

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**  
**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**



**“PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE AÑO 2011”**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE**

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**ERICKA IVONNE REAL PEÑA**

**R-2011-1302-20**



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.



DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS  
UNIDAD DE ATENCION MEDICA  
COORDINACION DE UNIDADES MEDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
U.M.A.E. PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE  
GUADALAJARA, JALISCO

**DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

No. DE AUTORIZACION DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION:  
**2011 - 1302 - 020**

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el  
aval de su Director de tesis para obtener el grado de especialista en:

## **NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO:

**ERICKA IVONNE REAL PEÑA**

**"PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLINICO-  
EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON ASPERGILOSIS  
BRONCOPULMONAR ALÉRGICA EN LA UMAE HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA CMNO AÑO 2011"**

DIRECTOR DE TESIS:  
Dra. ANA ROCÍO MORÁN MENDOZA

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD:  
Dr. JOSÉ ALBERTO TLACUILO PARRA

Guadalajara, Jalisco, Febrero 2012

## INDICE

1. Título	3
2. Identificación de los autores	4
3. Marco teórico	7
4. Planteamiento del problema	22
5. Pregunta de investigación	22
6. Justificación	22
7. Magnitud, trascendencia, vulnerabilidad y factibilidad	23
8. Objetivo general	23
9. Objetivos específicos	23
10. Material y métodos	24
11. Criterios de inclusión	24
12. Criterios de exclusión	24
13. Criterios de no inclusión	24
14. Operacionalización de las variables	25
15. Recursos e infraestructura	28
16. Análisis estadístico	28
17. Método de recolección de la información	28
18. Procedimiento del procesamiento de datos	29

---

19. Consideraciones éticas	29
20. Resultados	30
21. Análisis de resultados	38
22. Conclusiones	44
23. Referencias bibliográficas	45
24. Anexos	49
25. <b>Dictamen de autorización de tesis</b>	56

---

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**TITULO:**

**PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE AÑO 2011.**

## IDENTIFICACION DE AUTORES

<b>TESISTA</b>	Dra. Ericka Ivonne Real Peña
<b>CARGO</b>	Residente de 2° año de Neumología Pediátrica
<b>INSTITUTO</b>	IMSS
<b>ADSCRIPCION</b>	CMNO Hospital de Pediatría. Servicio de Neumología Pediátrica
<b>CORREO</b>	ericka.real@gmail.com
<b>TELEFONO</b>	38 24 45 27
<b>TUTOR RESPONSABLE DE TESIS</b>	Dra. Ana Rocío Moran Mendoza
<b>CARGO</b>	Inmunoalergólogo pediatra
<b>INSTITUTO</b>	IMSS
<b>ADSCRIPCION</b>	CMNO Hospital de Pediatría. Servicio de Inmunoalergias Pediátrica
<b>CORREO</b>	arm@yahoo.com
<b>TELEFONO</b>	3312812794

**INVESTIGADOR** 1. Dra. Martha Susana López Pérez  
**ASOCIADO**  
**CARGO** Neumólogo Pediatra  
**INSTITUTO** IMSS  
**ADSCRIPCION** CMNO Hospital de Pediatría.  
Servicio de Neumología pediátrica  
**CORREO** susylop@gmail.com  
**TELEFONO** 3331059582

**INVESTIGADOR** 2. Dr. Héctor Hernán Ruíz Gutiérrez  
**ASOCIADO**  
**CARGO** Neumólogo Pediatra  
**INSTITUTO** IMSS  
**ADSCRIPCION** CMNO Hospital de Pediatría.  
Servicio de Neumología pediátrica  
**CORREO** hruizdr@yahoo.com.mx  
**TELEFONO** 3312982605



**INVESTIGADOR** 3. Dr. Ambrocio Aguilar Aranda  
**ASOCIADO**  
**CARGO** Neumólogo Pediatra  
**INSTITUTO** IMSS  
**ADSCRIPCION** CMNO Hospital de Pediatría.  
Servicio de Neumología pediátrica  
**CORREO**  
**TELEFONO** 3331561895

**INVESTIGADOR** 4. Dra. Cecilia Colunga Rodríguez  
**ASOCIADO**  
**CARGO** Investigadora  
**INSTITUTO** IMSS  
**ADSCRIPCION** CMNO Hospital de Pediatría.  
Departamento de salud publica  
**CORREO** ccolungar@yahoo.com  
**TELEFONO** 36-68-30-00 Ext: 31663

## MARCO TEORICO

### INTRODUCCIÓN

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una complicación importante en niños portadores de asma atópica, fibrosis quística (FQ) y otras enfermedades pulmonares crónicas asociadas a bronquiectasias. Esta afectación es el resultado de la colonización de la vía aérea por *Aspergillus*, habitualmente *fumigatus*, que produce una reacción de hipersensibilidad tipo Th2CD4 con la producción exagerada de IgE total y específica. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes que presenten secreciones bronquiales en moldes café, aparición o aumento de sibilancias, infiltrados pulmonares y reducción de la función pulmonar. Si esta afección no es tratada precozmente puede conducir a un severo deterioro de la función pulmonar y a largo plazo llegar a fibrosis. El diagnóstico es difícil debido a la sobreposición de las manifestaciones clínicas y radiológicas de la ABPA con exacerbaciones pulmonares producidas por bacterias o virus.<sup>1</sup>

*Aspergillus sp.* Es un hongo filamentoso, saprófito, típicamente oportunista, se puede encontrar en el suelo, en las plantas y en materia orgánica en descomposición, durante todo el año, especialmente en otoño e invierno. Existen diferentes especies, pero *Aspergillus fumigatus* es el responsable del 80% de las infecciones en humanos, menos frecuentemente *flavus*, *níger*, *terreus*, *nidulans*, *orizae*, *ochraceus*.<sup>2,3</sup>

Las esporas de este tipo de hongo debido a su pequeño tamaño (2 a 3.5  $\mu$ ) entran fácilmente a la vía aérea y por ser termoestables crecen en forma óptima en el ser humano. En un individuo susceptible germina formando hifas, que miden 3 a 7  $\mu$ , se ramifican en ángulo de 45° de esta manera colonizan los bronquios. Las esporas se cultivan en medio de Saboraud, la tinción de las hifas se hace con KOH y blanco de calcoflúor.<sup>1,2</sup>

Ese hongo requiere condiciones especiales del huésped, así por ejemplo, la aspergilosis invasiva se manifiesta en inmunodeficiencias severas; el aspergiloma en cavidades pulmonares preexistentes; la aspergilosis pulmonar crónica en inmunodeficiencias menores o en enfermedades pulmonares crónicas (EPC).<sup>2</sup>

La colonización por *A. fumigatus* se define como la presencia del mismo en esputo, o más estrictamente el aislamiento mediante cultivo en dos o más ocasiones durante un año. Así mismo se

ha demostrado un efecto deletéreo en la función pulmonar en estos pacientes. En un estudio realizado en el año 2006 en el Centro de Referencia para Fibrosis quística en la Universidad del Hospital de Marsella, Francia se revisaron 85 expedientes de pacientes con FQ, encontrando colonización con *S. aureus* en 56.6%, *P. aeruginosa* en 44.4% y *Aspergillus sp.* en 45%. Se analizaron los factores de riesgo para colonización por *Aspergillus sp.* y desarrollo de ABPA encontrando los siguientes: índice de masa corporal (IMC) menor al percentil 3, uso prolongado de azitromicina (>12 meses) y de alfadornasa (>18 meses). La azitromicina tiene un efecto inmunomodulador que inhibe la quimiotaxis de neutrófilos e infiltración de los mismo hacia la vía aérea disminuyendo la producción de IL-8 y LTB4, inhibiendo la liberación de aniones superóxido por los neutrófilos, incrementando el riesgo de colonización por *A. fumigatus*. La asociación de alfadornasa e inhibición de la función de la elastasa del neutrófilo también predispone a la colonización por *Aspergillus sp.*<sup>4</sup> Así mismo se ha visto que a mayor tiempo de colonización por *S. maltophilia* y a mayor uso de esteroides orales en pacientes con FQ es mayor el riesgo de sensibilización para *A. fumigatus*.<sup>5</sup>

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una afección poco frecuente, especialmente en pediatría, solo existen escasas series nacionales publicadas tanto en adultos como en niños.<sup>6,7</sup> Esta condición afecta a individuos genéticamente susceptibles<sup>8,9</sup>, especialmente en portadores de fibrosis quística (FQ), asma bronquial y otras formas de EPC, asociadas a bronquiectasias, como la producida luego de una neumonía por adenovirus (AVD).<sup>10,11</sup>

## PREVALENCIA

La prevalencia de ABPA es del 1-8% en pacientes con asma y ocurre especialmente en adultos.<sup>11</sup> En la FQ se manifiesta principalmente en niños mayores y adultos con un rango de 6-25%, aunque existen otras series en Brasil con prevalencia tan baja como del 2.7%.<sup>10,12,13</sup> La prevalencia aumenta en pacientes mayores de 6 años, con función pulmonar disminuida e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Además se asocia a la colonización por *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomona maltophilia* y *Candida albicans*. *Aspergillus fumigatus* se aísla con relativa frecuencia en el esputo de pacientes con FQ (9-57%); sin embargo, la sola presencia de este agente no indica necesariamente el diagnóstico.<sup>14,15</sup> En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Westmead, Sydney, Australia fueron analizados 277 expedientes de pacientes con FQ del año 1998-

2003 encontrando una prevalencia de colonización con *Aspergillus sp.* de 7.4% en 1998, a 18.8% en el 2002. En el 4.7% (en 13 pacientes) se diagnosticó APBA.<sup>16</sup>

En otro estudio retrospectivo realizado mediante el Registro Epidemiológico Europeo de FQ se analizaron 12,447 expedientes de 224 centros de referencia para FQ de nueve países encontrando una prevalencia del 7.8% (con rangos de 2.1% en Suiza a 13.6% en Bélgica). La prevalencia fue baja en pacientes menores de 6 años, pero casi constante (10%) en mayores de 6 años. Se ha encontrado predisposición genética diagnosticando ABPA en 8% de pacientes con mutación dicigota  $\Delta F508$  y en 5-6% con la mutación  $\Delta F508/G551D$ ,  $\Delta F508/G542X$  y  $\Delta F508/N1303K$ .<sup>17</sup>

## PATOGENIA

Para que la enfermedad se manifieste el huésped debe presentar una susceptibilidad genética, en este sentido es importante el antígeno (Ag) HLA tipo DR2 y DR5, en cambio el Ag HLA DQ2 confiere protección.<sup>18</sup> Además se debe considerar el tamaño del inoculo.

