayor parte de los casos registrados. En la gráfica 2 se muestra la frecuencia de eventos de AI por

año durante el periodo de estudio.



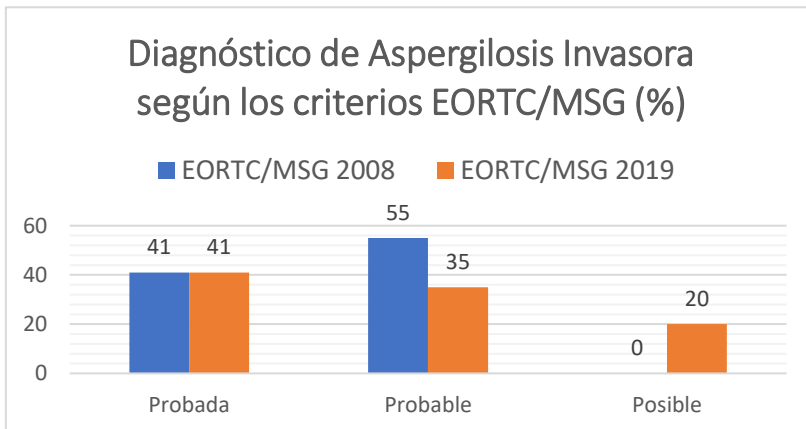
**Gráfica 2.-** Distribución de eventos de AI durante el periodo de estudio

La edad promedio fue de 8 años 10 meses, desviación estándar (DE): 5.18, mínimo (min): 0.82, 9 meses, máximo (máx.): 17.64, 17 años 7 meses.

De la población estudiada el 64.58% padecía LLA, mientras que el resto (35.42%) padecía LMA.

El diagnóstico de Aspergilosis invasora se realizó con base en los criterios de EORTC/MSG 2008 y 2019, encontrando 41 casos de AI probadas y 55 de AI probables según los criterios de 2008, en contraste con los criterios de 2019 se encontraron 41 casos de AI probada, 35 casos de AI probable y 20 casos de AI posible. (Gráfica 3)

Al 82.29% (79) de los pacientes se les realizó la prueba de galactomananos, de los cuales según los criterios EORTC/MSG de 2008 74 fueron positivos (93.67%) y 5 fueron negativos (6.33%), mientras que utilizando los criterios de 2019 se obtuvieron 41 resultados positivos (51.89%).

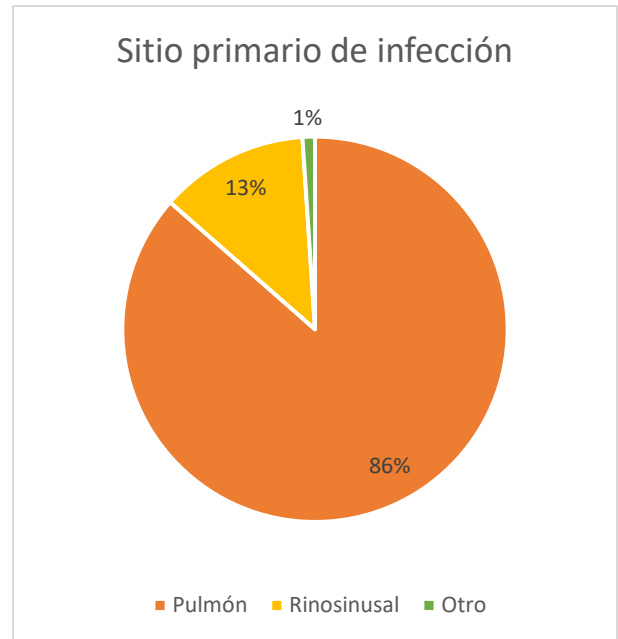


**Grafica 3.-** Diagnóstico de Aspergilosis Invasora con base en criterios EORTC/MSG

La enfermedad localizada fue más frecuente en un 73.96% en comparación con la diseminada (26.04%).

