

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO “FEDERICO GOMEZ”

**“CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE
PACIENTES CON ASPERGILOSIS INVASIVA EN
LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO”**

TRABAJO DE INVESTIGACION

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO**

o

PRESENTA

DR. JAVIER HUMBERTO VARELA ORTIZ

TUTOR

DR. VICTOR OLIVAR LOPEZ

MEXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO “FEDERICO GOMEZ”

“CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON ASPERGILOSIS INVASIVA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO”

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO PEDIÁTRICO
EN ESTADO CRÍTICO**

°

PRESENTA

DR. JAVIER HUMBERTO VARELA ORTIZ

TUTOR

DR. VICTOR OLIVAR LOPEZ

MEXICO, D.F.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos por el cariño recibido y el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A mis tíos Armando Varela e Ivone Castro por el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A mis amigos que en las buenas y en las malas siempre han estado a mi lado.

A mis compañeros y amigos Oswaldo, Alejandro, Israel y Eyfi con quienes emprendí este viaje y ahora con gusto vemos culminar.

Al Dr. Víctor Olivar López por su valiosa participación en mi formación académica y el apoyo recibido en la realización de este trabajo.

A todos los maestros que han participado en mi formación académica en especial al Dr. Héctor Carrillo, Dr. Adrián Chávez, Dra. Lourdes Marroquín, Dr. Alberto Jarillo, Dr. Alaín Olvera, Dra. Maribel Hernández.

INDICE

• MARCO TEÓRICO.....	5
• ANTECEDENTES.....	13
• JUSTIFICACION.....	14
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
• OBJETIVO GENERAL.....	14
• HIPOTESIS.....	14
• MATERIAL Y METODOS.....	14
• DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	21
• DISEÑO ESTADÍSTICO.....	21
• CRONOGRAMA.....	21
• HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	22
• RESULTADOS.....	24
• DISCUSION.....	33
• CONCLUSIONES.....	35
• ANEXO 1.....	36
• BIBLIOGRAFIA.....	37

MARCO TEORICO

La incidencia de aspergilosis invasiva (AI) y su carga económica han incrementado significativamente en las últimas décadas, aunada al incremento en el número de pacientes inmunocomprometidos. (1, 2, 3, 4, 9). En uno de los centros de trasplante de células hematopoyéticas más grande de los Estados Unidos la incidencia de AI incremento de 7.9 % en 1992 a 16.9 % en 1998. (5). Los datos del centro para el control y prevención de enfermedades revelan que la tasa de mortalidad de la candidiasis invasiva ha disminuido en un 50 %, pero la mortalidad asociada con AI ha incrementado en 357 % desde 1980. La mortalidad de la AI sin tratamiento es cercana al 100 % en algunos grupos de pacientes y la tasa de supervivencia en pacientes tratados con anfotericina B es de aproximadamente 34 %. (1).

Aspergillus es un hongo filamentoso, cosmopolita, de naturaleza ubicua. El trabajo de construcción y demolición de edificios conducen a un incremento de *Aspergillus sp* en el aire. Varias epidemias de AI han ocurrido en hospitales durante periodos de construcción. Especies de *Aspergillus* son también encontradas en altas cantidades en la pimienta y especias, así como también en la marihuana. Recientemente también se ha descrito al agua como una fuente adicional de *Aspergillus sp*. Las especies de *Aspergillus* son comúnmente aisladas en forma saprofita del tracto respiratorio superior (9, 10, 16, 25).

Más de 180 especies dentro del género *Aspergillus* han sido descritas hasta la fecha y cerca de 20 han sido reportadas como agentes causales de infecciones oportunistas en humanos; de las cuales, *Aspergillus Fumigatus* es la especie más frecuentemente aislada, seguido por *Aspergillus Flavus*, *Aspergillus Níger*, *Aspergillus Nidulans* y *Aspergillus Terreus*. *A. Fumigatus* es termo tolerante y crece bien a temperaturas tan altas como 50 grados (9,14).

Estos organismos son ascomicetos dentro de la subdivisión *Deuteromycotina*, porque la mayoría no tienen reproducción sexual. El estado ambiental, saprofita del organismo es aquel que la mayoría de la gente reconoce como moho; la formación de hifas con la reproducción asexual de conidias crea el color y la consistencia esponjosa de cada especie de *Aspergillus*. Las conidias representan el mecanismo mediante el cual estos organismos se diseminan en el ambiente y después de la inhalación causan infección pulmonar. El crecimiento de las formas filamentosas angioinvasivas resultan en inflamación pulmonar local, destrucción, y potencialmente diseminación hematogena (9).

Aunque la forma infectante del organismo son las conidias, usualmente adquiridas a través de la vía respiratoria, el desarrollo de las hifas es el que resulta en enfermedad dentro de los tejidos y diseminación extrapulmonar. El periodo de incubación de la infección invasiva es altamente variable, y va desde 2 días hasta 3 meses. Las manifestaciones clínicas de la aspergilosis son tanto el resultado del grado con el cual los organismos invaden y destruyen los tejidos, como de la respuesta inmune del huésped. Las conidias encuentran múltiples líneas de defensa a su paso por el tracto respiratorio. Las barreras físicas y el moco bronquial probablemente son más eficaces en contra de especies con conidias grandes, y menos efectivas en contra de *Aspergillus Fumigatus*, el más común como causa de enfermedad, porque este organismo tiene conidias muy pequeñas, con diámetros aproximadamente de 2 a 3 micrómetros. La

primera línea de defensa celular en contra de las conidias son los macrófagos, los cuales ingieren a las conidias, matan a las células germinales y secretan citoquinas para coordinar la defensa celular secundaria. La eficiencia puede ser incrementada mediante opsonización con el complemento o colectinas. Las conidias y las hifas que escapan a los macrófagos son destruidas primariamente por neutrofilos y monocitos. Se ha demostrado que los linfocitos T juegan un rol especialmente en resolver las formas más crónicas de infección. Las células T pueden mediar la función de los macrófagos. (9)

Múltiples líneas de defensa trabajan coordinadamente en contra de los diferentes estados celulares del organismo para disminuir la carga microbiana y prevenir la infección invasiva. Otras manifestaciones clínicas se presentan debido a una respuesta inflamatoria aberrante, o a una resolución incompleta de las respuestas apropiadas. Al final del espectro, el síndrome puro inflamatorio de la aspergilosis bronco pulmonar alérgica se caracteriza por una respuesta exagerada del tipo th2 de células T- CD4 a antígenos de *Aspergillus*. Del otro lado del espectro está la aspergilosis invasiva, en la cual las hifas invaden los tejidos. Aún en este contexto, existe evidencia adicional de que la inflamación exagerada o no regulada puede caracterizar las manifestaciones clínicas y mucho de la patología de la aspergilosis invasiva. El curso histológico de la enfermedad, descrito en modelos animales, se caracteriza por el desarrollo rápido de un infiltrado de neutrófilos, seguido por infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por células mononucleares. Este último componente, el cual puede ser importante en coordinar la resolución de la inflamación esta retrasado en animales a los que se les administró corticosteroides. Estudios realizados en conejos demostraron que los animales neutropenicos desarrollan infección diseminada a tejidos extrapulmonares e histopatologicamente los cortes pulmonares muestran abundantes elementos micóticos y necrosis hemorrágica. En animales en riesgo de aspergilosis después de la administración de ciclosporina A y corticosteroides murieron en tiempos similares, y la histopatología pulmonar se caracteriza principalmente por inflamación mononuclear. Estos estudios enfatizan que las manifestaciones clínicas de la enfermedad causada por especies de *Aspergillus* puede ser atribuida tanto a invasión del tejido por el microorganismo, como a la respuesta fisiológica del huésped (9).

Varios factores potencialmente virulentos han sido identificados en *Aspergillus Fumigatus*, los cuales incluyen proteasas, fosfolipasas, hemolisina, gliotoxina, y muchas otras enzimas y toxinas. La gliotoxina ha sido la más estudiada y se ha demostrado que esta inhibe la fagocitosis por los macrófagos, promueve la apoptosis por los mismos y bloquea la activación de células B y T. El rol exacto de estos factores aún no esta claro y todavía tiene que ser confirmado en modelos animales (16).

Otras especies de *Aspergillus* causan enfermedad, y datos recientes sugieren que el rol de estos organismos como patógenos puede estar incrementando. Diferencias tanto en los patrones de enfermedad como en la susceptibilidad a antifúngicos han sido recientemente descritas. *Aspergillus Flavus* ha sido implicado como causa de un número desproporcionado de infecciones limitadas a senos paranasales. *Aspergillus Terreus* es una causa poco común de enfermedad invasiva, es resistente a anfotericina B y la infección a sido asociada con una mortalidad muy alta. *Aspergillus Nidulans* es común en personas con enfermedad crónica granulomatosa; pero, no es común en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Finalmente, se ha encontrado que algunos de estos organismos se pueden adquirir a través de diferentes fuentes

ambientales (o nosocomiales). Al respecto *Aspergillus Niger* frecuentemente se aísla colonizando el tracto gastrointestinal, fue recuperado en grandes cantidades en los sistemas de distribución de agua en los alrededores de un hospital, lo cual puede servir como una fuente potencial de infección. Otros investigadores observaron que *Aspergillus Terreus* puede ser adquirido a través de la exposición nosocomial a plantas. (9)

Las enfermedades causadas por especies de *Aspergillus* son numerosas y varían desde manifestaciones alérgicas, enfermedad destructiva local hasta infección fatal que se disemina desde los pulmones a órganos dístales en personas severamente inmunocomprometidas (9,14).

Se presentan en forma de aspergilosis alérgica con cuadros de asma, neumonía eosinofílica o impactación mucóide, sobre todo en pacientes atópicos o con fibrosis quística subyacente, o bien se presentan como sinusitis alérgica (9,10, 13, 27).

Aspergillus puede llegar a colonizar cavidades, quistes o bronquios ectásicos preexistentes, siendo llamado aspergiloma, a diferencia de la aspergilosis pulmonar que nombra a la invasión pulmonar por el hongo sin cavidad albergante. Algunos pacientes con aspergiloma se encuentran asintomáticos, pero la mayoría presenta tos productiva persistente, signos de atrapamiento de aire, pérdida de peso o hipocratismo digital (10, 13, 27).

En el caso de aspergilosis pulmonar invasiva, tiene varias formas de presentación según los diferentes grupos de pacientes. Los pacientes más inmunocomprometidos (ej. receptores de trasplante de médula ósea) tienen al inicio pocos síntomas y el ritmo progresivo es rápido. Sin embargo, en los pacientes menos inmunocomprometidos la presentación es más sintomática e indolente, progresión lenta (aspergilosis pulmonar invasiva crónica). Generalmente los pacientes neutropénicos presentan neumotórax como complicación (10,13, 27).