Los fenómenos inmunológicos involucrados no están del todo aclarados; sin embargo, es relevante la participación de linfocitos T-helper (ThCD4).<sup>19</sup> *Aspergillus sp.* induce la liberación de citocinas proinflamatorias, tales como interleucina (IL)-6, IL-8, además de toxinas que inhiben el batido ciliar, en tanto favorece la producción de proteasas como elastasa y colagenasa que disminuyen la fagocitosis y perpetúan el daño de la vía aérea.<sup>20</sup>

La hipersensibilidad tipo I se demuestra por la presencia de IgE total y específica elevadas en el suero de estos pacientes y los test cutáneos inmediatos positivos.<sup>21</sup>

La hipersensibilidad tipo III es responsable de la presencia de precipitinas y de la detección de IgG específica anti*aspergillus* en la reacción DDA (65% de positividad) y ELISA (95% de positividad).<sup>21</sup>

La hipersensibilidad tipo IV celular o tardía se evidencia por la infiltración linfocítica, la presencia de granulomas a nivel pulmonar, la transformación blástica y la proliferación de linfocitos al exponerlos a antígeno aspergilar.<sup>21</sup>

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico debe ser precoz para instaurar un tratamiento adecuado con el objeto de disminuir los síntomas, preservar la función pulmonar, evitar tratamientos innecesarios así como prevenir el desarrollo de bronquiectasias y fibrosis pulmonar.<sup>22,23</sup> Sin embargo el diagnóstico es difícil, debido a la sobreposición de las manifestaciones de la ABPA y de las exacerbaciones o infecciones de la FQ y de las crisis obstructivas bronquiales tanto en la FQ como en el asma.

Se debe tener un alto índice de sospecha frente a una pobre respuesta al uso de antibióticos, aparición o incremento de sibilancias, a pesar de un tratamiento broncodilatador adecuado y broncorrea en moldes, entre otros.

Diferentes criterios diagnósticos han sido establecidos en pacientes asmáticos y con FQ, desde los clásicos descritos por Patterson y Rosemberg de los cuales deben cumplirse 4 criterios mayores y uno menor para hacer diagnóstico de ABPA<sup>24,25</sup>(tabla1), hasta los actuales utilizados en Reino Unido y los del consenso de la Fundación de la FQ en Estados Unidos (tabla 2 y tabla 3).<sup>10</sup> Existe también una propuesta simplificada aplicada en la Unidad Broncopulmonar del Hospital Exequiel González Cortéz en Santiago de Chile (tabla 4).<sup>1</sup>

El diagnóstico se confirma al obtener mejoría clínica, reducción de los marcadores serológicos y regresión de los infiltrados en la radiografía de tórax con el uso de esteroides orales.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La ABPA se manifiesta por episodios de tos productiva con eliminación de esputo en moldes color café, aparición o aumento de sibilancias, disnea de diferente intensidad, ocasionalmente hemoptisis. Además puede producir síntomas sistémicos como compromiso del estado general, fiebre, cefalea, anorexia y pérdida de peso. En pacientes con FQ y en otras EPC es característico observar acentuación de la obstrucción bronquial, refractaria al tratamiento habitual, así como fracaso a la terapia antibiótica durante una exacerbación infecciosa. En el asma se puede manifestar como obstrucción bronquial de difícil manejo, descartadas otras causas.<sup>10,14,26.</sup>

Tabla 1.- Criterios diagnósticos clásicos de ABPA según Patterson, Rosenberg.

Criterios
<b>MAYORES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción bronquial</li> <li>- Eosinofilia</li> <li>- Test cutáneo (+) para Aspergillus</li> <li>- Precipitinas (+) para Aspergillus</li> <li>- IgE total elevada</li> <li>- IgE e IgG específicas elevadas</li> <li>- Infiltrados pulmonares transitorios</li> <li>- Bronquiectasias centrales</li> </ul>
<b>MENORES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de Aspergillus en el esputo mediante cultivo o hifas</li> <li>- Esputo café en molde</li> <li>- Test cutáneo (+) fase tardía</li> </ul>
<p>Modificados por Greenberger et al. se agregaron disminución de los niveles de IgE en un 50% y mejoría clínica luego del uso de corticoides.</p>

Tomado de Thia L, Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews 2009; 10: 37-42.

Tabla 2.- Criterios diagnósticos clásicos de ABPA en Fibrosis Quística en el Reino Unido (2002)

Criterios
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción bronquial</li> <li>- Infiltrados pulmonares</li> <li>- IgE sérica total &gt; 500 UI/ml o incremento en 4 veces</li> <li>- IgE específica o test cutáneo para Aspergillus positivo</li> <li>- Eosinofilia &gt; 500/mm<sup>3</sup></li> <li>- Cultivo para Aspergillus positivo o hallazgo de hifas en esputo</li> </ul>

Tomado de Thia L, Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews 2009; 10: 37-42.

Tabla 3.- Consenso de la Fundación de la Fibrosis Quística para la ABPA en USA según Stevens.

Criterios
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro clínico agudo/subagudo</li> <li>- IgE sérica total &gt; 1000 UI/ml</li> <li>- Test cutáneo (+) para Aspergillus</li> <li>- Precipitinas o IgG específica (+) para Aspergillus</li> <li>- Infiltrados intersticiales nuevos o en aumento</li> </ul>
<b>Screening anual:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantener un alto nivel de sospecha de ABPA en pacientes &gt; 6 años de edad.</li> </ul>
<b>Medición anual de IgE sérica total:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si IgE sérica total &gt; 500 UI/ml, practicar test cutáneo si es (+) solicitar IgE específica y considerar el diagnóstico.</li> <li>- Si IgE sérica total 200-500 UI/ml, repetir IgE total y otros test diagnósticos.</li> </ul>

Tomado de Thia L, Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews 2009; 10: 37-42.

Tabla 4.- Criterios diagnósticos de ABPA en pediatría. Unidad Broncopulmonar, Hospital Exequiel González Cortéz.

Criterios
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente portador de asma bronquial, fibrosis quística u otra enfermedad pulmonar crónica asociada a bronquiectasias.</li> <li>- Síntomas sugerentes de ABPA.</li> <li>- Cultivo para Aspergillus positivo o hallazgo de hifas en esputo.</li> </ul>
<b>Un criterio inmunológico mayor:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgE total &gt; 1000 UI/ml y/o IgE específica positiva (alto valor diagnóstico).</li> <li>- IgG específica y precipitinas (bajo valor diagnóstico).</li> </ul>

## RADIOGRAFIA DE TÓRAX

Infiltrados pulmonares transitorios o persistentes, subpleurales, especialmente en los lóbulos superiores y medios, los que se deben a obstrucción bronquial por tapones mucosos que desaparecen o disminuyen luego del tratamiento con esteroides (figuras 1A, 1B, 2A y 2B).<sup>27,28</sup>

## TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE TÓRAX (TAC de tórax)

Es considerada más sensible que la radiografía. Han sido descritas impactaciones mucosas, nódulos centrolobulares y engrosamiento pleural. En etapas más avanzadas pueden observarse bronquiectasias centrales o proximales varicosas y quísticas (figuras 3 y 4), cavitaciones y finalmente fibrosis pulmonar.<sup>29,30</sup> Las bronquiectasias centrales son características del ABPA (contrario a las de FQ que son periféricas).<sup>14</sup>

## MICROBIOLOGÍA

La prevalencia de *Aspergillus fumigatus* en el esputo de pacientes con FQ es de 10-60%, este rango se relaciona con el grado de exposición a las esporas, la gente que vive en áreas rurales y en casas mal ventiladas presentan índices más altos. En los pacientes portadores de FQ con ABPA la colonización ocurre en 45%, en contraste al 16% en los niños sin ABPA.

Se ha descrito una asociación entre *P. aeruginosa* y *S. maltophilia* con mayor riesgo de ABPA, una posible explicación es el uso de múltiples antibióticos durante las exacerbaciones infecciosas, favoreciendo el crecimiento del hongo. Se ha descrito que el diagnóstico de ABPA en pacientes con asma grave con cuadro clínico sugestivo puede confirmarse mediante tinción de Giemsa de esputo inducido, siendo este último un método diagnóstico sencillo y rápido.<sup>31</sup>



Figura 1A.- Rx tórax (pre-tratamiento): Infiltrados intersticiales que comprometen la lingula, lóbulo inferior izquierdo y lóbulo medio. Atelectasias laminares en el lóbulo inferior derecho. En el lóbulo superior derecho, en la región subpleural se aprecia una imagen condensante (enfermedad pulmonar crónica).



Figura 1B.- Rx tórax (post-tratamiento): Mínimos residuos lineales inespecíficos en el lóbulo superior derecho. Ténues infiltrados intersticiales en el lóbulo medio y lingula (enfermedad pulmonar crónica).



Figura 2A.- Rx tórax (pre-tratamiento): Hiperinsuflación pulmonar, bronquiectasias difusas, fibrosis pulmonar, condensación del lóbulo inferior izquierdo y de la lingula, infiltrados intersticiales bilaterales difusos (fibrosis quística).



Figura 2B.- Rx tórax (post-tratamiento): Disminución significativa de los infiltrados intersticiales y de la condensación (fibrosis quística).

Tomado de Thia I , Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews 2009; 10: 37-42.





Figura 3.- TAC tórax de alta resolución (nivel subcarinal): Bronquiectasias quísticas centrales en el lóbulo medio y lingula. Engrosamiento peri-bronquial bilateral (enfermedad pulmonar crónica).