Los sitios de infección más frecuentes se muestran en la gráfica 4, el sitio predominante de infección fue pulmón con un 86.46%, seguido de la localización rinosinusal., Otros sitios de infección fueron:

- Hígado
- Bazo
- Piel
- Riñón
- Corazón
- Pericardio
- Ganglios linfáticos en cuello
- Intestino
- Estomago
- Lengua



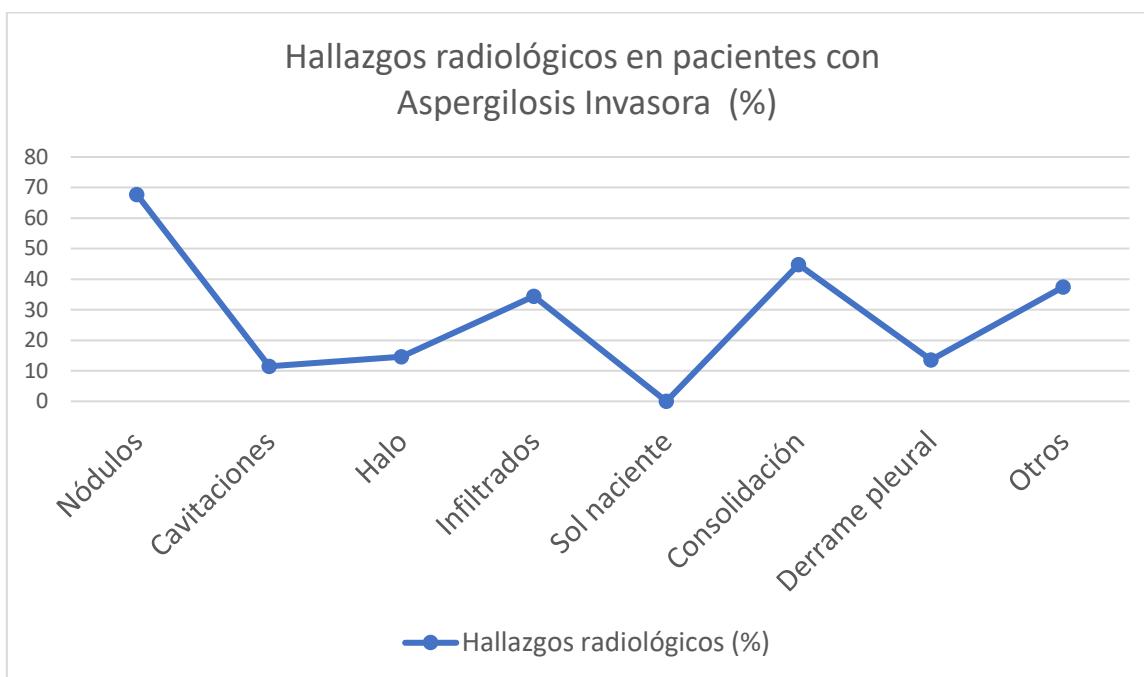
**Gráfica 4.-** Distribución de sitio primario de infección.

Se tuvo un aislamiento de 30 especies de *Aspergillus* en 29 pacientes (30.2% de los pacientes), La especie más frecuente de *Aspergillus* identificada fue *Aspergillus flavus*, representando el 33.3% de los aislamientos. En la tabla 4 se muestran las especies de *Aspergillus* aisladas.

Especies	Porcentaje	Número
<b><i>A. flavus</i></b>	33.3%	10
<b><i>A. fumigatus</i></b>	30%	9
<b><i>A. terreus</i></b>	3.4%	1
<b><i>Aspergillus spp</i></b>	33.3%	10

**Tabla 4.-** Aislamientos identificados en cultivos positivos.

Se realizó Tomografía Axial Computarizada en 88 pacientes (91.67%) y radiografía en un 17.71%, siendo los nódulos el principal hallazgo tomográfico en un 67.71%, seguido de consolidación en 44.79%. infiltrados 34.38%, derrame pleural 13.54%, signo del halo 14.58%, cavitaciones 11.46% y otros hallazgos en 37.5%. Dentro de los otros hallazgos que se reportan destacan alteraciones rinosinuales como pansinusitis, ocupación de senos paranasales, engrosamiento de la mucosa nasal y de senos paranasales; como se muestra en la gráfica 5.