Otra de las formas de presentación es la sinusitis invasiva, que puede ser aguda o crónica. Los síntomas son inespecíficos y compatibles con infecciones bacterianas. Manifestaciones de tos, fiebre, epistaxis y cefalea son las más frecuentes y son menos habituales la odinofagia, el dolor sinusal y la secreción nasal; están afectadas las fosas nasales anteriores pero muy frecuentemente se extiende en forma rápida hasta el paladar, órbita o encéfalo. Además de provocar sinusitis aguda, también se ha observado sinusitis crónica con congestión nasal, pérdida del olfato, cefalea e importante secreción nasal que evoluciona con dolor ocular, proptosis, ceguera y accidente cerebrovascular, sobre todo cuando se afecta el seno esfenoidal (9, 10, 27).

En la enfermedad diseminada se desarrolla aspergilosis cerebral en 20% de los casos, constituyendo la forma más grave de infección por *Aspergillus* y la de peor pronóstico, ya que generalmente no hay respuesta clínica. El meningismo es raro y en alto porcentaje la primera manifestación son crisis convulsivas *premortem*; esto teniendo en cuenta el contexto del huésped en el que se presenta inmunocompromiso (9, 10, 27).

Otros sitios de afectación son la cutánea en forma similar al *Hypoderma gangrenoso* observado en pacientes neutropénicos en sitios de inserción de catéteres, o afectación de las heridas postoperatorias.

En aspergilosis diseminada puede quedar afectado cualquier órgano o sistema (9, 10, 27).

Clasificación de las formas clínicas de presentación (10).

A. Alérgica

Broncopulmonar y sinusal

B. De colonización/saprofítica

Senos paranasales/ Traqueobronquial/ Pulmonar

C. Invasiva

a) Por vía aérea

Pulmonar invasiva aguda

Crónica necrótica

Traqueobronquial

b) Por vía no aérea

Ocular

Posquirúrgica

Postraumatismo

D. Diseminada metastásica

Los pacientes en mayor riesgo para presentar AI, son los que se encuentran más severamente inmunosuprimidos: receptores de transplante de médula ósea alogénico ó transplante de órganos sólidos, pacientes con neutropenia severa subsiguiente al tratamiento con quimioterapia, y pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor prolongado, especialmente con corticosteroides, SIDA, enfermedad granulomatosa crónica, trastornos inmunológicos primarios. El principal factor de riesgo asociado con AI varía de acuerdo con la enfermedad subyacente; los más comunes son neutropenia (< 100 neutrófilos por > 10 días), enfermedad injerto contra huésped y el tratamiento con esteroides (1, 4, 14, 18, 19).

Actualmente existen nuevos grupos de pacientes en riesgo para infección invasiva: pacientes tratados con fludarabina o alemtuzumab para enfermedad linfoproliferativa, con tratamiento inmunosupresor para enfermedades reumatológicas, o con infliximab para artritis reumatoide o enfermedad de Crohn. La inmunosupresión es considerada usualmente como mandataria para el desarrollo de AI; sin embargo, ha habido algunos reportes escasos de AI en pacientes inmunocompetentes (1).

El diagnóstico AI se basa en datos clínicos, radiológicos y microbiológicos. Desafortunadamente esta información es obtenida usualmente tarde en el curso de la enfermedad. El tratamiento debe ser iniciado tan pronto como el diagnóstico se sospeche. Ante este panorama, la certeza del diagnóstico puede ser variable y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Invasive Fungal Infections Cooperative Group) y el Mycoses Study Group de la NIAID (The National Institute of allergy and Infectious Diseases) han propuesto criterios para definir y estandarizar la infección fúngica en probada, probable, y posible. (11) Véase tabla 1 y 2.

TABLA 1. Definición de infección fúngica invasiva en pacientes con cáncer y transplantados de médula ósea

Categoría, tipo de infección	Descripción
<p>INFECCIÓN INVASIVA PROBADA</p> <p>Infección de tejidos profundos</p> <p>Mohos</p> <p>Levaduras</p> <p>Fungemia</p> <p>Mohos</p> <p>Levaduras</p> <p>Infección fúngica endémica</p> <p>Sistémica o localizada en pulmón</p> <p>Diseminada</p> <p>INFECCION INVASIVA PROBABLE</p> <p>INFECCION INVASIVA POSIBLE</p>	<p>Examen histopatológico o citopatológico que muestra hifas tomadas por aspiración o biopsia con evidencia de daño tisular asociado (por microscopía o imagen inequívoca); o cultivo positivo de una muestra obtenida de un sitio normalmente estéril y clínica o radiológicamente anormal, coincidente con una infección excluyendo orina y membranas mucosas.</p> <p>Examen histopatológico o citopatológico que muestra levaduras (especies de <i>Candida</i> puede también mostrar pseudohifas o hifas verdaderas) tomadas por aspiración o biopsia, excluyendo membranas mucosas; o cultivo positivo de una muestra obtenida de un sitio normalmente estéril y clínica ó radiológicamente anormal coincidente con la infección, excluyendo orina, membranas mucosas y sinusales; o microscopía (Indian Ink, tinte de mucicarmine) o positividad antigénica para especies de <i>Cryptococcus</i> en LCR.</p> <p>Hemocultivo positivo para hongos, excluyendo <i>Aspergillus sp.</i> y <i>Penicillium sp.</i> Otros como <i>Penicillium marneffeii</i>, acompañado por signos clínicos temporales y síntomas compatibles con organismo relevante.</p> <p>Hemocultivo positivo para <i>Candida sp.</i> y otras levaduras en pacientes con signos clínicos temporales y síntomas compatibles con organismo relevante.</p> <p>Debe ser probada por cultivo del sitio afectado, en huésped con síntomas atribuibles a infección fúngica, si el cultivo es inasequible o negativo, la histopatología o la demostración microscópica directa de formas morfológicas apropiadas es considerada para hongos dismórficos (<i>Blastomyces</i>, <i>Coccidioides</i>, y <i>Paracoccidioides sp.</i>) con apariencia realmente distintiva; <i>Histoplasma capsulatum</i> puede parecerse a <i>Candida glabrata</i>.</p> <p>Puede ser establecida por hemocultivo positivo o resultado positivo para antígeno sérico o urinario por medio de RIA.</p> <p>Al menos un criterio del huésped; y un criterio microbiológico; y un criterio clínico mayor a dos menores de un sitio anormal con infección.</p> <p>Al menos un factor del huésped; y un criterio microbiológico o un criterio clínico mayor o dos menores de un sitio anormal con infección.</p>

TABLA 2 Factores del huésped, microbiológicos y criterios clínicos para infecciones invasivas en pacientes con trasplante de médula ósea.

Tipo de criterio	Criterio
FACTORES DEL HUÉSPED	<p>Neutropenia (<500 neutrofilos/mm³ por >10 días).</p> <p>Persistencia de fiebre por >96 hrs. refractaria a un tratamiento antibacteriano de amplio espectro en pacientes con alto riesgo. Temperatura corporal >38° o <36° y algunos de los factores predisponentes siguientes: neutropenia prolongada (>10 días) en 60 días previos, uso reciente o actual de agentes inmunosupresivos en los 30 días previos, infección fúngica probada o probable durante episodios previos de neutropenia o coexistencia de SIDA sintomático.</p> <p>Signos o síntomas de enfermedad injerto vs. Huésped, particularmente severa (>2) o enfermedad extensiva crónica.</p> <p>Uso prolongado de corticosteroides (> 3 semanas) en los 60 días previos.</p>
CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS	<p>Resultado de cultivo positivo para moho (incluyendo <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i> o <i>Scedosporium sp.</i> o <i>Zygomycetes</i>) o <i>Cryptococcus neoformans</i> o un patógeno fúngico endémico obtenido de esputo o lavado bronco alveolar.</p> <p>Cultivo positivo o descubrimiento en evaluación directa citológica para moho de aspirado de senos paranasales.</p> <p>Cultivo positivo o descubrimiento tras evaluación directa citológica para moho o <i>Cryptococcus sp.</i> de esputo o lavado broncoalveolar.</p> <p>Resultado positivo para antígeno <i>Aspergillus</i> en lavado bronco alveolar, LCR o > 2 muestras de sangre.</p> <p>Resultado positivo para antígeno criptocócico en muestra de sangre.</p> <p>Hallazgo positivo citológico o microscópico directo para elementos fúngicos de un fluido de sitio estéril (Ej. <i>Cryptococcus sp.</i> en LCR).</p> <p>Hallazgo positivo de antígeno para <i>Histoplasma capsulatum</i> en orina, sangre o LCR.</p> <p>Dos resultados positivos de cultivo de orina para levaduras en ausencia de catéter urinario.</p> <p>Candida en orina en ausencia de catéter urinario.</p> <p>Resultado de cultivo positivo para <i>Candida sp.</i> en sangre.</p>
CRITERIOS CLINICOS	
Infecciones del tracto respiratorio inferior	
Mayor	Cualquiera de los siguientes infiltrados en TAC; signo del halo, signo de aire creciente o cavidad sin área de consolidación.
Menor	Síntomas de tracto respiratorio inferior (tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea); hallazgo de frote pleural; infiltrado no parecido al criterio mayor; derrame pleural.
Infección sinusal	
Mayor	Evidencia radiológica sugerente (Ej. Erosión sinusal o extensión de la infección en áreas adyacentes óseas, destrucción extensa de base de cráneo).
Menor	Síntomas respiratorios superiores (Ej. Descarga nasal, estornudo); ulceración nasal, congestión de mucosa o epistaxis; edema periorbitario, sensibilidad maxilar, lesiones necróticas negruzcas o perforación del paladar.
Infección del SNC	
Mayor	Evidencia radiológica sugerente de infección del SNC (Ej. Mastoiditis u otro foco parameningeo, empiema extradural, signos de lesión intraparenquimatosa cerebral o medular).
Menor	Signos y síntomas neurológicos focales (incluyendo convulsiones focales, hemiparesias y parálisis de nervios craneales); cambios mentales; signos de meningitis, anomalías en el LCR, bioquímica y cuenta celular (negativo para cultivo para otro patógeno y células neoplásicas).
Infección fúngica diseminada	Lesión en piel nodular o papular sin otra explicación, hallazgo intraocular, sugerente de coriorretinitis por hongo o endoftalmitis
Candidiasis diseminada	
Crónica	Pequeños abscesos periféricos en hígado o bazo demostrados por TAC, RMN o ecografía, con niveles elevados de fosfatas alcalina
Candidemia	Criterio clínico no requerido para probable candidemia, definición no posible para candidemia.

A pesar de que el desarrollo de estos criterios fue para pacientes con cáncer, estos pueden ser utilizados en la mayoría de los grupos de pacientes con inmunocompromiso, con la notable excepción de los receptores de trasplante de pulmón y pacientes con enfermedad pulmonar de base (16).