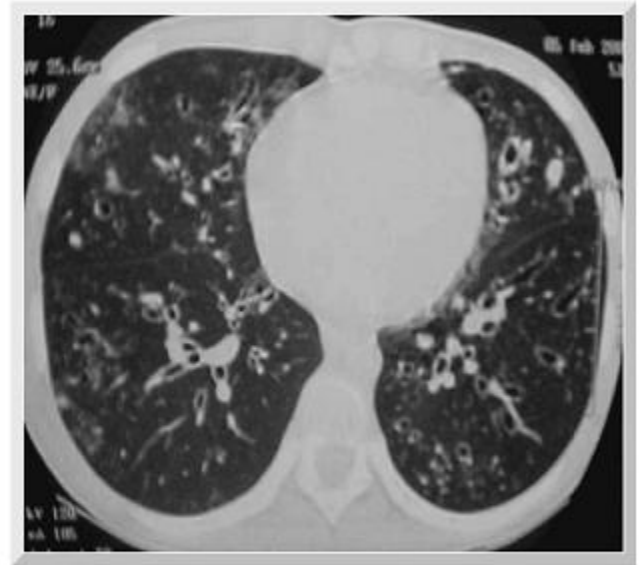


Figura 4.- TAC tórax de alta resolución (nivel subcarinal): Bronquiectasias bilaterales múltiples, impactación mucosa bilateral (fibrosis quística).

Tomado de Thia L, Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews 2009; 10: 37-42.

## TEST CUTANEO (PRICK TEST)

Detecta sensibilización a *Aspergillus* siendo un método rápido y de fácil realización. La prevalencia del test cutáneo para *Aspergillus* es de 23-28% en asmáticos y 29% en pacientes con FQ sin ABPA.<sup>14</sup>

## TEST SEROLOGICOS

### IgE total

En las fases agudas se encuentra elevada, presenta un alto valor diagnóstico. Debe ser >1,000 UI/ml o la elevación de 2 veces los títulos de base. Sirve como marcador de exacerbaciones y respuesta al tratamiento. Disminuye con la corticoterapia.<sup>14,32</sup>

### IgE específica para *Aspergillus*

Es un marcador más sensible comparado con niveles de IgE sérica total. Niveles >17.5 UI/ml medidas mediante RAST sugiere sensibilización a *Aspergillus*. Puede usarse como marcador de exacerbación o remisión de la enfermedad, también presenta un alto valor diagnóstico.<sup>14,32</sup>

## Eosinófilos sanguíneos

La eosinofilia tiene un rol limitado en el diagnóstico, ha sido descrita en pacientes con fibrosis quística colonizados por *P. aeruginosa* y asma alérgica.<sup>14</sup>

## OTROS EXAMENES

### Pruebas de función pulmonar

Espirometría: existe un patrón obstructivo reversible en las primeras etapas, posteriormente se hace irreversible y restrictivo. Los pacientes con ABPA presentan disminución del FEV1 y FEF50 en cualquier edad.<sup>17</sup>

Pletismografía: los parámetros en los que hay deterioro son la capacidad residual funcional (FRC), las resistencias específicas de la vía aérea (Raws), el volumen de gas total (TVG) y el índice de aclaramiento pulmonar.<sup>33</sup>

### Lavado broncoalveolar:

Se pueden determinar niveles de IgE, IgG e IgA específicas en casos dudosos así como cultivos para *A. fumigatus*.

## NUEVOS TEST SEROLOGICOS

Al momento actual uno de los mayores problemas para diagnosticar ABPA nace de la falta de aislamiento micótico específico. Nuevos métodos han sido propuestos basados en antígenos recombinantes específicos para *A. fumigatus* que estimulan la producción de IgE específica, detectada mediante ELISA, la cual ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad que la IgE total y específica.

Los Ag recombinantes Asp f1, Asp f2, Asp f3, Asp f4 y Asp f6 han sido evaluados para diferenciar la FQ con y sin ABPA. Se encontró que la detección de IgE anti Asp f1 y f3 en individuos con FQ sensibilizados sin ABPA tenían un 100% de especificidad y 88% sensibilidad. En cambio la IgE específica anti Asp f4 y f6 se detectan exclusivamente en la ABPA. Los Ag recombinantes pueden hacer el diagnóstico antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, como también diferenciar la sensibilización de la enfermedad.<sup>17,34</sup>

Las subclases de IgG pueden ayudar al diagnóstico, especialmente como screening, la confirmación requiere de otros test serológicos. El incremento de los títulos de Af-IgG1, Af-IgG2 y Af-IgG4 ha sido descrito en ABPA, siendo la más específica la Af-IgG4, no obstante se requieren más estudios.<sup>14</sup>

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Deben ser considerados procesos asociados a obstrucción bronquial, infiltrados pulmonares nuevos, bronquiectasias y eosinofilia (Tabla 4)

## ETAPAS CLINICAS

- Etapa I (aguda): Primer episodio que se caracteriza por la presencia de los criterios diagnósticos con infiltrados pulmonares apicales, condensantes o atelectasias lobares debido a tapones de secreciones espesas que ocluyen los bronquios e IgE muy elevada. Luego del tratamiento: mejoría clínica, de la función pulmonar, resolución de los infiltrados y disminución de IgE total en un 50% aproximadamente.
- Etapa II (remisión): Asintomática, luego del tratamiento de las etapas I o III. Sin infiltrados pulmonares al menos luego de terminado el tratamiento.
- Etapa III (exacerbación o recurrencia): Paciente con ABPA conocida y que presenta todas las características de la etapa I.
- Etapa IV (corticodependencia): El paciente debe recibir corticoides en forma permanente para que el cuadro pueda ser controlado. Los niveles de IgE se mantienen elevados. Pueden existir infiltrados. TAC de tórax: bronquiectasias centrales.
- Etapa V (fibrosis irreversible): En la TAC de tórax presentan fibrosis pulmonar, bronquiectasias irreversibles y cavitaciones. Infecciones por *S. aureus*, *P. aeruginosa* o Micobacterias no tuberculosas (*chelonae*, *avium*). Puede existir hipoxemia, hipertensión pulmonar y cor pulmonale.<sup>10,27</sup>

**Tabla 4.- Diagnóstico diferencial.**

### **Cuadros clínicos**

#### **Enfermedades asociadas a obstrucción bronquial o infiltrados pulmonares:**

- Exacerbaciones virales o bacterianas en la FQ.

#### **Enfermedades asociadas a bronquiectasias:**

- Fibrosis quística sin ABPA
- Inmunodeficiencias
- Síndrome de cilio inmóvil

#### **Enfermedades asociadas a eosinofilia:**

- Asma sin ABPA
- Neumonía eosinofílica
- Alergia a medicamentos
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Helmintos
- Granulomatosis broncocéntrica

Tomado de Thia L, Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews 2009; 10: 37-42.

### MONITORIZACION DE LAS ETAPAS

El objetivo es la monitorizar la evolución del paciente.

- Etapas I y III: Debe tomarse IgE total al inicio del tratamiento y cada 4 semanas los 3 primeros 3 meses y luego cada 8 semanas por los 6 meses siguientes. Primero se observa una declinación progresiva de la IgE total y luego se estabiliza dando una línea de base, de esta manera se obtiene un marcador que permite detectar ulteriores exacerbaciones. Además se debe practicar cultivo de secreción bronquial para hongos, radiografía de tórax al inicio, luego a las 3 semanas, al finalizar la terapia y si se detecta una recurrencia, y una espirometría al inicio y al término del tratamiento, o más frecuentemente si existe falla en la respuesta al tratamiento.
- Etapa II: IgE total cada 3 meses, si se detecta un aumento del 100% sobre la línea de base se debe practicar una radiografía de tórax, si muestra infiltrados el paciente pasa a la etapa III.
- Etapa III: Los exámenes más útiles son la IgG e IgE específicas, debido a que su cuantía no se ve influenciada por los corticoides orales, los que alteran el nivel sérico de la IgE total y la cuantificación de eosinófilos. En casos dudosos puede medirse la IgE, IgG específicas, incluso IgA en secreción bronquial obtenidas mediante lavado broncoalveolar (LBA).
- Etapa IV: Detección y tratamiento de las infecciones de las bronquiectasias por *S. aureus*, *P. aeruginosa* o Micobacterias no tuberculosas.
- Etapa V: Detección y tratamiento de la hipoxemia, hipertensión pulmonar y cor pulmonale.<sup>10</sup>

## TRATAMIENTO

### Objetivos:

- a. Control de la exacerbación (hipersensibilidad): desaparición de los infiltrados pulmonares.
- b. Erradicar la colonización y/o proliferación de *Aspergillus sp.*
- c. Evitar mayor deterioro de la función pulmonar.

### Monitorización:

- a. Seguimiento clínico: fiebre, tos, esputo en moldes, disnea, entre otros.
- b. Control radiológico: desaparición de infiltrados.

- c. Control espirométrico.
- d. Determinación de IgE total.
- e. Vigilancia de los efectos secundarios de corticosteroides.

Fármacos:

Corticosteroides sistémicos (de elección)

- a. Prednisona: 2 mg/kg/día durante 5 meses.<sup>35</sup>
- b. Metilprednisolona en pulsos: utilizada a dosis altas 15-20 mg/kg/día durante 3 días con intervalos de 3-4 semanas hasta el control, posteriormente cada 6-8 semanas hasta la remisión de síntomas. Se utiliza en pacientes que no responden a tratamiento convencional con esteroide orales en combinación con itraconazol.<sup>36</sup>

Corticoides inhalados

Control de la obstrucción bronquial, no previenen las exacerbaciones de ABPA ni reducen los infiltrados pulmonares.

Terapia coadyuvante

- a. Beta adrenérgicos inhalados para el control de la obstrucción bronquial.
- b. Manejo de las bronquiectasias: fisioterapia respiratoria y uso de antibióticos.