**Grafica 5.-** Frecuencia de hallazgos radiológicos en pacientes con aspergilosis invasora

El tratamiento de los pacientes fue principalmente con monoterapia con Voriconazol en 59.38%, seguido de la terapia combinada con voriconazol en un 39.58%. El segundo antifúngico más utilizado fue anfotericina B en un 55.26% y caspofungina en un 44.74%; solo un 1.04% recibió terapia combinada sin voriconazol. El tiempo promedio de tratamiento fue de 79.63 días, se registraron un periodo de tratamiento máximo de 416 días y mínimo un día.

### **Análisis de factores de riesgo de mortalidad:**

Se analizaron como posibles factores de riesgo para mortalidad por AI: sexo, tipo de leucemia, la presencia de neutropenia, uso de esteroides, quimioterapia reciente, radioterapia, por criterios EORTC/MSG 2008/2019, sitio primario de infección y extensión de la infección.

Como se muestra en la tabla 5, se encontró en el análisis bivariado que tanto la extensión de la enfermedad (p 0.05) como el sexo masculino (p0.01) son factores de riesgo para mortalidad, observamos que el ser de sexo masculino tuvo una mortalidad relacionada a AI del 49.15% (en 29 de los 30 hombres que se estudiaron).

	<b>Vivos con AI</b>	<b>Muertos con AI</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>			
<b>Femenino</b>	28 (75.68%)	9 (24.32%)	
<b>Masculino</b>	30 (50.85%)	29 (49.15%)	0.01
<b>Tipo de leucemia</b>			
<b>LLA</b>	39 (62.9%)	23 (37.1%)	
<b>LMA</b>	19 (55.88%)	15 (44.12%)	0.50
<b>Neutropenia</b>			
<b>No</b>	9 (60%)	6 (40%)	
<b>Si</b>	49 (60.49%)	32 (39.51%)	0.971
<b>Uso de esteroides</b>			
<b>No</b>	32 (64%)	18 (36%)	
<b>Si</b>	26 (56.52%)	20 (39.52)	0.45
<b>Quimioterapia</b>			
<b>No</b>	4 (50%)	4 (50%)	
<b>Si</b>	54 (60.42%)	34 (38.64%)	0.52
<b>Radioterapia</b>			
<b>No</b>	57 (61.96%)	35 (38.04%)	
<b>Si</b>	1 (25%)	3 (75%)	0.13

<b>EORTC 2008</b>				
<b>Probada</b>	23 (56.1%)	18 (43.9%)		
<b>Probable</b>	35 (63.64%)	20 (36.36%)	0.45	
<b>EORTC 2019</b>				
<b>Probada</b>	23 (56.1%)	18 (43.9%)		
<b>Probable</b>	19 (54.29%)	16 (46.71%)		
<b>Posible</b>	16 (80%)	4 (20%)	0.13	
<b>Sitio primario de infección</b>				
<b>Pulmonar</b>	50 (60.24%)	33 (39.76%)		
<b>Rinosinusal</b>	7 (58.33%)	5 (41.67%)		
<b>Otro</b>	1 (100%)	0	0.71	
<b>Extensión de la infección</b>				
<b>Localizada</b>	47 (66.2%)	24 (33.8%)		
<b>Diseminada</b>	11 (44%)	14 (56%)	0.05	

Tabla 5.- Factores de riesgo estudiados para mortalidad por AI.

En el modelo de regresión logística se encontró que el sexo masculino se asoció a mortalidad por AI con un OR de 2.92 (IC 95%:1.16-7.35, p 0.02) y, en los pacientes con enfermedad diseminada se observó una tendencia a fallecer por AI con un OR de 2.39 (IC 95% 0.91-6.25, p 0.07).

#### ***Mortalidad por Aspergilosis invasora***

La mortalidad global de los pacientes fue de 64.58%; la mortalidad asociada AI fue de 39.58%.

La supervivencia a los 30 días del diagnóstico es de 68.75% (66 pacientes) y a los 90 días es del 52.08% (50 pacientes).

## Discusión

La Aspergilosis Invasora es una enfermedad que cada vez cobra mayor relevancia en pacientes oncológicos, sobre todo en aquellos que cuentan como diagnóstico de base neoplasias hematológicas como es el caso de la población en la que se enfoca este estudio.

En el presente estudio de 111 casos de AI, quisimos describir las principales características de la enfermedad, así como comparar los cambios en las definiciones de AI con base en los más recientes criterios del EORTC/MSG 2019.