La evaluación radiológica es el punto de referencia más importante para el diagnóstico de AI. La radiografía de tórax provee poca información en estados tempranos de la enfermedad. Los hallazgos usuales incluyen imágenes nodulares únicas o múltiples, infiltrados no nodulares o consolidación. Los derrames pleurales son comunes. En estados tardíos la radiografía de tórax puede mostrar excavación de un área de consolidación o un nódulo. La tomografía de tórax es el examen radiológico más útil en Aspergilosis pulmonar invasiva (API). En esta los hallazgos incluyen: 1) lesiones no circunscritas tales como opacidades peribronquiales o atelectasias; 2) lesiones no nodulares circunscritas tales como consolidación o infartos no nodulares; 3) lesiones nodulares que son los hallazgos típicos de esta afección. Los nódulos pueden ser modificados por dos signos considerados como típicos de API, el signo del halo y el signo de aire creciente (15, 16, 20).

En series en adultos de Aspergilosis pulmonar, 50 % de los casos demostraron cavitación y 40 % formación de aire creciente. En una revisión de 10 años de 27 pacientes pediátricos, hubo cavitación central de pequeños nódulos en 25 % de los niños sin evidencia de formación de aire creciente con algún área de consolidación. En otro reporte pediátrico hubo 22 % de cavitación (6/27) en la radiografía de tórax y en otro hubo un 43 % (6/14) de tasa de cavitación en TAC (1, 22, 31, 32).

Ante la sospecha clínica de la enfermedad, la confirmación posterior se realiza a través del “estándar de oro”: microbiología y anatomopatología. El examen directo con KOH, calcoflúor o Gram permite un diagnóstico presuntivo rápido. En el Gram adoptan la coloración positiva y no son identificables, sobre todo si el inóculo es pequeño. El examen de tejidos obtenidos por biopsia teñidos con PAS o plata-metamina permite visualizar filamentos (hifas) septados con ramificaciones en ángulo agudo. El cultivo es un método sensible para detectar infección, pero no es específico ya que no es posible diferenciar infección de colonización. Esto teniendo en cuenta que *Aspergillus* forma parte de la microbiota normal saprofita orofaríngea, de fosas nasales, tegumentos y del tubo gastrointestinal, de tal forma que aislarlo de esputo de un lavado bronco-alveolar puede significar una contaminación. Teniendo presente lo anterior y dada la urgencia en realizar la diferencia para dar inicio a la terapia correspondiente, Perfect y col. observaron que, en los huéspedes con alto riesgo, un cultivo positivo se relaciona con aspergilosis invasiva entre un 50% y 64%, mientras que los de riesgo intermedio muestran una posibilidad entre el 8% y el 28%. (10, 21)

Una aspergilemia es verdaderamente excepcional, representando entre 0.5 y 2% de las fungemias. Son más frecuentes si existe endocarditis por *Aspergillus sp*, estimándose que el 10% de éstas son significativas, debiéndose el 90% restante a contaminaciones.

En pacientes con cáncer hematológico la aspergilemia es tardía y prácticamente imposible de intervenir (10,12).

La detección de anticuerpos es útil en el aspergiloma y en la aspergilosis alérgica, pero su utilidad es deficiente en la forma invasora. La detección de antígenos es de mayor utilidad en la forma invasora de aspergilosis. De los más de 100 antígenos que presenta, *Aspergillus fumigatus* (agente más frecuentemente involucrado), solamente 2 son los más empleados para el diagnóstico: el galactomanano y el (1-3)-B-D-glucano (10, 19, 21).

El diagnóstico de AI con la prueba de galactomanano, es controversial ya que estudios han demostrado diferencias repetidas entre los valores en pacientes pediátricos y adultos. Este examen en niños presenta muchos resultados falsos positivos, pero también presenta resultados falsos negativos en algunos grupos específicos de paciente como aquellos con enfermedad crónica granulomatosa (1, 19, 21).

No existen actualmente técnicas comercializadas para detectar ADN de *Aspergillus* a través de reacción en cadena de polimerasa (PCR), razón por la cual no se ha implementado de forma rutinaria. Así entonces todos los estudios que se han realizado son con técnicas desarrolladas en cada laboratorio, incursionando en la variabilidad y dificultad en la interpretación de los resultados. La muestra tomada debe ser definida entre infección y colonización, ya que el 25% de individuos presentan positiva la PCR para *Aspergillus* (10, 19, 21).

Teniendo presente que la aspergilosis invasora es una de las complicaciones infecciosas más severas de los pacientes con neutropenia prolongada y de los receptores de transplante, es importante abordarlo y sobre todo hacer una revisión actualizada en cuanto al tratamiento, ya que un diagnóstico precoz y el inicio inmediato de un régimen terapéutico reducen la mortalidad relacionada con esta infección. Son frecuentes las veces en que se enfrenta a pacientes que sufren procesos sospechosos, aunque no definitivos de enfermedad pulmonar invasiva. En estos casos, debe iniciarse el tratamiento, fundamentalmente en el paciente más inmunodeprimido y con factores de riesgo, así como acelerar las exploraciones complementarias para confirmar o rechazar el diagnóstico (10,15, 19).

Se citan pocos estudios que han comparado anfotericina B desoxicolato con las formulaciones lipídicas. Algunos refieren que la forma liposomal es mucho más efectiva, partiendo desde el punto de su menor toxicidad renal. Así también trabajos que han comparado voriconazol con la forma desoxicolato, mostraron mayor efectividad del voriconazol. Por lo expuesto, actualmente es dudosa la utilidad de la anfotericina desoxicolato en el tratamiento de esta forma de aspergilosis. En cuanto a los nuevos antifúngicos, merecen citarse las equinocandinas: la caspofungina (BII) ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la aspergilosis que no ha respondido al tratamiento convencional o en pacientes intolerantes al mismo. Ahora bien, la falta de efectividad de los tratamientos existentes ha expuesto diferentes tipos de combinaciones de fármacos como anfotericina B con 5-fluorocitosina o itraconazol o rifampicina. In Vitro se muestra sinergia entre anfotericina y 5 fluorocitosina, mas la falta de experiencias clínicas desaconsejan su uso. Hasta que sea obtenida más información, la combinación entre anfotericina B e itraconazol está descartada, por la presencia in Vitro

de antagonismo. Rifampicina asociada con anfotericina B mostró sinergia en modelos animales, mas la ausencia de experiencia clínica y la posibilidad de interacción con inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus también hacen limitada su aplicación (10, 15, 19).

ANTECEDENTES

En la literatura existe poca investigación en pacientes pediátricos con AI. La enfermedad fue descrita en adultos años antes del primer caso reportado en un niño con *Aspergillus fumigatus* en un absceso de columna en 1936 (6). La incidencia real de la AI en niños se desconoce hasta la fecha a pesar de numerosos estudios epidemiológicos de la enfermedad, los cuales en su mayoría son en adultos y los que involucran niños no hacen un análisis específico del grupo pediátrico. (1).

Existen 2 revisiones publicadas de casos en niños, las cuales tienen limitaciones de tiempo, ya que las herramientas diagnósticas y terapéuticas que existen actualmente han mejorado substancialmente. En 1993 se realizo un estudio en un hospital pediátrico de Toronto que revisó 39 casos de AI entre 1979 y 1988 (1,7). De los 39 casos, 24 fueron AI probada y 15 fueron caso probable. La edad media de los casos fue de 10 años (rango: 22 días - 18 años) y el 74 % tenía enfermedad hematológica maligna o fueron receptores de transplante de medula ósea. 31 de 36 pacientes tuvieron un conteo de neutrófilos absoluto menor de 500 cels/microlitro con una media de duración de 20 días con menos de 1000 cels/microlitro. En 41 % de todos los pacientes la infección fue primariamente cutánea. En otro 41 % de los pacientes la AI fue sospechada basada en la presencia de fiebre y una radiografía de tórax anormal o dolor pleurítico a pesar de un esquema antibiótico amplio. La tasa de sobrevida fue de solo del 23.1 % (9 de 39).

El segundo estudio pediátrico de AI fue una revisión de 66 casos con AI probada de aproximadamente 9500 niños tratados de 1962 a 1996 en St. Jude's Children's Hospital en Memphis (1,8). La edad media fue de 11.2 años. El conteo absoluto de neutrofilos para estos pacientes fue de < 500 cels/microlitro en 14 días en promedio (1-402 días), y el intervalo entre el inicio de la enfermedad de base y la AI fue en promedio de 16 meses (0 – 180 meses). El 66 % de los pacientes estuvieron hospitalizados 36 días (1-52 días) en promedio antes del inicio clínico de la enfermedad y los síntomas clínicos se presentaron 11 días en promedio (0- 69 días) antes del diagnóstico de AI. Este reporte calculó la incidencia real de AI en subpoblaciones pediátricas específicas. Encontrando que el 8 % de los pacientes con síndrome mielodisplásico tuvo AI, seguido de el 7% con enfermedad crónica granulomatosa, 6 % con coriocarcinoma, 4.6 % con anemia aplásica, 4 % con leucemia mielocítica aguda, 4 % con leucemia mielocítica crónica y 1 % con leucemia linfoblástica aguda. La sobrevida de los pacientes fue de 58 % a un mes, 25 % después de dos meses, y 15 % después de 10 meses.

JUSTIFICACION

En los últimos años se ha observado un incremento en los casos de aspergilosis invasiva. Esta enfermedad se ha asociado con pacientes oncológicos e inmunocomprometidos, grupo que constituye más del 50 % de la población atendida en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez (33). En México existen reportes de casos con la enfermedad, pero no hay descripciones clínicas de los pacientes en esta población, ni reportes de la frecuencia con la que se presenta en las Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuales son las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Aspergilosis invasiva en la Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” durante el periodo Enero del 2000 – Abril del 2006?

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Aspergilosis Invasiva hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo Enero del 2000 – Abril del 2006.

HIPOTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo no se contempla una hipótesis central.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

Retrospectivo, transversal y descriptivo.

Área de estudio:

Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Instituto Nacional de atención pediátrica de tercer nivel, ubicado en la ciudad de México.

Población de estudio:

Expedientes de pacientes que estuvieron hospitalizados con diagnóstico de Aspergilosis invasiva en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo Enero del 2000 - Abril del 2006.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo de estudio, que cuenten con expediente completo.
- Expedientes de pacientes que cuenten aislamiento de Aspergillus por cultivo y/o estudio histopatológico.

Criterios de exclusión:

- Expedientes que se encuentren incompletos

Criterios de eliminación:

- Expedientes en los que la información no sea clara

Definición de las variables:

- **Edad:**
 - **Conceptual:** Número de meses cumplidos al momento del ingreso a la terapia intensiva.
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta

- **Sexo :**
 - **Conceptual:** Distinción de acuerdo a las características fenotípicas, en masculino y femenino.
 - **Operacional:** Nominal , dicotómica.

- **Estado Nutricional :**
 - **Conceptual:** Evaluación clínica de peso y talla para determinar el grado de nutrición de acuerdo a las tablas de Federico Gómez, dividiéndose en: eutrófico, desnutrición aguda, desnutrición crónica.
 - **Operacional:** Nominal.