Antifúngicos

Itraconazol: Su uso ha sido recomendado tanto en pacientes con ABPA y asma severo persistente así como pacientes con FQ debido a que reduce la cantidad de corticoides orales y se ha visto mejoría en el FEV1 y negativización de los cultivos para *A. fumigatus*. Las dosis recomendadas son de 2-5 mg/kg/día por 5 meses (dosis máxima: 400 mg/día).<sup>37,38,39</sup>

Anticuerpo monoclonal humanizado anti IgE (Omalizumab)

En la etapa de corticodependencia se ha observado mejoría clínica y de la función pulmonar, además de menos exacerbaciones pulmonares. Zirbes et al confirmaron un efecto ahorrador de esteroide con el uso de omalizumab subcutáneo en dosis de 300 mg c/2 semanas.<sup>40</sup>

Cornelis K. Van Der Ent et al. fueron los primeros en reportar una mejoría dramática en un período de seis semanas tanto en los síntomas respiratorios así como en el FEV1 en una niña de 12 años tratada con aplicación bisemanal subcutánea con anti IgE, en la cual pudo retirarse el manejo con esteroides orales.<sup>41,42</sup>

Kanu A. et al así como Randhawa I. et al. reportan casos de una paciente de 13 años y otra de 14 años con FQ con inadecuada respuesta al uso de esteroides orales y antibióticos con exacerbaciones frecuentes y además tenían efectos secundarios de esteroide (intolerancia a la glucosa y trastornos del estado de ánimo) por lo cual se decidió la administración de omalizumab observándose franca mejoría de los síntomas respiratorios así como en el FEV1 posterior a la segunda dosis.<sup>43,44</sup>

Omalizumab se ha utilizado también en pacientes con asma grave con efecto ahorrador de esteroides y mejoría franca en FEV1 así como de la sintomatología respiratoria.<sup>45,46,47,48,49</sup>

Tratamiento según etapa clínica:

- Etapa I y III: Corticoides sistémicos. Considerar itraconazol.
- Etapa II: No requiere tratamiento.
- Etapa IV: Corticoides permanentes. Omalizumab.
- Etapa V: Tratamiento de las bronquiectasias infectadas, oxigenoterapia, tratamiento de la hipertensión pulmonar, del cor pulmonale, y finalmente considerar el trasplante pulmonar.

## COMPLICACIONES

ABPA se asoció con rangos mayores de colonización microbiana, neumotórax y hemoptisis masiva así como niveles elevados de IgG sérica y pobre estado nutricional.<sup>17</sup>

Dentro de otras complicaciones crónicas se encuentran:

- a. Neumonía necrotizante crónica, con lesiones fibrocavitarias de los lóbulos superiores.
- b. Neumonitis por hipersensibilidad.

- c. Neumonía eosinofílica y bronquitis broncocéntrica.
- d. Neumonitis intersticial linfoide o descamativa.
- e. Bronquiolitis obliterante.
- f. Infiltrados pulmonares en la etapa V de la ABPA producidos por la infección por *P. aeruginosa* o *A. aureus*.
- g. Complicación infiltrativa y cavitaria en la etapa V por infección con Micobacterias no tuberculosas (*Chelonae*).<sup>7</sup>

### PRONOSTICO

El pronóstico de las etapas I, II y III (las más frecuentes en pediatría), en general es bueno, si se hace un diagnóstico y tratamiento precoz, de esta forma se evita mayor deterioro de la función pulmonar y la progresión a etapas más avanzadas de la enfermedad. En la etapa IV es regular, debido a que el uso permanente de corticoides orales se asocia a mayor morbilidad, especialmente en los portadores de FQ.

En la etapa V o fibrocavitaria irreversible el pronóstico es malo, debido a las frecuentes reagudizaciones infecciosas pulmonares así como hipoxemia, que evoluciona a la insuficiencia respiratoria crónica progresiva, hipertensión pulmonar y cor pulmonale, todo lo cual conduce a la oxigenodependencia, y finalmente debe ser considerado el trasplante pulmonar.<sup>10</sup>



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La prevalencia de ABPA es de 1-8% en pacientes con asma y en pacientes con FQ de 6-25% a nivel mundial, en México no se conoce dicha prevalencia. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente se tienen captados a 53 niños con fibrosis quística (censados hasta junio del 2010). En estos niños no se conoce la prevalencia de ABPA, ni las características clínico-epidemiológicas de los mismos.

Asimismo se atienden en el servicio de neumología e inmunología una gran cantidad de asmáticos no controlados en los cuales se ignora igualmente la prevalencia y características clínico-epidemiológicas de ABPA.

Es importante que a estos pacientes se les proporcione una atención adecuada y oportuna, por lo anterior es necesario conocer sus características clínico epidemiológicas, no obstante, en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente no se ha realizado un estudio sistemático que permitan identificar y caracterizar a esta población.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la prevalencia y las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica en UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente?

## **JUSTIFICACION**

La ABPA es una complicación importante en niños portadores de asma atópica, FQ y otras enfermedades pulmonares crónicas asociadas a bronquiectasias. Si esta afección no es tratada precozmente puede conducir a un severo deterioro de la función pulmonar y a largo plazo llegar a fibrosis. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente no se conoce la prevalencia de ABPA y por lo anterior para evitar mayor deterioro en la función pulmonar de estos pacientes es importante la detección temprana y tratamiento de los mismos.

## **MAGNITUD, TRASCENDENCIA, VULNERABILIDAD Y FACTIBILIDAD**

La prevalencia de ABPA es de 1-8% en pacientes con asma y en pacientes con FQ de 6-25% a nivel mundial, en México no se conoce dicha prevalencia. La ABPA es una complicación importante de FQ y asma. Si la ABPA no es tratada tempranamente esta puede causar daño grave en la función pulmonar por inflamación persistente en la vía aérea. Por lo tanto es importante el diagnóstico temprano y tratamiento de ABPA para prevenir el daño pulmonar irreversible. La realización de este estudio es factible en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente ya que es un centro de referencia para pacientes FQ y asma no controlado. Por otra parte se cuenta con los recursos necesarios para hacer el diagnóstico reconocer las características clínico-epidemiológicas de estos pacientes e iniciar un tratamiento oportuno.

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia y las características clínico epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con aspergilosis broncopulmonar alérgica en la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO en el año 2011.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Identificar las características socio demográficas de los pacientes con diagnóstico de ABPA tales como sexo, edad, escolaridad y lugar de origen.
2. Identificar las características clínicas y tratamientos que han recibido los pacientes con ABPA.
3. Describir los datos de laboratorio, gabinete y función pulmonar que presentan los pacientes con ABPA.
4. Identificar la severidad y el nivel de control del asma en pacientes pediátricos asmáticos con ABPA.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio transversal.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

El universo de estudio serán pacientes que sean derechohabientes del IMSS, con diagnóstico de fibrosis quística y asma severa que acuden a control a los servicios de neumología e inmunología de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO en el período del 01 de enero al 30 de septiembre de 2011.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y SISTEMA DE MUESTREO**

El tamaño de la muestra será por conveniencia, el sistema será casos consecutivos, integrando pacientes de enero a septiembre 2011.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Pacientes pediátricos que sean derechohabientes IMSS con antecedente previo de asma y/o fibrosis quística que acudan a control a los servicios de neumología e inmunología de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Pacientes pediátricos que sean derechohabientes IMSS con asma y/o fibrosis quística que dejen de acudir a control o que no cuenten con las mediciones de laboratorio completas para la realización del tamizaje para ABPA.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSION**

1. Pacientes en los que no pueda localizarse el expediente o que los padres no estén de acuerdo con participar en el estudio.

## VARIABLES

Las variables del estudio incluyen: Género, edad, tipo de vivienda, estado nutricional, patología previa asociada, pruebas de función respiratoria, exámenes de laboratorio, exámenes de gabinete, tratamientos previos, historia de exacerbaciones, nivel de control del asma y clasificación del asma.

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>MEDICION</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESTADÍSTICO</b>
GENERO	Grupo taxonómico de especies que poseen uno o varios caracteres comunes	Masculino o femenino	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia y porcentaje
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Se medirá en años	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar
TIPO DE VIVIENDA	Características de la vivienda del paciente	Urbana o rural	Cualitativa dicotómica	Frecuencia o porcentaje
PESO	Una medida de la fuerza gravitacional que actúa en un objeto se mide en gramos o kilogramos	Bascula graduada en kg	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar
TALLA	Estatura o longitud del cuerpo humano	Se medirá con estadímetro graduado en cm	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar

ASMA	Enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por hiperreactividad bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo	Clínica	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia y porcentaje
FIBROSIS QUISTICA	Enfermedad causada por mutaciones que afectan la proteína reguladora de conductancia del cloro	Clínica y medición de electrolitos en sudor	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia y porcentaje
ABPA	Enfermedad causada por colonización de la vía aérea por <i>Aspergillus sp</i> que produce una reacción de hipersensibilidad con producción de IgE total y específica	Clínica y laboratorio	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia y porcentaje
PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA	Pruebas mediante las cuales se mide la función pulmonar	Espirometría, Oscilometría de impulso y Pletismografía	Cualitativa nominal	Frecuencia y porcentaje

EXAMENES DE LABORATORIO	Mediciones séricas de IgE total y específica para <i>A. fumigatus</i> , cultivo de exudado faríngeo o esputo, Prick, test de hipersensibilidad tardía, eosinófilos	Mediciones séricas, cultivos , y pruebas cutáneas	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar
EXAMENES DE GABINETE	Radiografía de tórax, TAC de tórax	Toma de Radiografía y TAC de alta resolución	Cualitativa nominal	Frecuencia y porcentaje
TRATAMIENTOS PREVIOS	Medicamentos utilizados previamente para su patología de base	Ciclos tomados	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar
HISTORIA DE EXACERBACIONES	Hospitalizaciones en el último año o uso de esteroides sistémicos	Cantidad de hospitalizaciones	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar
NIVEL DEL CONTROL DEL ASMA	Control del asma en los últimos 3 meses según el consenso GINA	Cuestionario de nivel de control del asma del consenso GINA	Cualitativa nominal	Frecuencia y porcentaje
CLASIFICACION DEL ASMA	Clasificación del asma en los últimos 3 meses según el consenso GINA	Cuestionario de nivel de clasificación del asma del consenso GINA	Cualitativa nominal	Frecuencia y porcentaje

## RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Los recursos humanos, de laboratorio y gabinete serán proporcionados por parte del Hospital de Pediatría del CMNO. El equipo de cómputo y la papelería así como programas estadísticos para realizar el análisis de los datos serán proporcionados por los investigadores.