Los principales sitios de infección primaria fue pulmón en un 86.4%, siendo mayor la presentación en este sitio en los pacientes del HIMFG comparado con un estudio realizado por Patterson et al. en el año 2000 mostrando hasta un 56% de presentación la enfermedad como sitio primario de infección, y rinosinusal con un 12.5%, la enfermedad localizada se presentó en un 73.6% mientras que la diseminada en un 26%, siendo mayor un 10% en comparación con los resultados obtenidos por Patterson en dicho estudio.<sup>10</sup>

Para el diagnóstico utilizamos de manera comparativa los criterios de EORTC/MSG de 2008 contra los publicados en 2019. Respecto al IGM según los criterios del 2008 cuyo punto de corte es 0.5 IDO, encontramos positiva la prueba en el 93.7% de los pacientes en el estudio, mientras que con los criterios de 2019 donde se aumentó el punto de corte de IGM séricos a 1 IDO el porcentaje de pruebas positivas disminuyeron hasta un 51.9%, debido a esta disminución en las pruebas positivas de galactomananos se observó una disminución en los casos de AI probable según los criterios de 2019 de 55 a 35 casos, convirtiendo a estos 20 eventos en AI posibles.<sup>4, 5, 9</sup>

Llama la atención que la especie *Aspergillus* más aislada en cultivos en el HIMFG durante el periodo de estudio fue *Aspergillus flavus* en un 33.3%, seguido de *Aspergillus fumigatus* en 30%, en contraste con lo descrito en la mayoría de la literatura donde el más frecuentemente aislado es *Aspergillus fumigatus*, como lo descrito por Patterson y colaboradores donde reportan hasta un 66% de aislamientos de *Aspergillus fumigatus*, seguido de *Aspergillus flavus* con 14%.<sup>1, 3</sup>



El principal estudio de imagen que se realizó para el diagnóstico fue la TAC dónde al igual que lo reportado en la literatura los principales hallazgos que se observaron en dicho estudio son nódulos hasta en un 67.7%, seguido de consolidación, infiltrados, derrame pleural, signo del halo, cavitaciones y otros hallazgos entre los cuales se destacan principalmente alteraciones rinosinuales.<sup>1, 14</sup>

El manejo antifúngico en estos pacientes fue en gran medida con monoterapia con voriconazol en 59.3%, en contraste con lo descrito con la literatura encontramos que los pacientes en terapia combinada recibieron en mayor medida una combinación de voriconazol con Anfotericina B un 10.52% más en comparación con la combinación de Voriconazol con caspofungina. El tiempo promedio de tratamiento fue de 11.3 semanas aproximadamente.<sup>1, 14</sup>

Al realizar el análisis de factores de riesgo para mortalidad por AI, llama la atención que a diferencia de lo descrito en la literatura, en los pacientes con leucemia del HIMFG el presentar neutropenia no representó un factor de riesgo asociado a mortalidad, otros factores como el uso de esteroides, quimioterapia previa recaída de la leucemia y radioterapia, tampoco representaron factores de riesgo asociado a mortalidad. Sin embargo, el sexo masculino si tuvo significancia estadística, siendo 2.92 veces más probable el riesgo de fallecer, también se observó que los pacientes con enfermedad diseminada tenían tendencia a fallecer.

Respecto a la mortalidad observada en nuestra población tanto la mortalidad global (64.58%), como la mortalidad relacionada a AI (39.58%), observamos que la mortalidad fue similar a lo reportado en la literatura, de aproximadamente un 40%. Autores como Pagano et al, reportaron una tasa de mortalidad que oscila entre 27-48% a lo largo del tiempo, así como la variabilidad en esta tasa dependiendo del sitio de infección siendo mayor en enfermedad diseminada y en sitios como SNC (88%), que no se presentó en nuestra población estudiada.<sup>6, 7, 13</sup>

Al realizar la distribución de casos por año durante el periodo de estudio se observó un mayor número de diagnósticos de AI durante los años de 2013 a 2016, con una posterior disminución de los mismos.

## Conclusiones

En la población pediátrica con leucemia del HIMFG la mortalidad por Aspergilosis Invasora fue de 39.58%, similar a lo reportado a la literatura.