- **Aspergilosis invasiva probada**
 - **Conceptual:** Paciente con examen histopatológico o citopatológico que muestre hifas tomadas por aspiración o biopsia con evidencia de daño tisular asociado o cultivo positivo de una muestra obtenida de un sitio normalmente estéril y clínica o radiológicamente anormal coincidente con una infección excluyendo orina y membranas mucosas
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.

- **Aspergilosis invasiva diseminada**
 - **Conceptual:** Afección de dos o más órganos por Aspergillus SP.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica

- **Aspergilosis invasiva probable**
 - **Conceptual:** La presencia de un criterio del huésped, un criterio microbiológico y un criterio mayor o dos menores de un sitio anormal con infección, de acuerdo a los criterios descritos por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Invasive Fungal Infections Cooperative Group) y el Mycoses Study Group de la NIAID (The National Institute of allergy and Infectious Diseases). Ver anexo 1.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica

- **Aspergilosis invasiva posible**
 - **Conceptual:** Al menos un factor del huésped; y un microbiológico ó un criterio clínico mayor (ó dos menores) de un sitio anormal con

infección de acuerdo a los criterios de la EORTC y la NIAID. Ver anexo 1.

- **Operacional:** Nominal, dicotómica.

- **Días de estancia hospitalaria previos al ingreso a terapia intensiva**
 - **Conceptual:** Número de días desde el ingreso a el hospital, hasta el ingreso a la terapia intensiva.
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta.

- **Días de estancia en la terapia intensiva**
 - **Conceptual:** Número de días desde el ingreso hasta el egreso de la terapia intensiva.
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta.

- **Días de estancia en la terapia al momento del diagnóstico:**
 - **Conceptual:** Número de días desde el ingreso a la unidad de terapia intensiva hasta el momento del diagnóstico:
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta.

- **Días de estancia en la terapia al momento del inicio de tratamiento antifungico:**
 - **Conceptual:** Número de días desde el ingreso a la unidad de terapia intensiva hasta el momento del inicio del tratamiento antifungico.
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta.

- **Condición al egreso de UTIP**
 - **Conceptual:** Determina si el paciente egresó vivo o muerto de la terapia intensiva
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.

- **Condición a 28 días del diagnóstico:**
 - **Conceptual:** Determina si el paciente estuvo vivo o muerto después de 28 días del diagnóstico.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica

- **Condición al egreso hospitalario**
 - **Conceptual:** Determina si el paciente egresó vivo o muerto del hospital
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica

- **Lugar de diagnóstico:**

- **Conceptual:** Sitio dónde se realizó el diagnóstico de aspergilosis invasiva pudiendo ser: Hospitalización, Urgencias, extrahospitalario, terapia intensiva ó patología (necropsia).
 - **Operacional:** Nominal
- **Cuenta de neutrófilos totales**
 - **Conceptual:** Número de neutrofilos en resultado de biometría hemática al ingreso a la terapia intensiva.
 - **Operacional:** Continua
- **Neutropenia severa**
 - **Conceptual:** Cuenta de neutrofilos totales igual o menor a 500.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.
- **Enfermedad subyacente**
 - **Conceptual:** Enfermedad de base con la que cursa el paciente al ingresar a la terapia intensiva.
 - **Operacional:** Nominal
- **Tratamiento con esteroides**
 - **Conceptual:** Pacientes que recibieron esteroides dentro de los 3 meses previos al inicio de la aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica
- **Tratamiento con quimioterapia**
 - **Conceptual:** Pacientes que recibieron quimioterapia en el mes previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.
- **Tratamiento con inmunomoduladores**
 - **Conceptual:** Pacientes que recibieron medicamentos inmunomoduladores en el mes previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.
- **Infecciones concomitantes**
 - **Conceptual:** Infecciones corroboradas mediante aislamiento microbiológico mediante cultivo durante su estancia en la terapia intensiva
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.
- **Uso de antibióticos**

- **Conceptual:** Pacientes que recibieron antibióticos dentro de los 2 meses previos al diagnóstico de aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.
- **Número de antibióticos:**
 - **Conceptual:** Número de antibióticos durante los 2 meses previos al diagnóstico de aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta.
- **Catéter venoso central**
 - **Conceptual:** Presencia de catéter venoso central previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.
- **Días de catéter venoso central**
 - **Conceptual:** Número de días transcurridos de la colocación del catéter venoso central al diagnóstico de aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta.
- **Intubación orotraqueal**
 - **Conceptual:** Presencia de tubo orotraqueal previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.
- **Días de intubación orotraqueal**
 - **Conceptual:** Número de días transcurridos de la intubación orotraqueal al diagnóstico de aspergilosis invasiva
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta.
- **Línea arterial**
 - **Conceptual:** Presencia de línea arterial previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.
- **Días de línea arterial**
 - **Conceptual:** Número de días transcurridos de la colocación de línea arterial al diagnóstico de aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta.
- **Sonda urinaria**
 - **Conceptual:** Presencia de sonda urinaria previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva.

- **Operacional:** Nominal, dicotómica.
- **Días de sonda urinaria**
 - **Conceptual:** Número de días transcurridos de la colocación de sonda urinaria al diagnóstico de aspergilosis invasiva.
 - **Operacional:** Cuantitativa, discreta.
- **Síntomas y signos clínicos**
 - **Conceptual:** Pacientes que presentaron cualquiera de los siguientes:
Síntomas del tracto respiratorio inferior: tos, dolor torácico, hemoptisis, dificultad respiratoria, frote pleural, derrame pleural.
Síntomas respiratorios superiores: descarga nasal, estornudo.
Ulceración nasal, epistaxis; edema periorbitario, sensibilidad maxilar, lesiones necróticas negruzcas o perforación de paladar.
Signos y síntomas neurológicos focales, signos de meningitis.
Lesión en piel nodular o papular sin explicación.
Hallazgo intraocular sugerente de coriorretinitis por hongos o endoftalmitis.
Fiebre o hipotermia
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica. .
- **Sitio de presentación**
 - **Conceptual:** Órgano u órganos con cultivo o estudio histopatológico positivo para especies de *Aspergillus*
 - **Operacional:** Nominal.
- **Signos tomográficos**
 - **Conceptual:** Pacientes con reporte de tomografía con lesiones sugerentes de aspergilosis invasiva.
A nivel rinosinusal: erosión sinusal o extensión de la infección en áreas adyacentes óseas, destrucción extensa de base de cráneo.
A nivel pulmonar: Lesiones nodulares, dentro de las cuales se incluyen el signo del halo (opacidad en vidrio despulido rodeando todo a casi todo el nódulo); y el signo de aire creciente (imagen en media luna de aire levantándose sobre un secuestro dentro de un nódulo). Cavidad sin área de consolidación.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica
- **Cultivo positivo.**
 - **Conceptual:** Cultivo positivo para especies de *Aspergillus*
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica
- **Estudio histopatológico positivo**
 - **Conceptual:** Estudio histopatológico positivo para *Aspergillus*

- **Operacional:** Nominal, dicotómica
- **Tratamiento antifungico:**
 - **Conceptual:** Tratamiento antifungico recibido durante su estancia en la Unidad de terapia intensiva.
 - **Operacional:** Nominal.
- **Procedimiento quirúrgico**
 - **Conceptual:** Procedimiento en quirófano bajo anestesia para diagnóstico y/o tratamiento.
 - **Operacional:** Nominal, dicotómica.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se revisarán los expedientes de los pacientes hospitalizados en la terapia intensiva con estudio histopatológico ó cultivo positivo para *Aspergillus SP.* durante el periodo de estudio.

DISEÑO ESTADISTICO

Para el análisis y presentación se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Se realizará curva de supervivencia de Kaplan – Meier. Todo se realizará utilizando el programa SPSS - 13.0 para Windows.

CRONOGRAMA

Revisión bibliográfica:

01 de Junio al 31 de Julio del 2006.

Recolección de datos:

01 de Agosto al 15 de Septiembre del 2006

Redacción final:

16 de Septiembre al 26 de Septiembre del 2006

**CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON ASPERGILOSIS
INVASIVA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Registro: _____
Edad: _____ meses Sexo: M (1) _____ F (2) _____
Fecha de ingreso a UTIP _____ Fecha de egreso a UTIP _____
Días de estancia hospitalaria previos al ingreso a terapia intensiva: _____
Días de estancia en terapia intensiva: _____
Días de estancia en la terapia intensiva al diagnóstico: _____
Días de estancia en la terapia intensiva al inicio del tratamiento antifungico: _____
Lugar de diagnóstico: Hospitalización (1) Urgencias (2)
Extrahospitalario (3) Terapia Intensiva (4) Patología (postmortem) (5)

Peso: _____ kg. Talla: _____ cms.
Estado Nutricional: Eutrófico (1) _____ DN aguda (2) _____ DN Crónica (3) _____

Condición al egreso UTIP: Vivo (1) _____ Muerto (2) _____
Condición a 28 días del diagnóstico: Vivo (1) _____ Muerto (2) _____

Clasificación diagnóstica:

Infección invasiva probada(1): _____ Infección invasiva probable(4): _____

Infección invasiva posible(3): _____

Infección invasiva diseminada: si (1) _____ no(2): _____

Cuenta de neutrofilos absoluto al ingreso a la terapia: _____

Enfermedad subyacente: LAL (1) LANL(2) LES (3) Anemia aplasica (4)
Osteosarcoma (5) Anemia hemolítica (6)
Postransplantado (7) Atresia de vías biliares (8)
Otras (9): _____

Tratamiento con esteroides: si(1): _____ no(2): _____

Tratamiento con quimioterapia: si(1): _____ no(2): _____

Tratamiento con inmunomoduladores: si(1): _____ no(2): _____

Infecciones concomitantes: si(1): _____ no(2): _____

Uso de antibióticos : si (1): ____ no (2): ____
Número de antibióticos: _____

Días previos al dx:
Catéter venoso central: si (1): ____ no(2): ____ _____
Intubación orotraqueal: si (1): ____ no(2): ____ _____
Sonda urinaria: si (1): ____ no(2): ____ _____
Línea arterial: si (1): ____ no(2): ____ _____

Síntomas y signos clínicos:

1) *Vía aérea superior:* si (1) ____ no (2) ____
2) *Vía aérea inferior:* si(1) ____ no(2) ____
3) *Neurológicos:* si (1) ____ no (2) ____
4) *En piel:* si (1) ____ no(2) ____
5) *Oculares:* si (1) ____ no (2) ____
6) *Fiebre o hipotermia* si (1) ____ no (2) ____
7) *Otros:* si (1) ____ no (2) ____ _____

Signos tomográficos: si (1) ____ no (2) ____

Tipo de estudio : _____

Cultivo positivo: si (1) ____ no (2) ____ **Especie:** _____

Estudio histopatológico: si (1) ____ no (2) ____

Autopsia: si (1) ____ no (2) ____

Sitio de presentación: _____

Tratamiento antifúngico: _____

Procedimiento quirúrgico: si (1) ____ no (2) ____ **Tipo:** _____

RESULTADOS

Durante el periodo de Enero del 2000 a Abril del 2006 se revisaron 18 casos con diagnóstico de aspergilosis invasiva ingresados a la Unidad de terapia Intensiva, de los cuales 8 corresponden al sexo masculino (44.4 %) y 10 al sexo femenino (55.6 %) La edad promedio de los pacientes fue de 91.1 meses, con un rango de 4 a 192 meses. Ocho pacientes cursaron con algún grado de desnutrición (44.4 %), 2 (11.1 %) pacientes con desnutrición aguda y 6 (33.3 %) con desnutrición crónica; los 10 (55.6 %) restantes se encontraron eutróficos. Ver tabla 3.