## METODO ESTADISTICO

Se trata de un estudio observacional descriptivo por lo tanto se utilizaran medidas de tendencia central (media, mediana y moda); de dispersión (desviación estándar), proporciones y porcentajes.

## METODO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

### RECOLECCION DE DATOS

PASO 1: Se realizará un tamizaje mediante toma de IgE sérica total, eosinófilos en sangre periférica, radiografía de tórax y cultivo de exudado faríngeo a los pacientes con asma y fibrosis quística.

PASO 2: Aquellos con IgE sérica total >1,000, eosinofilia >4% o cultivo positivo para *A. fumigatus* y datos radiológicos sugestivos de ABPA se les realizará prick para *A. fumigatus* y prueba de hipersensibilidad tardía así como IgE específica para *A. fumigatus*.

PASO 3: Una vez hecho el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica (guiado por el cuestionario de Patterson y Rosemberg para pacientes con asma y mediante el cuestionario del consenso de la fundación de la FQ para ABPA en USA del 2003 según Stevens para pacientes con FQ) se les realizará un formulario que incluye:

- a. Características sociodemográficas
- b. Estado nutricio
- c. Patología previa asociada
- d. Pruebas de función respiratoria
- e. Exámenes de laboratorio

- f. Nivel de control del asma en los últimos 3 meses (mediante cuestionarios para nivel de control y de severidad del asma tomados del GINA).

En cuanto al nivel control del asma es importante mencionar que se aplicaran dos cuadros de clasificación de la misma, el primero incluye la clasificación actual que se basa en el control del asma, encasillando a los pacientes en uno de 3 grados: a) Asma controlada; b) Asma parcialmente controlada; c) Asma no controlada. El segundo cuadro es la clasificación utilizada antiguamente por grados de severidad del asma, encasillando a los pacientes en uno de cuatro grados: a) Asma intermitente; b) Asma leve persistente; c) Asma moderada persistente; d) Asma grave persistente. Lo anterior sirve como punto de partida para seguimiento en estudios posteriores de los pacientes con ABPA, para observar su curso clínico y calidad de vida de acuerdo a la conducta terapéutica que se siga.

## **PROCEDIMIENTOS DE PROCESAMIENTO DE DATOS**

Se utilizara el programa estadístico SPSS versión 19 y Excel 2007 y Microsoft office Word 2007.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se solicitará la aprobación del Comité local de Investigación para llevar a cabo dicho estudio. El estudio se elabora siguiendo las Guías de las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por la XLI Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en 1989. De acuerdo a la Ley General de Salud Mexicana nuestro protocolo se clasifica sin riesgo. Se dará a los padres y/o tutores de los pacientes un consentimiento informado donde se hace constar que se tomarán datos del expediente clínico respetando su derecho de privacidad y confidencialidad.



## RESULTADOS

Se tamizaron 101 pacientes, 62 pacientes con asma y 39 con fibrosis quística. Fueron 61.38% del sexo masculino y 38.61% femeninos (Figura 1).

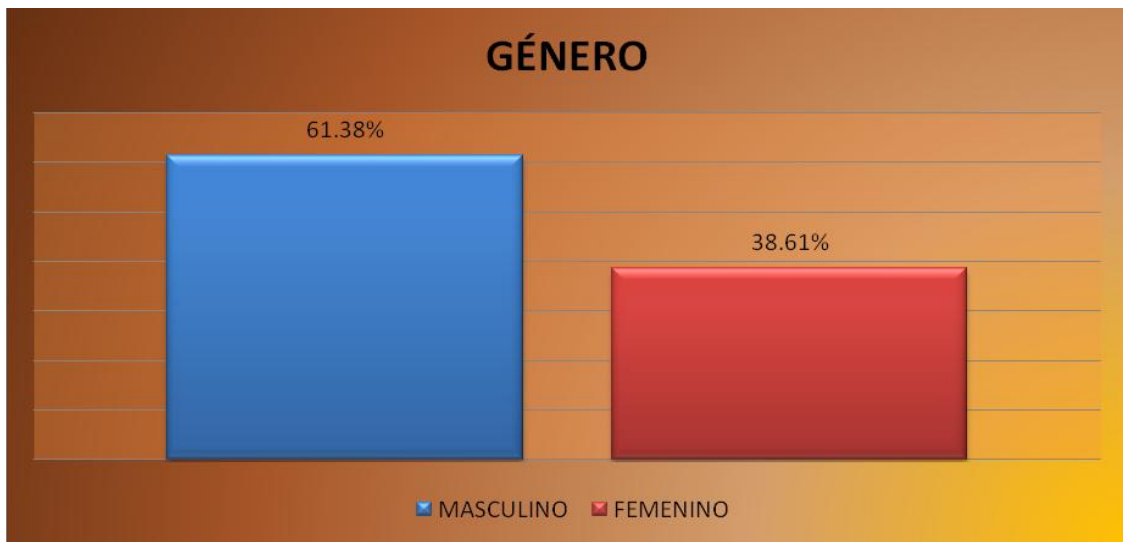


Figura 1. Género

De los 101 pacientes, 4 fueron lactantes, 26 preescolares, 47 escolares y 24 adolescentes (figura 2).

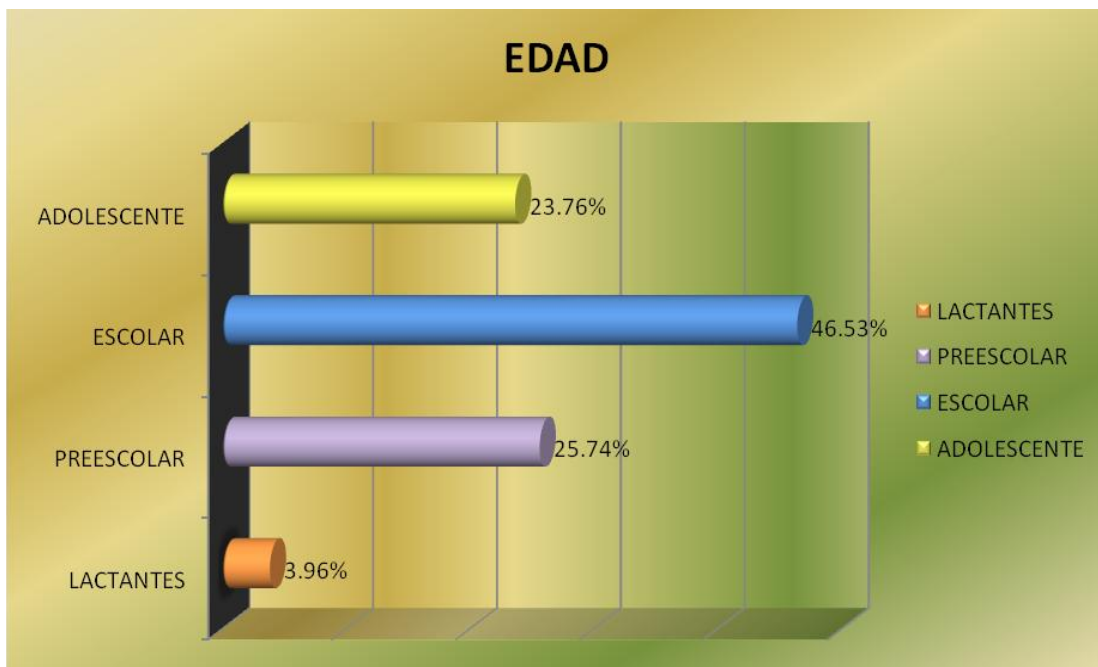


Figura 2. Pacientes de acuerdo al grupo etario

La patología de base predominante fue asma. Se incluyeron 62 pacientes con asma y 39 con fibrosis quística (Figura 3).

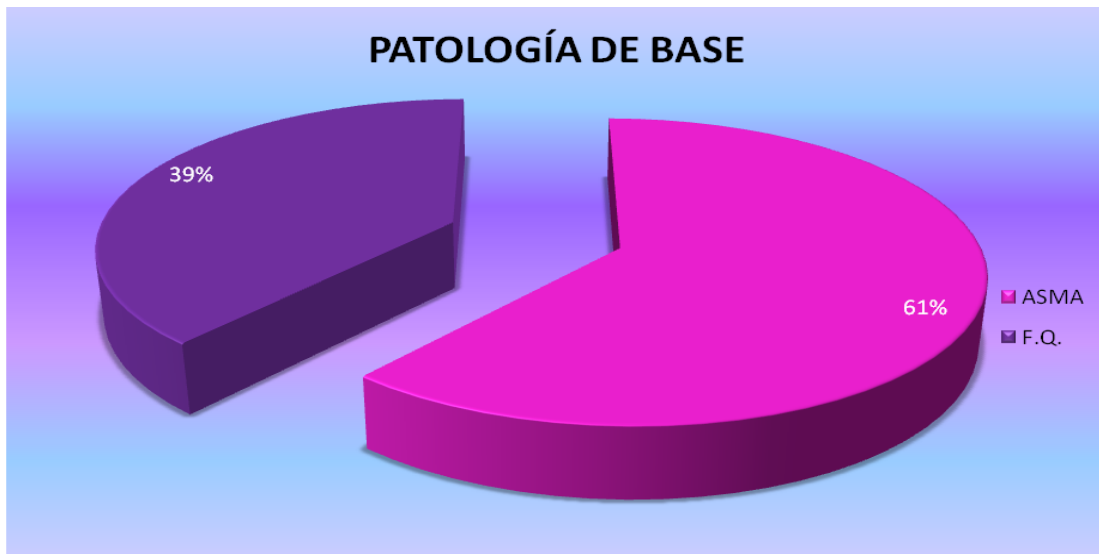


Figura 3. Patología de base

El 42.57% presentó microbiota nativa en cultivos de exudado faríngeo o expectoración, en ninguno se aisló *A. fumigatus*. En 10.89% se aisló *S. aureus*, en 27.72% *P. aeruginosa*, y en el 1.88% se aislaron otros microorganismos (*S. pneumoniae*, *H. influenza*, *C. albicans* y otros). (figura 4).