La extensión de la enfermedad más frecuente fue la localizada con un 73.9%, mientras que el sitio de infección primario más frecuente fue pulmón en un 86.4%.

El principal agente etiológico aislado en cultivos fue *Aspergillus flavus* en 33.3% de los cultivos.

El factor de riesgo asociado a mortalidad por AI en esta población fue pertenecer al sexo masculino representando 2.92 veces mayor probabilidad de morir (IC 95% 1.16-7.35,  $p=0.02$ ), mientras que en los pacientes con enfermedad diseminada se observó una tendencia a presentar mayor probabilidad de muerte. (OR 2.39 (IC 95% 0.91-6.25,  $p 0.07$ ).

La supervivencia a los 30 días fue del 68.75% mientras que la supervivencia a los 90 días fue del 52.08%.

## **Limitaciones del estudio**

Disponibilidad e integridad del expediente clínico de los pacientes a revisar.

## **Cronograma de actividades**

<b>Actividad</b>	<b>Periodo de tiempo</b>
<b>Redacción de protocolo de investigación</b>	<b>Agosto 2021 – abril 2022</b>
<b>Recopilación de datos</b>	<b>abril 2022 - diciembre 2022</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>Enero 2023 – marzo 2023</b>
<b>Obtención de resultados y conclusiones</b>	<b>Marzo 2023 – mayo 2023</b>

## Referencias bibliográficas

- 1.- Cherry, J., Harrison, G., Kaplan, S., Steinbach, W., Hoetz, P.. (2019). Aspergillosis. En Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases(pp 2006-2020). Estados Unidos: Elsevier.
- 2.- Cadena, J., Thompson, G., Patterson, T., Invasive Aspergillosis: Current Strategies for Diagnosis and Management, Infectious Disease Clinics of North America, Volume 30, Issue 1, 2016, Pages 125-142
- 3.- Thompson, G., Patterson, T.. (2021). Género *Aspergillus*. En Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica(pp 30103-3116). Estados Unidos: Elsevier.
- 4.- Donnelly, J., Chen, S., Kauffman, C., Steinbach, W., Baddley, J.. (2019). Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, 1, pp 1-10.
- 5.- De Pauw, B., Walsh, T., Donnelly, J.. (2008). 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. *Clinical Infectious Diseases*, 48, pp 1813-1821.
- 6.- Pana, Z., Roilides, E., Warris A., Groll, A., Zautis, T.. (2017). Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *The Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6, pp S3-S11.

- 7.- Otto, W., Green, A.. (2019). Fungal infections in children with hematologic malignancies and stem cells transplants recipients. *British Journal of Hematology*, 189, 2020.
- 8.- Leeflang MMG, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJPM, Hooft L, Bijlmer HA, Reitsma JB, Zhang M, Bossuyt PMM, Vandenbroucke-Grauls CM. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12.
- 9.- Groll, A., Pana, D., Lanternier, F.. (2021). 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *The Lancet*, 22, pp 1-16.
- 10.- Patterson, T., Kirkpatrick, W., White, M.. (2000). Invasive Aspergillosis, disease spectrum, treatment practices, and outcomes.. *Medicine*, 79, pp 250-260.
- 11.- Ben-Ami, R., Lewis, R., Kontoyiannis, D.. (2009). Invasive mould infections in the setting of hematopoietic cell transplantation: current trends and new challenges. *Curr Opin Infect Dis*, 4, pp 376-384.
- 12.- King, J., Pana, D., Lehrnbecher, T., Steinbach, W., Warris, a.. (2017). Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 6, pp S12-S21.
- 13.- Pemán, J., Salavert, M.. (2012). Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 30, pp 90-98.
- 14.- Warris, A., Lehrnbecher, T., Roilides, E., Castagnola, E., Brüggemann, R.J.M., Groll, A.H.. (2019). ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of

invasive aspergillosis in neonates and children. *Clinical Microbiology and Infection*, 25, pp 1096-1113.

15.- Apostolopoulou, A., Esquer, Z., Vijayvargiya, P., Hope, A., Farmakiotis, D.. (2020). Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of the Literature. *Diagnostics*, 10, pp 807-819.