Paciente	Sexo	Edad (meses)	Clasif. Dx.	Edo. Nutricional	Enfermedad subyacente
1	M	120	Invasiva probada	DN aguda	Osteosarcoma
2	F	107	Invasiva probada	Eutrófico	Anemia aplásica
3	F	144	Invasiva probada	Eutrófico	Anemia aplásica
4	F	8	Invasiva posible	Eutrófico	Leucemia aguda linfoblástica
5	M	36	Invasiva posible	Eutrófico	Leucemia aguda linfoblástica
6	M	36	Invasiva probada	DN crónica	Anemia hemolítica
7	M	168	Invasiva probada	DN crónica	Leucemia aguda linfoblástica
8	M	156	Invasiva probada	Eutrófico	Leucemia aguda linfoblástica
9	F	8	Invasiva probada	DN crónica	Atresia de vías biliares
10	F	5	Invasiva posible	Eutrófico	Leucemia aguda linfoblástica
11	F	192	Invasiva probada	DN crónica	Lupus Eritematoso sistémico
12	F	132	Invasiva probable	Eutrófico	Leucemia aguda no linfoblástica
13	F	168	Invasiva probada	Eutrófico	Leucemia aguda linfoblástica
14	M	103	Invasiva probada	Eutrófico	Leucemia aguda linfoblástica
15	M	120	Invasiva probada	DN aguda	Leucemia aguda no linfoblástica
16	M	13	Invasiva probada	Eutrófico	Neuroblastoma
17	F	120	Invasiva probada	DN crónica	Leucemia aguda linfoblástica
18	F	4	Invasiva probada	DN crónica	Postransplante cardiaco

Tabla 3 Características de pacientes con aspergilosis invasiva.

El 77.8 % (n=13) de los casos se diagnosticaron en la terapia intensiva, 5.6 % (n=1) en hospitalización y el 22.2 % (n=4) se diagnosticaron por autopsia en patología (postmortem).

Se clasificaron 14 casos como infección invasiva probada, los cuales presentaron evidencia histopatológica para infección fúngica ya sea por biopsia (n= 8) o autopsia (n=6) Los seis casos en que se realizó necropsia se clasificaron como infección invasiva diseminada. De los casos diagnosticados por biopsia 6 fueron en pulmón, 1 a nivel rinosinusal (nasal) y otro a nivel abdominal (bazo). De los 14 casos con infección invasiva probada solo 7 tuvieron cultivo positivo, de los cuales 3 fueron en aspirado bronquial, 1 en raspado nasal, 2 por biopsia y 1 en secreción de herida.

Se clasificó 1 caso como infección invasiva probable, el cual tuvo cultivo positivo de aspirado bronquial y tomografía pulmonar sugestiva de aspergilosis.

Se clasificaron 3 casos con infección invasiva posible, los cuales tuvieron cultivo positivo, uno en raspado nasal y dos en raspado de paladar. Los tres casos cumplieron

con factores del huésped y factores clínicos, sin cumplir criterios microbiológicos. Ver tabla 4.

CLASIFICACION	Numero de casos	Histopatología (+)	Cultivo (+)	TAC (+)
Invasiva probada	14	14	7	9
Invasiva probable	1	0	1	1
Invasiva posible	3	0	3	3

Tabla 4 Clasificación y criterios de diagnóstico

El año en el que se recabó el mayor número de casos fue el 2003 con un total de 5, el resto se presenta en la figura 1.

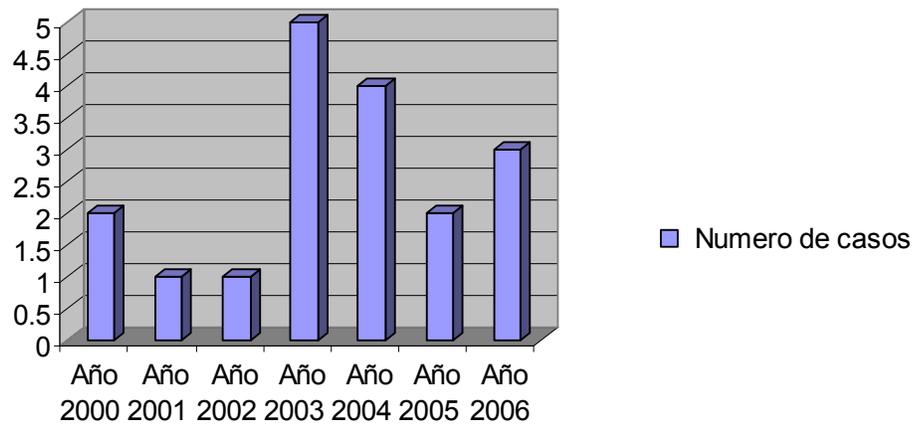


Figura 1 Casos de aspergilosis invasiva por año en la terapia intensiva

El promedio de estancia hospitalaria previo al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) fue de 27.8 días con un rango de 0 hasta 140 días; el promedio de estancia en la UTI fue de 16.4 días con rango de 2 a 41; el promedio de estancia en la UTI desde el ingreso al diagnóstico fue de 8.7 días, con un rango de 0 a 26; y el promedio de estancia en la UTI previos al inicio del tratamiento antifungico fue de 1.5 días con un rango de 0 a 9. Ver tabla 5.

Paciente	Días estancia hospitalaria previo al ingreso a UTI.	Días estancia en UTI	Días estancia en UTI previo al inicio de Tx. antifúngico.	Días estancia del ingreso a UTI al diagnóstico.
1	3	33	9	26
2	12	41	0	12
3	140	30	0	6
4	23	21	0	16
5	16	2	2	2
6	46	21	1	19
7	12	14	0	2
8	27	4	0	1
9	2	17	6	Postmortem
10	21	14	0	9
11	50	15	No recibió	Postmortem
12	9	10	1	3
13	38	21	0	5
14	40	4	0	0
15	24	15	0	Postmortem
16	0	13	5	Postmortem
17	37	6	0	2
18	1	15	6	13
Promedio (rango)	27.8 (0-140)	16.4 (2-41)	1.5 (0-9)	8.7(0-26)

Tabla 5. Días estancia en la evolución de los pacientes.

Todos los pacientes tuvieron una enfermedad subyacente de base y la mayoría fueron enfermedades oncológicas con la siguiente distribución: Leucemia aguda linfoblástica, 8 casos; osteosarcoma, 1 caso; anemia aplásica, 2 casos; leucemia aguda no linfoblástica, 2 casos; anemia hemolítica, 1 caso; atresia de vías biliares, 1 caso; neuroblastoma, 1 caso; postoperado de transplante cardiaco, 1 caso; y lupus eritematoso sistémico, 1 caso. Ver figura 2.

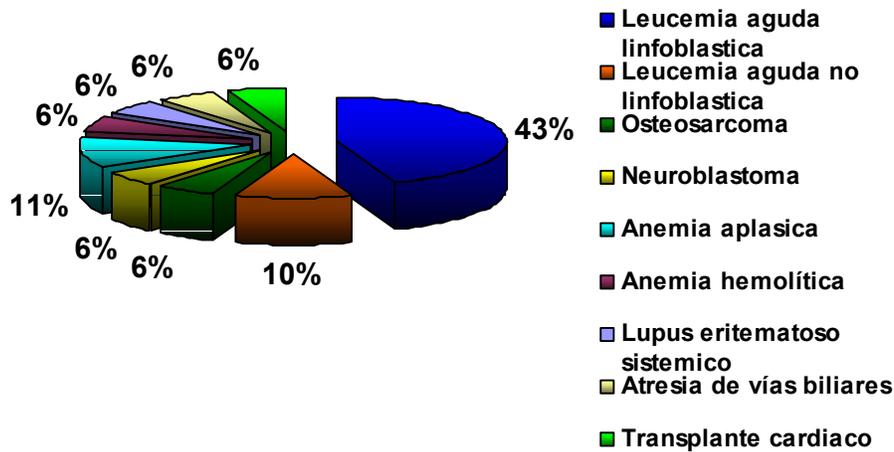


Figura 2. Aspergilosis invasiva y enfermedad subyacente.

El 66.7 % (n = 12) de los pacientes cursaron con neutropenia severa al momento del ingreso a la terapia intensiva; el 38.8 % (n= 7) de los pacientes tuvieron menos 100 neutrófilos totales, el 27.7 % (n = 5) curso con neutrófilos totales entre 100 y 500; y otro 33.5 % (n=6) tuvo mas de 1000 neutrófilos totales.

El 61.7 % (n=11) de los pacientes recibió quimioterapia durante el mes previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva. El 33.3 % (n=6) de los pacientes tuvieron tratamiento con esteroides durante los 3 meses previos al diagnóstico. Y el 16.7 % (n=3) de los pacientes tuvo tratamiento con inmunomoduladores durante el mes previo al diagnóstico, uno con azatioprina, otro con ciclofosfamida y uno más con ciclosporina.

A todos los pacientes se les administró antibióticos en su mayoría de amplio espectro durante los 2 meses previos al diagnóstico de aspergilosis invasiva. En promedio recibieron 6 antibióticos con un rango de 3 a 9. El 44.4% de los pacientes recibió mas de 6 antibióticos en este periodo de tiempo. Los antibióticos que se usaron con mayor frecuencia fueron: ceftazidime, cefotaxime, amikacina, cefepime, meropenem y vancomicina.

El 33.3 % (n=6) de los pacientes tuvieron infecciones concomitantes corroboradas mediante aislamiento microbiológico durante su estancia en la terapia intensiva. Ver tabla 6.

Paciente	Neutrofilos totales	Tratamiento antibiótico (Número)	Tratamiento con esteroides	Quimioterapia	Tratamiento Inmunomodulador	Infecciones concomitantes
1	3520	Si (8)	Si	Si	No	Si
2	90	Si (4)	No	No	No	Si
3	220	Si (4)	Si	No	No	Si
4	342	Si (9)	No	Si	No	No
5	54	Si (4)	No	Si	No	No
6	19400	Si (6)	Si	No	Si	No
7	200	Si (3)	No	Si	No	No
8	10	Si (9)	No	Si	No	No
9	7776	Si (4)	No	No	No	Si
10	80	Si (7)	Si	No	No	No
11	7452	Si (6)	Si	No	Si	No
12	200	Si (6)	No	Si	No	No
13	80	Si (7)	No	Si	No	No
14	12874	Si (6)	No	Si	No	No
15	78	Si (8)	No	Si	No	Si
16	40	Si (3)	No	Si	No	No
17	240	Si (7)	No	Si	No	Si
18	1159	Si (4)	Si	No	Si	No

Tabla 6 Factores asociados a aspergilosis invasiva.