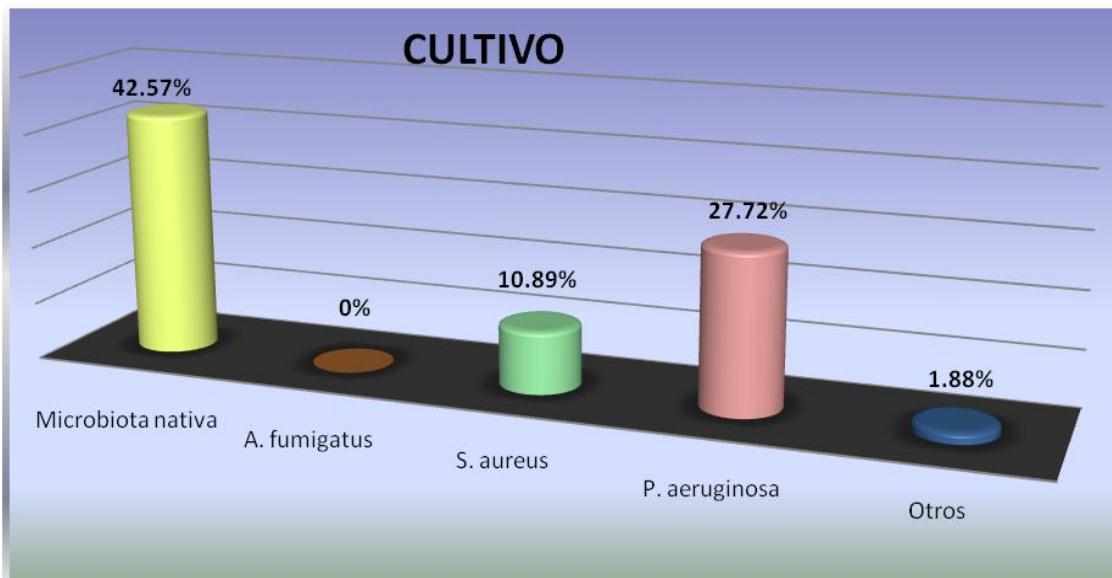
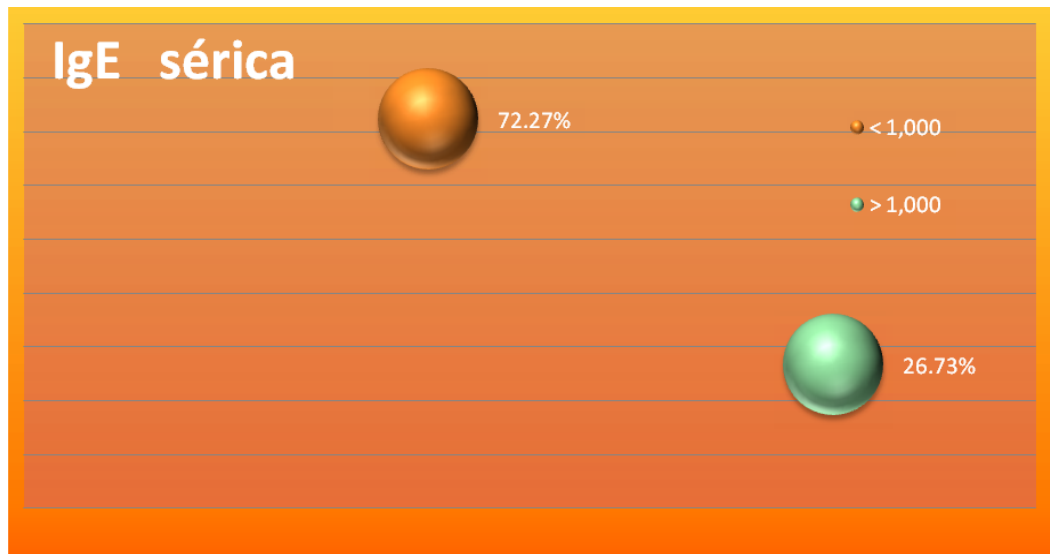


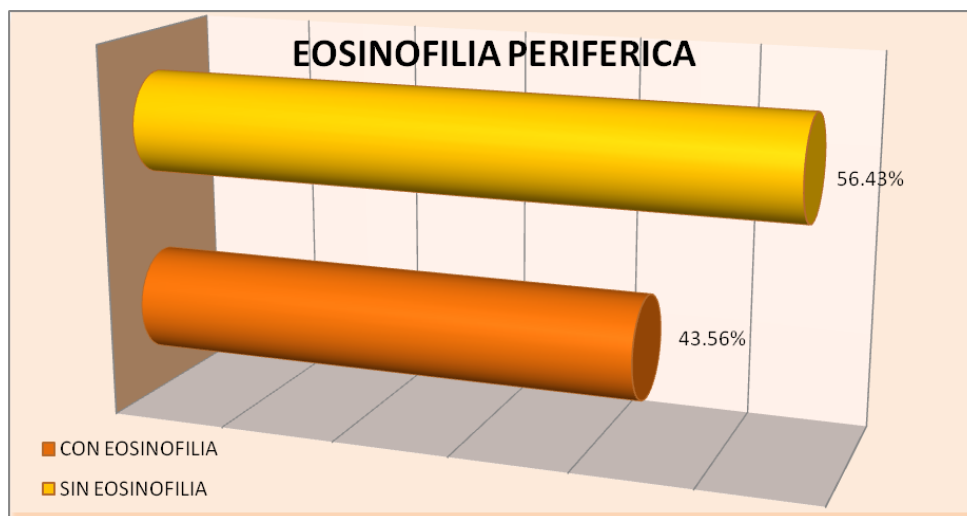
Figura 4. Cultivo de exudado faríngeo o de expectoración

En 27 pacientes se encontraron valores de IgE sérica total > 1,000 y en 74 pacientes <1,000 (Figura 5).



*Figura 5. Niveles de IgE sérica total*

En 44 pacientes se encontró eosinofilia periférica (mayor al 4% del diferencial o 400 eosinófilos totales), mientras que en 57% no se presentó la misma (Figura 6).



*Figura 6. Niveles de eosinófilos periféricos.*

Se les realizó prueba cutánea rápida (Prick) a 30 de los pacientes, con resultados positivos en 6 pacientes y negativo en 24 pacientes (Figura 7).

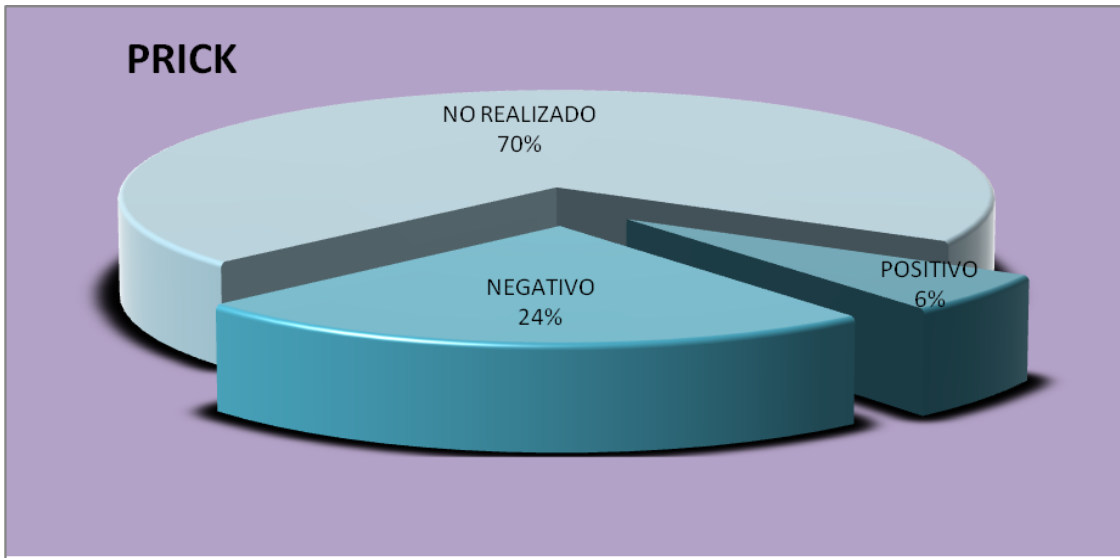


Figura 7. Test de hipersensibilidad inmediata (Prick)

Así mismo se les realizó test de hipersensibilidad tardía en los 30 pacientes (en aquellos que se les realizó Prick), siendo positivo en 5 pacientes y negativo en 25 (Figura 8).

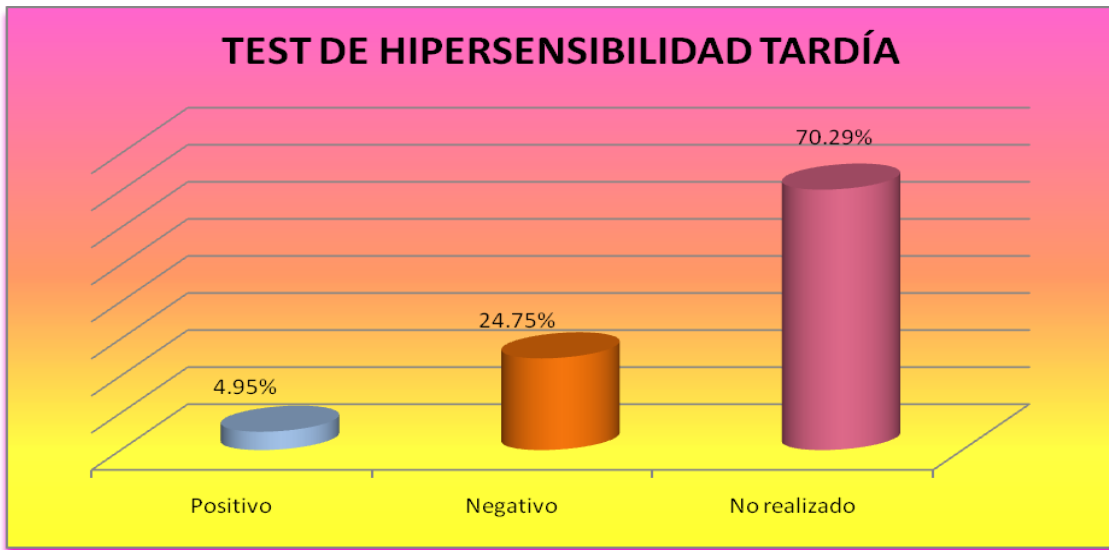


Figura 8. Test de hipersensibilidad tardía

Se les realizó radiografía posteroanterior de tórax a todos los pacientes, encontrando patrón radiológico normal solo en 3 pacientes, en 4 se encontraron infiltrados intersticiales en parches, y los 94 pacientes restantes presentaron patrones radiológicos anormales (predominando en los asmáticos datos de atrapamiento aéreo y en los pacientes con fibrosis quística imágenes quísticas sugerentes de bronquiectasias y radiopacidades sugestivas de fibrosis) (Figura 9).

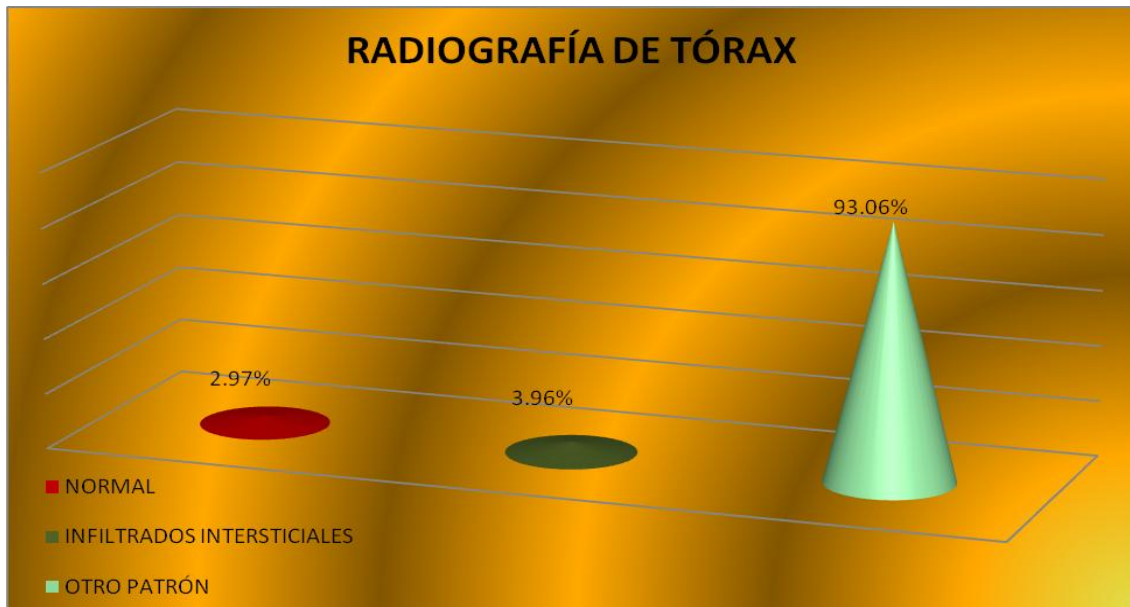


Figura 9. Hallazgos radiológicos

Se les realizó TAC de tórax con ventana pulmonar a 45 pacientes encontrando bronquiectasias peribronquiales sugestivas de ABPA en 3.96%, y en el resto de pacientes se presentaron anomalías tales como bronquiectasias no peribronquiales (predominando en pacientes con fibrosis quística) (Figura 10).

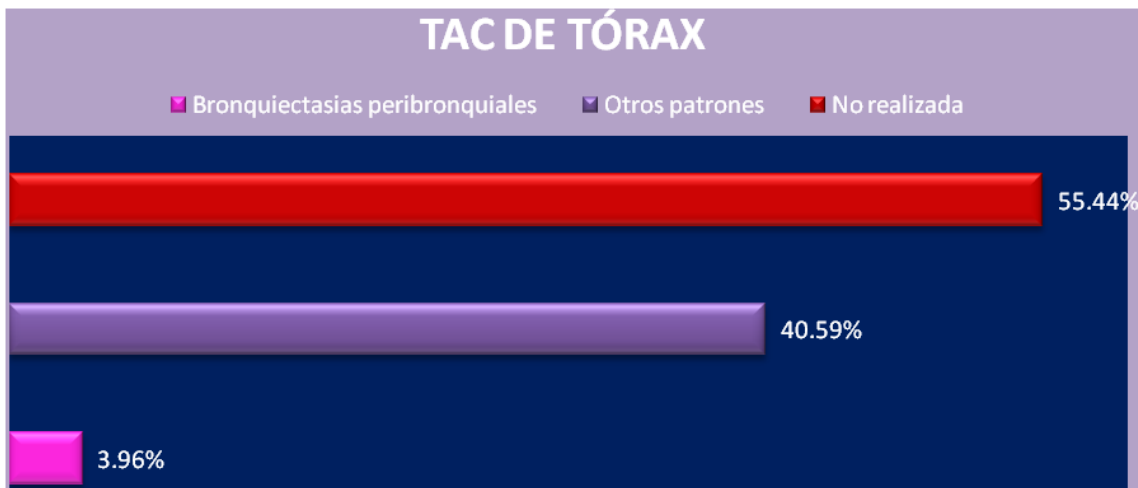


Figura 10. Hallazgos tomográficos.

De los 101 pacientes se confirmaron 3 casos de ABPA (3%). Los tres pacientes tenían como patología de base asma, y sus edades fueron de 9, 12 y 10 años respectivamente. Los tres pacientes presentaron comorbilidades. El primer paciente cursó con rinitis alérgica y alergia a la

cucaracha; el segundo paciente cursó con rinitis alérgica y alergia a polvo, pólenes, hongos perro, gato y cucaracha; y el tercer paciente cursó con dermatitis atópica, rinitis alérgica, sinusitis y alergia a metamizol, pólenes, polvo y gato.

Su vivienda fue de tipo urbana con todos los servicios y en ningún caso existió antecedente de zoonosis. El estado nutricional de acuerdo a la puntuación Z de los índices de peso para edad, talla para edad y peso para la talla fueron normales (tabla 1).

Los tres pacientes fueron asmáticos no controlados y su clasificación de severidad del asma de acuerdo al GINA (global initiative for asthma) fue asma grave persistente en el primer paciente y en el segundo y tercer paciente fue asma moderado persistente. Sus pruebas de función respiratoria tuvieron un patrón obstructivo con respuesta positiva al broncodilatador (FEV<sub>1</sub> posterior al uso de salbutamol >12%) (tabla 2).

*Tabla 1. Características sociodemográficas y estado nutricional de los pacientes con ABPA.*

Paciente	Patología base	Patología asociada	Edad	Vivienda	Zoonosis	Edo. Nutricio
No. 1	Asma	2,3	9 años	Urbana	No	Normal
No. 2	Asma	2,4	12 años	Urbana	No	Normal
No. 3	Asma	1,2,3,4	10 años	Urbana	No	Normal

*1= dermatitis atópica; 2= rinitis alérgica; 3= otras alergias detectadas mediante pruebas cutáneas; 4= sinusitis.*

*Tabla 2. Control del asma y pruebas de función respiratoria*

Paciente	Severidad	Control del asma	Patrón de la prueba	Respuesta al broncodilatador
No. 1	4	No controlado	Obstructiva	Positiva
No. 2	3	No controlado	Obstructiva	Positiva
No. 3	3	No controlado	Obstructiva	Positiva

*1= asma intermitente; 2= asma leve persistente; 3= asma moderado persistente; 4= asma grave persistente.*

Los 3 pacientes tenían antecedente de haber estado medicados con esteroide sistémico, y tuvieron exacerbaciones que requirieron hospitalización en el último año previo a su tamizaje para ABPA. Así mismo estuvieron sometidos a tratamiento con polifarmacia con esteroides inhalados, antifúngicos, antibióticos, inhibidores de leucotrienos y beta agonistas (tabla 3).

*Tabla 3. Exacerbaciones y tratamiento en el último año*

Exacerbaciones y medicamentos	Paciente No. 1	Paciente No. 2	Paciente No. 3
Exacerbaciones en el último año	Una	Una	Una
Esteroides sistémicos	Sí	Sí	Sí
Antifúngicos	Sí	Sí	Sí
Antimicrobianos	Sí	Sí	Sí
Antileucotrieno	Sí	Sí	Sí
Esteroides inhalados	Sí	Sí	Sí
Esteroides nasales	Sí	No	Sí
Anticolinérgico	Sí	Sí	Sí
Beta 2 agonista	Sí	Sí	Sí
Beta agonista acción larga	Sí	Sí	Sí
Antihistamínico	Sí	Sí	Sí
Antimicrobianos	Sí	Sí	Sí
Xantinas	Sí	No	No

Los tres pacientes presentaron elevación de inmunoglobulina E sérica total > 1,000, eosinofilia periférica >400, cultivo con microbiota nativa, coproparasitoscópico negativo, e IgE específica positiva para *A. fumigatus* (tabla 4).

Tabla 4. Exámenes de laboratorio

Exámen	Paciente No. 1	Paciente No. 2	Paciente No. 3
IgE sérica total	5,270	2,950	2,270
Eosinófilos (porcentaje/totales)	15% (967)	8.3% (570)	6.4% (704)
Cultivo	M. nativa	M. nativa	M. nativa
Coproparasitoscópico seriado	Negativo	Negativo	Negativo
IgE específica para <i>A. fumigatus</i>	Positiva 1.27*	Positiva 60.5*	Positivo 29.5*
IgG 4	8.2 (rango 2-95)	NR**	109 (rango 2-115)

\* Rango < 0.1 Ku/L; \*\*NR= no realizada.