El 100 % de los pacientes tuvieron algún grado de invasión durante su estancia o previo al ingreso a la terapia intensiva. El 100 % de los pacientes utilizó catéter venoso central con un promedio de 16.1 días previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva. El 88.9 % (n=16) requirió intubación orotraqueal con un promedio de 10.1 días previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva. El 83.3 % (n=15) tuvieron sonda urinaria con un promedio de 10 días previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva. Y el 77.8 % (n=15) de los pacientes tuvieron línea arterial con un promedio de 9.6 días previos al diagnóstico de aspergilosis invasiva. Ver tabla 7.

Paciente	Procedimiento Invasivo (días de utilización)			
	Catéter venoso central	Sonda urinaria	Intubación Orotraqueal	Línea arterial
1	Si (26)	Si (17)	Si (17)	Si (26)
2	Si (22)	Si (22)	Si (22)	Si (22)
3	Si (11)	No	No	No
4	Si (16)	Si (16)	Si (16)	Si (16)
5	Si (2)	Si (2)	Si (2)	Si (2)
6	Si (44)	Si (19)	Si (19)	Si (19)
7	Si (1)	Si (1)	Si (1)	Si (1)
8	Si (13)	No	No	No
9	Si (17)	Si (18)	Si (17)	Si (17)
10	Si (30)	Si (19)	Si (10)	Si (10)
11	Si (18)	Si (10)	Si (10)	Si (10)
12	Si (8)	Si (8)	Si (8)	Si (8)
13	Si (10)	Si (10)	Si (10)	Si (10)
14	Si (5)	No	Si (2)	No
15	Si (38)	Si (10)	Si (10)	Si (10)
16	Si (13)	Si (13)	Si (13)	Si (13)
17	Si (4)	Si (3)	Si (3)	Si (3)
18	Si (13)	Si (13)	Si (13)	Si (13)

Tabla 7 Procedimientos invasivos en los pacientes con aspergilosis invasiva

En 4 (22.2 %) pacientes se presentaron signos y síntomas de vía aérea superior, de los cuales hubo correlación con estudio histopatológico (raspado nasal) en 1 caso; los 4 tuvieron cultivo positivo, 2 en raspado de paladar y 2 en raspado nasal; 2 casos tuvieron signos positivos en tomografía de senos paranasales. Se consideraron los 4 casos con evidencia de infección a nivel rinosinusal.

En 16 (88.9 %) pacientes se presentaron signos y síntomas de vía aérea inferior de los cuales 12 tuvieron estudio histopatológico positivo localizado a nivel pulmonar (de este grupo 6 tuvieron aspergilosis diseminada diagnosticada por autopsia) y 1 con estudio histopatológico positivo localizado a nivel abdominal (bazo); de los 16 pacientes, 11 tuvieron tomografía pulmonar con datos sugerentes de aspergilosis pulmonar. 4 pacientes tuvieron cultivo positivo en aspirado bronquial y 2 pacientes en muestra de biopsia (uno pulmonar y otro en bazo). En total se consideraron los 16 pacientes con evidencia de infección a nivel pulmonar.

En 2 (11.1 %) pacientes se presentaron signos y síntomas neurológicos, el primero de ellos se diagnóstico por autopsia con aspergilosis diseminada, sin involucro a nivel de Sistema Nervioso Central. El otro caso con estudio histopatológico positivo a nivel pulmonar, sin corroborarse tampoco involucro a nivel de sistema nervioso central.

Dos pacientes (11.1 %) tuvieron signos en piel, uno de ellos caracterizado por lesión con base eritematosa, algodonosa y con costra en mano derecha, este paciente tuvo evidencia por cultivo, clínica y tomografía de aspergilosis pulmonar, falleció y en la

autopsia se encontró con aspergilosis diseminada. El otro paciente caracterizado por lesión necrótica a nivel de párpado derecho, este paciente tuvo evidencia de infección a nivel rinosinusal, falleció y no se le realizó autopsia. Se consideró solo 1 caso (5.6 %) con evidencia de infección a nivel cutáneo.

Un paciente tuvo evidencia de aspergilosis invasiva a nivel abdominal (bazo), tanto por estudio histopatológico, como por cultivo positivo, dicho paciente falleció en la terapia intensiva y no se le realizó autopsia. La esplenectomía se realizó por su enfermedad de base (anemia hemolítica).

Los 18 (100 %) pacientes presentaron distermias, ya sea fiebre o hipotermia y ningún paciente tuvo síntomas a nivel ocular.

En 11 pacientes se obtuvo cultivo positivo para especies de *Aspergillus*, 4 en aspirado bronquial, 2 en raspado nasal, 2 en raspado de paladar, 2 en biopsia pulmonar y 1 en secreción de herida, de los cuales tres especies de *Aspergillus* fueron identificadas como agentes causales, con la siguiente frecuencia: *Fumigatus*: 7 casos *Terreus*: 2 casos y *Flavus*: 2 casos.

En 14 pacientes se obtuvo estudio histopatológico positivo para *Aspergillus*, de los cuales 6 fueron a nivel pulmonar, 1 a nivel rinosinusal (nasal), 1 a nivel abdominal (bazo) y 6 diseminado.

Todos los casos diagnosticados como infección diseminada fueron por autopsia y el 100 % de estos tuvieron afección pulmonar.

En 13 pacientes se obtuvo estudio tomográfico sugerente de aspergilosis, 11 en TAC pulmonar y 2 en TAC de senos paranasales.

En 8 pacientes hubo correlación entre estudio histopatológico y TAC a nivel pulmonar, y en 1 paciente hubo correlación entre estudio histopatológico y TAC a nivel rinosinusal. En el resto de los pacientes no se pudieron correlacionar ya que no tuvieron uno de los dos estudios.

En 5 pacientes hubo correlación entre TAC pulmonar con cultivo positivo, en aspirado bronquial (4 casos) y cultivo de biopsia pulmonar (1 caso). En 2 pacientes hubo correlación entre TAC de senos paranasales con cultivo positivo, en raspado nasal (1 caso) y raspado en paladar (1 caso). Ver tabla 8.

Caso	Signos y síntomas					TAC (+)	Cultivo (+)	Sitio Histopat (+)	Infección	Autopsia
	Sx vía aérea super.	Sx vía aérea infer.	Sx neurol.	Sx en piel	Distermias					
1	no	si	si	si	si	Pulmonar	Aspirado bronquial	diseminado	si	Si
2	si	no	no	no	si	Senos paranasales	Raspado nasal	Rinosinusal	no	no
3	no	si	no	no	si	Pulmonar	Aspirado bronquial	Pulmonar	no	no
4	si	si	no	no	si	Pulmonar	Raspado nasal	Ninguno	no	no
5	si	si	no	no	si	Pulmonar	Raspado paladar	Ninguno	no	no
6	no	si	no	no	si	Ninguno	Biopsia	Abdominal (bazo)	no	no
7	no	si	no	no	si	Pulmonar	Aspirado bronquial	Pulmonar	no	no
8	no	si	no	no	si	Pulmonar	ninguno	Pulmonar	no	no
9	no	si	no	no	si	Ninguno	Ninguno	Diseminado	si	si
10	si	no	no	si	si	Senos paranasales	Raspado paladar	Ninguno	no	no
11	no	si	no	no	si	Ninguno	Ninguno	Diseminado	si	si
12	no	si	no	no	si	Pulmonar	Aspirado bronquial	Ninguno	no	no
13	no	si	no	no	si	Pulmonar	Ninguno	Pulmonar	no	no
14	no	si	no	no	si	Pulmonar	Ninguno	Pulmonar	no	no
15	no	si	no	no	si	Pulmonar	Ninguno	Diseminado	si	si
16	no	si	no	no	si	Ninguno	Ninguno	Diseminado	si	si
17	no	si	si	no	si	Pulmonar	Biopsia	Pulmonar	no	no
18	no	si	no	no	si	Ninguno	Secreción de herida qx.	Diseminado	si	si

Tabla 8 Características de diagnóstico de los casos con aspergilosis invasiva.

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento antifúngico, excepto 1 en el cual no se sospechó infección por hongos y el diagnóstico fue postmortem (autopsia) El 38.9 % (n=7) recibió anfotericina B como monoterapia. El 27.8 % (n=5) de los pacientes recibió triple esquema antifúngico a base de anfotericina B, voriconazol y caspofungina. El 11.1 % (n=2) de los pacientes recibió caspofungina mas anfotericina B, Otro 11.1 % recibió tratamiento con anfotericina B mas voriconazol y 1 paciente (5.5 %) recibió caspofungina + itraconazol.

A 6 pacientes (33.3 %) se les realizó procedimiento quirúrgico diagnóstico y/o terapéutico, lobectomía pulmonar en todos los casos. Y a 1 paciente se le realizó esplenectomía como tratamiento de su enfermedad de base y se encontró como hallazgo aspergilosis invasiva. Ver tabla 9.

Paciente	Tratamiento médico	Tratamiento quirúrgico	Condición al egreso hospitalario
1	anfotericina B + Caspofungina	Ninguno	Muerto
2	anfotericina B + Voriconazol	Ninguno	Muerto
3	anfotericina B + Voriconazol	Lobectomía pulmonar y resección de hemidiafragma derecho	Muerto
4	anfotericina B + Caspofungina + Voriconazol	Ninguno	Muerto
5	anfotericina B	Ninguno	Muerto
6	anfotericina B + Caspofungina + Voriconazol	Esplenectomía	Muerto
7	anfotericina B	Lobectomía pulmonar basal	Muerto
8	anfotericina B + Caspofungina + Voriconazol	Lobectomía pulmonar	Vivo
9	anfotericina B	Ninguno	Muerto
10	anfotericina B + Caspofungina + Voriconazol	Ninguno	Muerto
11	Ninguno	Ninguno	Muerto
12	anfotericina B + Caspofungina + Voriconazol	Ninguno	Vivo
13	Caspofungina + Itraconazol	Resección pulmonar	Muerto
14	anfotericina B + Caspofungina	Lobectomía pulmonar	Muerto
15	anfotericina B	Ninguno	Muerto
16	anfotericina B	Ninguno	Muerto
17	anfotericina B	Lobectomía pulmonar	Muerto
18	anfotericina B	Ninguno	Muerto

TABLA 9 Tratamiento y desenlace en los pacientes con Aspergilosis invasiva

La sobrevida de los pacientes a 28 días del diagnóstico fue del 33.3 % (6 pacientes), la sobrevida al egreso de la Terapia Intensiva fue del 22.2 % (4 pacientes) y la sobrevida de los pacientes al egreso hospitalario fue del 11.1 % (2 pacientes). Ver figura 3.

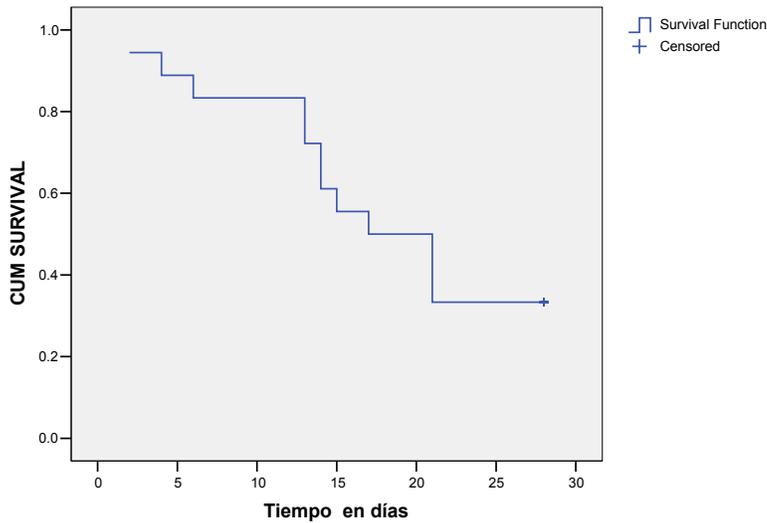


FIGURA 3 Gráfico de Kaplan Meier. Sobrevida de pacientes con aspergilosis invasiva a 28 días del diagnóstico.

DISCUSION

Al igual que en los estudios pediátricos previos en los que se encontraron ciertos factores asociados a la presencia de aspergilosis invasiva (7,8), en nuestra población también fueron relacionados. Las enfermedades oncológicas ocuparon la mayoría de los casos en un 66.6 %, de los cuales la leucemia aguda fue la más frecuente, en 10 casos; reflejando el gran número de pacientes oncológicos que se manejan en la terapia intensiva de nuestra institución. La mayoría de los pacientes tuvieron neutropenia severa al ingreso y durante su estancia en la terapia intensiva, factor fuertemente asociado con la presencia de aspergilosis invasiva. También el uso de quimioterapia (61.7 %) y esteroides (33.3 %) fueron asociados a la infección invasiva por *Aspergillus SP*.

Se encontraron otros factores asociados, tales como dispositivos invasivos en el 100 % de los pacientes, siendo el más frecuente la permanencia del catéter venoso central con un promedio de 16.1 días previo al diagnóstico de aspergilosis invasiva. También el uso de antibióticos de amplio espectro, ya que a todos los pacientes en nuestra población de estudio se les administró durante los dos meses previos al diagnóstico.

La mayoría de los pacientes en nuestro estudio estuvieron hospitalizados (media de 27.1 días) previo al ingreso a la terapia intensiva, lugar donde se realizó el diagnóstico

en la mayoría de los casos, lo que refleja la adquisición intrahospitalaria de la infección.

Por otro lado, se ha establecido en varios estudios una asociación entre el incremento en el número de casos de aspergilosis y actividades de construcción hospitalaria o sistemas de ventilación contaminados (25). En nuestro estudio se observa una mayor incidencia en los últimos cuatro años, con un pico en el año 2003 (cinco casos), probablemente asociado a actividades de construcción, no pudiendo descartar que existan sistemas de ventilación contaminados.

A pesar de que más de 150 especies de *Aspergillus* han sido identificadas, menos de 20 se han encontrado como patógenos para el ser humano (9); en nuestro estudio solo se aislaron 3 especies, *Fumigatus*, *Terreus* y *Flavus*, al igual que en estudios previos en adultos en nuestra población la especie más frecuente fue *Aspergillus Fumigatus* y a diferencia de los dos estudios pediátricos previos en los que la especie más frecuente fue *Aspergillus Flavus* (7,8).

Debido a que las esporas de *Aspergillus* son típicamente aéreas, el sitio más común de aspergilosis invasiva en el paciente inmunocomprometido son los pulmones. En nuestra serie de pacientes los pulmones estuvieron involucrados en cualquiera de sus formas clínicas en un 83 %, similar a la serie reportada por Abbasi y cols. (70 %) y a la incidencia reportada en adultos (8).

En nuestra serie de pacientes encontramos un 22 % con afección a senos paranasales, similar a la serie reportada por Abbasi y cols. y la incidencia reportada en adultos (8). En estos pacientes las especies de *Aspergillus* pueden erosionar las barreras naturales tales como el cartílago y el hueso y causar infecciones intracerebrales (8, 28), situación que no fue vista en nuestros pacientes, pero que no se puede descartar ya que fallecieron y no se les realizó autopsia.

La presentación cutánea de la aspergilosis parece ser más común en niños que en adultos (1, 7, 8, 29). En la serie de Abbasi y cols se presentó en un 20 % y en la serie de Walmsley y cols. en 41 %, en donde fue la forma de presentación más común. En nuestra serie solo un paciente (5.6 %) tuvo evidencia de infección cutánea y este paciente se confirmó por autopsia con infección diseminada. Se ha descrito que la piel puede ser la vía de entrada en los pacientes con aspergilosis diseminada, o las lesiones en la piel pueden ser una manifestación de la enfermedad diseminada (8).

La tomografía computada juega un rol importante al ayudar a realizar el diagnóstico e incidir en un tratamiento oportuno. Se ha visto también que la tomografía de tórax en forma temprana en pacientes neutropénicos en riesgo de aspergilosis pulmonar invasiva es una importante herramienta para el diagnóstico y tratamiento (17, 20, 30). En nuestro estudio se observó una correlación importante entre la tomografía pulmonar y la presentación histopatológica a nivel pulmonar (8 pacientes), y además los dos pacientes que vivieron al egreso hospitalario tuvieron tomografía pulmonar con signos sugestivos de aspergilosis invasiva; lo que confirma la importancia de este estudio de imagen.

Los dos pacientes que sobrevivieron al egreso hospitalario tuvieron evidencia de afección a nivel pulmonar, a uno de ellos se le realizó lobectomía pulmonar y recibió triple esquema antifúngico a base de voriconazol, caspofungina y anfotericina B, a el otro paciente no se realizó procedimiento quirúrgico, pero recibió el mismo esquema antifúngico. Por tanto no encontramos correlación entre el procedimiento quirúrgico y la sobrevida en los pacientes, ya que de los 6 pacientes a quienes se les realizó lobectomía pulmonar solo 1 vivió al egreso hospitalario, como se observó en un estudio en adultos (23). En lo que sí se observó correlación, fue con el tratamiento médico agresivo ya que el 40 % de los pacientes que recibieron 3 medicamentos antifúngicos vivió al egresar del hospital.

En nuestra serie a 6 pacientes se les realizó autopsia, solo en uno de estos pacientes no se sospechó infección por hongos y no recibió tratamiento antifúngico y en cuatro pacientes el diagnóstico de aspergilosis invasiva se realizó en patología, lo que refleja la dificultad para el diagnóstico de esta enfermedad y la necesidad de tener un alto índice de sospecha en pacientes con factores de riesgo.

Se observó una tasa de mortalidad alta, lo que puede reflejar la gravedad de la infección invasiva por *Aspergillus* en el paciente inmunocomprometido que ingresa a la terapia intensiva, la dificultad en el diagnóstico temprano, la necesidad de un tratamiento antifúngico y/o quirúrgico agresivo y la necesidad de medidas preventivas en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

Aunque la aspergilosis invasiva no es común en el paciente pediátrico, esta llega a ser una complicación seria en el paciente inmunocomprometido. A pesar del tratamiento agresivo de la infección, estos pacientes tienen una tasa de supervivencia muy baja, lo que refleja la necesidad de tener un alto índice de sospecha para iniciar un tratamiento temprano, y la necesidad de el desarrollo de medidas preventivas tales como el control y el filtrado del flujo de aire en las habitaciones del hospital, incluyendo el área de cuidados intensivos pediátricos.

ANEXO 1

Tipo de criterio	Criterio
FACTORES DEL HUÉSPED	<p>Neutropenia (<500 neutrofilos/mm³ por >10 días). Persistencia de fiebre por >96 hrs. refractaria a un tratamiento antibacteriano de amplio espectro en pacientes con alto riesgo. Temperatura corporal >38° o <36° y algunos de los factores predisponentes siguientes: neutropenia prolongada (>10 días) en 60 días previos, uso reciente o actual de agentes inmunosupresivos en los 30 días previos, infección fúngica probada o probable durante episodios previos de neutropenia o coexistencia de SIDA sintomático. Signos o síntomas de enfermedad injerto vs. Huésped, particularmente severa (>2) o enfermedad extensiva crónica. Uso prolongado de corticosteroides (> 3 semanas) en los 60 días previos.</p>
CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS	<p>Resultado de cultivo positivo para moho de <i>Aspergillus</i> obtenido de esputo o lavado bronco alveolar. Cultivo positivo o descubrimiento tras evaluación directa citológica de moho en aspirado de senos paranasales. Resultado positivo para antígeno <i>Aspergillus</i> en lavado bronco alveolar, LCR o > 2 muestras de sangre. Hallazgo positivo citológico o microscópico directo para elementos fúngicos de <i>Aspergillus</i> de un fluido de sitio estéril. Dos resultados positivos de cultivo de orina para levaduras en ausencia de catéter urinario.</p>
CRITERIOS CLINICOS	
Infecciones del tracto respiratorio inferior Mayor Menor	<p>Cualquiera de los siguientes infiltrados en TAC; signo del halo, signo de aire creciente o cavidad sin área de consolidación. Síntomas de tracto respiratorio inferior (tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea); hallazgo de frote pleural; infiltrado no parecido al criterio mayor; derrame pleural.</p>
Infección sinusal Mayor Menor	<p>Evidencia radiológica sugerente (Ej. Erosión sinusal o extensión de la infección en áreas adyacentes óseas, destrucción extensa de base de cráneo). Síntomas respiratorios superiores (Ej. Descarga nasal, estornudo); ulceración nasal, congestión de mucosa o epistaxis; edema periorbitario, sensibilidad maxilar, lesiones necróticas negruzcas o perforación del paladar.</p>
Infección del SNC Mayor Menor	<p>Evidencia radiológica sugerente de infección del SNC (Ej. Mastoiditis u otro foco parameningeo, empiema extradural, signos de lesión intraparenquimatosa cerebral o medular). Signos y síntomas neurológicos focales (incluyendo convulsiones focales, hemiparesias y parálisis de nervios craneales); cambios mentales; signos de meningitis, anomalías en el LCR, bioquímica y cuenta celular (negativo para cultivo para otro patógeno y células neoplásicas).</p>

BIBLIOGRAFIA

- 1) William J. S. Pediatric Aspergillosis: Disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(4):358-64
- 2) Groll AH, Shah PM, Mentzel C. Trends in postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect.* 1996;33:23-32.
- 3) Mc Neil MM, Nash SL, Hajjeh RA. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis.* 2000; 33:641-647
- 4) Gary W.P. Glenn D. R. Emerging fungal diseases: The importance of the host. *Clin Lab Med* 2004;24:691-719
- 5) Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:909-17
- 6) Shaw FW, Warthen HJ. Aspergillosis of bone. *South Med J.* 1936;29:1070-1071
- 7) Walmsley S, Devi S, King S, Schneider R, Richardson S, Ford-Jones L. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital: a ten year review. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12:673-682
- 8) Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: a 34 year experience. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1210-1219
- 9) Kieren A. M, Patterson P, Denning D. Aspergillosis, Pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Infect Dis Clin N Am.* 2002;16:875-94
- 10) Arza F. S, Coria L. J, Rosales U. E, Gomes B. D. Aspergilosis invasiva en el paciente pediátrico oncológico: Revisión del tema a propósito de un caso. *Rev Enf Inf Ped.* 2006;9(75):80-92.
- 11) Ascioğlu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
- 12) Girmenia C, Nucci M, Martino P. Clinical significance of *Aspergillus* fungaemia in patients with haematological malignancies and invasive aspergillosis. *Br J Haematol* 2001; 114: 93-98.
- 13) Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121 (6):128-134
- 14) Morrison C, Lew E. Aspergillosis. *AJN* 2001; 101(8):40-48.
- 15) Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30:696-709.
- 16) Herbrecht R, Natarajan-Ame S, Letscher V, Canuet M. Invasive pulmonary aspergillosis. *Sem Respir Crit Care Med.* 2004; 25(2):192-202.
- 17) Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, Berger LA, Wallesby RK, McWhinney PH, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: A review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis.* 2000; 31:859-68.
- 18) Vaideeswar P, Prasad S, Deshpande JR, Pandit SP. Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy. *J. Postgrad Med* 2004;50:21-26
- 19) Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(7):707-717

- 20) Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol* 2002; 43:292-298.
- 21) Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5:609-22.
- 22) Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung K, Lee HG, Kim TS. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: Frequency and related CT and clinical factors. *J Comput Assist Tomogr.* 2001; 25(2):305-310.
- 23) Matt P, Bernet F, Habicht J, Gambazzi F, Gratwohl A, Zercowski H, et al. Predicting outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. *Chest.* 2004; 126(6):1783-1788.
- 24) Zarco RJ, Carbajal RL, Vázquez TO, Rodríguez HR, Reynes MJ. Aspergilosis pulmonar semi-invasiva en un paciente con dermatomiositis juvenil. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27(2):60-65.
- 25) Cornet M, Levy V, Fleury L, Lortholary J, Barquins S, Coureul M, et al. Efficacy of prevention by high-efficiency particulate air filtration or laminar airflow against *Aspergillus* airborne contamination during hospital renovation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(7):508-513.
- 26) Routsis C, Kaltas P, Bessis E. Airway obstruction and acute respiratory failure due to *Aspergillus* tracheobronchitis. *Crit Care Med.* 2004; 32(2):580-582.
- 27) Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26:781-805.
- 28) Dreizen S, Bodey GP, McCredie KB, Keating MJ. Orofacial aspergillosis in acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59:459-504.
- 29) Singh N, Yu VL, Rihs JD. Invasive aspergillosis in AIDS. *South Med J.* 1991;84:822-7.
- 30) Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: the contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest* 1987;92:95-9.
- 31) Geftter WB, Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Cassileth PA, Miller W. Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia: limitations in the diagnostic utility of the air crescent sign. *Radiology.* 1985;157:605-610
- 32) Taccone A, Occhi M, Garaventa A, Manfredini L, Viscoli C. CT of invasive pulmonary aspergillosis in children with cancer. *Pediatr Radiol.* 1993; 23:177-80.
- 33) Miranda AL, Olivar LV. Comportamiento del choque séptico frío y el choque séptico caliente en una unidad de terapia intensiva pediátrica de tercer nivel. Tesis para obtener la especialidad en pediatría médica. México 2006.

ANEXO 1

Tipo de criterio	Criterio
FACTORES DEL HUÉSPED	<p>Neutropenia (<500 neutrofilos/mm³ por >10 días). Persistencia de fiebre por >96 hrs. refractaria a un tratamiento antibacteriano de amplio espectro en pacientes con alto riesgo. Temperatura corporal >38° o <36° y algunos de los factores predisponentes siguientes: neutropenia prolongada (>10 días) en 60 días previos, uso reciente o actual de agentes inmunosupresivos en los 30 días previos, infección fúngica probada o probable durante episodios previos de neutropenia o coexistencia de SIDA sintomático. Signos o síntomas de enfermedad injerto vs. Huésped, particularmente severa (>2) o enfermedad extensiva crónica. Uso prolongado de corticosteroides (> 3 semanas) en los 60 días previos.</p>
CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS	<p>Resultado de cultivo positivo para moho de <i>Aspergillus</i> obtenido de esputo o lavado bronco alveolar. Cultivo positivo o descubrimiento tras evaluación directa citológica de moho en aspirado de senos paranasales. Resultado positivo para antígeno <i>Aspergillus</i> en lavado bronco alveolar, LCR o > 2 muestras de sangre. Hallazgo positivo citológico o microscópico directo para elementos fúngicos de <i>Aspergillus</i> de un fluido de sitio estéril. Dos resultados positivos de cultivo de orina para levaduras en ausencia de catéter urinario.</p>
CRITERIOS CLINICOS	
Infecciones del tracto respiratorio inferior	
Mayor	Cualquiera de los siguientes infiltrados en TAC; signo del halo, signo de aire creciente o cavidad sin área de consolidación.
Menor	Síntomas de tracto respiratorio inferior (tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea); hallazgo de frote pleural; infiltrado no parecido al criterio mayor; derrame pleural.
Infección sinusal	
Mayor	Evidencia radiológica sugerente (Ej. Erosión sinusal o extensión de la infección en áreas adyacentes óseas, destrucción extensa de base de cráneo).
Menor	Síntomas respiratorios superiores (Ej. Descarga nasal, estornudo); ulceración nasal, congestión de mucosa o epistaxis; edema periorbitario, sensibilidad maxilar, lesiones necróticas negruzcas o perforación del paladar.
Infección del SNC	
Mayor	Evidencia radiológica sugerente de infección del SNC (Ej. Mastoiditis u otro foco parameningeo, empiema extradural, signos de lesión intraparenquimatosa cerebral o medular).
Menor	Signos y síntomas neurológicos focales (incluyendo convulsiones focales, hemiparesias y parálisis de nervios craneales); cambios mentales; signos de meningitis, anomalías en el LCR, bioquímica y cuenta celular (negativo para cultivo para otro patógeno y células neoplásicas).

BIBLIOGRAFIA

- 1) William J. S. Pediatric Aspergillosis: Disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(4):358-64
- 2) Groll AH, Shah PM, Mentzel C. Trends in postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect.* 1996;33:23-32.
- 3) Mc Neil MM, Nash SL, Hajjeh RA. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis.* 2000; 33:641-647
- 4) Gary W.P. Glenn D. R. Emerging fungal diseases: The importance of the host. *Clin Lab Med* 2004;24:691-719
- 5) Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:909-17
- 6) Shaw FW, Warthen HJ. Aspergillosis of bone. *South Med J.* 1936;29:1070-1071
- 7) Walmsley S, Devi S, King S, Schneider R, Richardson S, Ford- Jones L. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital: a ten year review. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12:673-682
- 8) Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: a 34 year experience. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1210-1219
- 9) Kieren A. M, Patterson P, Denning D. Aspergillosis, Pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Infect Dis Clin N Am.* 2002;16:875-94
- 10) Arza F. S, Coria L. J, Rosales U. E, Gomes B. D. Aspergillosis invasiva en el paciente pediátrico oncológico: Revisión del tema a propósito de un caso. *Rev Enf Inf Ped.* 2006;9(75):80-92.
- 11) Ascioğlu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
- 12) Girmenia C, Nucci M, Martino P. Clinical significance of *Aspergillus* fungaemia in patients with haematological malignancies and invasive aspergillosis. *Br J Haematol* 2001; 114: 93-98.
- 13) Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121 (6):128-134
- 14) Morrison C, Lew E. Aspergillosis. *AJN* 2001; 101(8):40-48.
- 15) Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30:696-709.
- 16) Herbrecht R, Natarajan-Ame S, Letscher V, Canuet M. Invasive pulmonary aspergillosis. *Sem Respir Crit Care Med.* 2004; 25(2):192-202.
- 17) Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, Berger LA, Wallesby RK, McWhinney PH, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: A review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis.* 2000; 31:859-68.
- 18) Vaideeswar P, Prasad S, Deshpande JR, Pandit SP. Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy. *J. Postgrad Med* 2004;50:21-26
- 19) Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(7):707-717

- 20) Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol* 2002; 43:292-298.
- 21) Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5:609-22.
- 22) Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung K, Lee HG, Kim TS. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: Frequency and related CT and clinical factors. *J Comput Assist Tomogr.* 2001; 25(2):305-310.
- 23) Matt P, Bernet F, Habicht J, Gambazzi F, Gratwohl A, Zercowski H, et al. Predicting outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. *Chest.* 2004; 126(6):1783-1788.
- 24) Zarco RJ, Carbajal RL, Vázquez TO, Rodríguez HR, Reynes MJ. Aspergilosis pulmonar semi-invasiva en un paciente con dermatomiositis juvenil. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27(2):60-65.
- 25) Cornet M, Levy V, Fleury L, Lortholary J, Barquins S, Coureul M, et al. Efficacy of prevention by high-efficiency particulate air filtration or laminar airflow against *Aspergillus* airborne contamination during hospital renovation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(7):508-513.
- 26) Routsis C, Kaltasas P, Bessis E. Airway obstruction and acute respiratory failure due to *Aspergillus* tracheobronchitis. *Crit Care Med.* 2004; 32(2):580-582.
- 27) Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26:781-805.
- 28) Dreizen S, Bodey GP, McCredie KB, Keating MJ. Orofacial aspergillosis in acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59:459-504.
- 29) Singh N, Yu VL, Rihs JD. Invasive aspergillosis in AIDS. *South Med J.* 1991;84:822-7.
- 30) Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: the contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest* 1987;92:95-9.
- 31) Gefter WB, Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Cassileth PA, Miller W. Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia: limitations in the diagnostic utility of the air crescent sign. *Radiology.* 1985;157:605-610
- 32) Taccone A, Occhi M, Garaventa A, Manfredini L, Viscoli C. CT of invasive pulmonary aspergillosis in children with cancer. *Pediatr Radiol.* 1993; 23:177-80.
- 33) Miranda AL, Olivar LV. Comportamiento del choque séptico frío y el choque séptico caliente en una unidad de terapia intensiva pediátrica de tercer nivel. Tesis para obtener la especialidad en pediatría médica. México 2006.