Los tres pacientes presentaron prueba cutánea rápida (Prick) y test de hipersensibilidad tardía cutánea positivas. Los tres pacientes presentaron patrones radiológicos anormales (Tabla 5).

Tabla 5. Pruebas cutáneas y patrones radiológicos

Pruebas cutáneas/Radiología	Paciente No. 1	Paciente No. 2	Paciente No. 3
Prick	Positivo	Positivo	Positivo
Hipersensibilidad tardía	Positiva	Positiva	Positiva
Radiografía	2	3	2
TAC de tórax**	2	1	3

\*Patrones radiológicos: 1 = Normal; 2 = Infiltrados intersticiales nuevos o en aumento; 3 = otras anomalías intersticiales (datos de atrapamiento aéreo). \*\*Patrones tomográficos: 1 = Normal; 2 = Bronquiectasias peribronquiales; 3 = Bronquiectasias no peribronquiales.



## ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Esta serie de pacientes con neumopatía crónica secundaria a asma y fibrosis quística nos brinda la oportunidad de conocer las características epidemiológicas de los pacientes que desarrollaron ABPA y comparar estos resultados con los reportes realizados en otros centros médicos.

Se tamizaron 101 pacientes de los cuales 62 (61.38%) pacientes tenían como patología de base asma y 39 (38.61%) fibrosis quística. Los 3 (2.9%) pacientes que cumplieron los criterios para ABPA tenían como patología de base asma. En ningún paciente con fibrosis quística se reunieron los criterios para diagnóstico de ABPA, sin embargo se cuenta con una muestra pequeña en nuestro estudio que pudiera hacer influido en este resultado.

En relación con el género de los 101 pacientes, 62 pacientes (61.38%) fueron del género masculino y 39 pacientes (38.61%) del género femenino. Los 3 pacientes en los que se diagnóstico ABPA fueron del sexo masculino. Aunque no existe en la literatura asociación o predominio de sexo en relación con ABPA, en nuestro estudio predominó el sexo masculino, siendo la muestra mayor de pacientes masculinos que pudiera influir en este resultado.

En lo referente a la edad, 4 pacientes fueron lactantes (menores de 2 años), 26 pacientes preescolares (de 2 a 6 años), 47 escolares (de 6 a 12 años) y 24 adolescentes (mayores de 12 años). Los 3 pacientes en los que se detectó ABPA fueron mayores de 6 años (9,12 y 10 años), lo cual concuerda con lo reportado en la literatura médica.

La media de la edad de nuestros pacientes en general fue de 8.23 años (con un rango de 8 meses a 15 años y una desviación estándar de  $\pm 3.95$ ), con una mediana de 9 años y una moda de 10 años. En cuanto a los pacientes con fibrosis quística la edad promedio fue de 7.43, con una media para la edad fue de 4 años (con un rango de 8 meses a 15 años), con una desviación estándar de  $\pm 3.76$ , mientras que en los pacientes con asma el promedio de edad fue de 8.72, con una media de 8 años (con un rango de 1 año a 15 años), una moda de 10, y una desviación estándar de  $\pm 4.025$ .

En la literatura se reporta una prevalencia de ABPA del 1-8% en pacientes con asma y ocurre especialmente en adultos.<sup>11</sup> En la FQ se manifiesta principalmente en niños mayores y adultos con un rango de 6-25%, aunque existen otras series en Brasil con prevalencia tan baja como del 2.7%.<sup>10</sup>

En nuestro estudio la prevalencia fue el 2.9% (3 pacientes), teniendo como patología de base asma. De los pacientes con FQ 24 de 39 pacientes (61%.53) fueron mayores de 6 años y 15 ( 38.46%) menores de 6 años, sin embargo en ninguno se cumplieron los criterios para ABPA y no se encontró colonización por *A. fumigatus*, en contraste con países europeos donde la colonización por este microorganismo es del 45% y se diagnostica ABPA en el 10% de pacientes con FQ mayores de 6 años, encontrando como factores de riesgo asociados el uso prolongado de alfadornasa (>18 meses, el cual se encuentra presente en nuestros pacientes), azitromicina (>12 meses), desnutrición (IMC por debajo del percentil 3).<sup>5</sup>

Además se ha visto que la prevalencia aumenta en pacientes mayores de 6 años, con función pulmonar disminuida e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, colonización por *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomona maltophilia* y *Candida albicans*. *Aspergillus fumigatus* se aísla con relativa frecuencia en el esputo de pacientes con FQ (9-57%); sin embargo, la sola presencia de este agente no indica necesariamente el diagnóstico. En nuestro estudio todos los pacientes contaban con cultivo de secreción y/o exudado faríngeo, encontrando en 43 pacientes (42.57%) microbiota nativa, *S. aureus* en 11 pacientes (10.89%), *P. aeruginosa* en 28 pacientes (27.72%) y otros microorganismos (*Candida sp*, *H. influenzae*, etc). En ningún paciente se aisló *Aspergillus sp*. lo cual pudiera hacernos pensar que existe algún factor protector en nuestro ambiente que influye en este resultado, o que las técnicas de aislamiento en los cultivos realizados a nuestros pacientes no son las adecuadas para el aislamiento de este microorganismo. Sin embargo se necesitan estudios de cohorte para conocer los factores de riesgo para colonización por *Aspergillus sp*. en nuestra población, (tabla 6).

Tabla 6. Correlación de patología de base con cultivos

Patología de base	M. nativa	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Otros
Asma	40	6	3	13
FQ	3	5	25	6

Respecto a los niveles séricos de IgE se encontró que 74 pacientes tuvieron esta inmunoglobulina por debajo de 1,000 y 27 pacientes por arriba de este punto de corte, siendo este un parámetro diagnóstico importante para detección de ABPA. Los 3 pacientes con diagnóstico de ABPA tuvieron elevación muy importante de IgE con promedio de 3,496 pudiendo hacer hincapié en la importancia esta inmunoglobulina en la sospecha diagnóstica para ABPA, y de que esto evidencia una respuesta inmunológica francamente alterada con respuesta de hipersensibilidad tipo I que perpetúa la respuesta inflamatoria y el descontrol en este tipo de pacientes con manifestaciones de hiperreactividad bronquial que no responde a tratamiento inhalado, siendo necesario el uso de esteroides sistémicos o medicamentos como omalizumab para su control concordando esta presentación clínica con los reportes médicos citados en la literatura mundial (tabla 7). Los pacientes con asma presentaron una elevación de IgE sérica total significativamente mayor que los pacientes con FQ (tabla 8).

*Tabla 7. Comparación de niveles de IgE sérica total en pacientes con FQ vs asma*

Medida estadística	IgE sérica en pacientes con FQ	IgE sérica en pacientes con ABPA
Media	133	1,004.37
Moda	16	16
Mediana	36	541.5
* SD	± 219.3	± 1148.8

\* SD = Desviación estándar

*Tabla 8. Correlación de IgE con patología de base*

Patología de base	IgE < 1,000	IgE > 1,000
Asma	36	26
FQ	38	1

$\chi^2 p < 0.0001$

En cuanto a la presencia de eosinofilia periférica, el 57 pacientes (56.43%) del total de los pacientes no cursaron con la misma, mientras que en 44 pacientes (43.56%) si la tuvieron, siendo este un criterio mayor para el diagnóstico de ABPA. Lo anterior conlleva al descontrol de la patología de base de estos pacientes con hiperreactividad bronquial marcada por liberación de histamina (tabla 9).

*Tabla 9. Cuantificación de eosinófilos en sangre periférica en pacientes con FQ vs asma*

Medida estadística	Eosinófilos en pacientes con FQ	Eosinófilos en pacientes con asma
Media	366	418
Moda	150	30
Mediana	280	400
* SD	± 404	± 317.93

Además se observó en nuestra serie de pacientes una elevación de eosinófilos significativamente mayor en pacientes con asma que con FQ (tabla 10).

*Tabla 10. Correlación de cuenta de eosinófilos con patología de base*

Patología de base	Eosinofilia periférica presente	Eosinofilia periférica ausente
Asma	35	27
FQ	9	30

$X^2$   $p < 0.001$

En nuestra serie de pacientes tamizados para ABPA se les realizó prick (prueba de hipersensibilidad inmediata para *Aspergillus sp.*) a 30 pacientes (29.7%), siendo positivo en 6

pacientes (5.94%) y negativo en 24 pacientes (23.76%). Los 3 pacientes asmáticos a los que se les realizó diagnóstico de ABPA fueron positivos, concordando con la literatura mundial y siendo este también un criterio mayor para el diagnóstico de ABPA, demostrando alteración de la hipersensibilidad tipo I (tabla 11).

*Tabla 11. Correlación de Prick con patología de base*

Patología de base	Prick positivo	Prick negativo	No realizado
Asma	6	21	35
FQ	0	3	36

Se les realizó test de hipersensibilidad tardía a 30 pacientes (29.7%) siendo positivo en 5 pacientes (4.95%) y negativo en 25 pacientes (24.75%), recordando que esta prueba demuestra hipersensibilidad tipo IV celular o tardía y se evidencia por la infiltración linfocítica, la presencia de granulomas a nivel pulmonar, la transformación blástica y la proliferación de linfocitos al exponerlos a antígeno aspergilar (tabla 12).

La hipersensibilidad tipo III es responsable de la presencia de precipitinas y de la detección de IgG específica antiaspergillus en la reacción DDA (65% de positividad) y ELISA (95% de positividad), la cual se encontró positiva en los 3 pacientes asmáticos que cumplieron los criterios diagnósticos de ABPA.

*Tabla 12. Correlación del test de hipersensibilidad tardía (HT) con patología de base*

Patología de base	Test de HT positivo	Test de HT negativo	No realizado
Asma	5	22	35
FQ	0	3	36

Se les realizó radiografía de tórax a todos los pacientes, siendo normal tan solo en 3 pacientes (2.97%), encontrando anormalidades en el resto de pacientes, tales como infiltrados intersticiales en 4 pacientes (siendo este último un criterio mayor para ABPA), y otros patrones

intersticiales en 94 pacientes (93.06%). En los 3 pacientes con diagnóstico de ABPA se encontraron imágenes radiográficas y tomográficas anormales; infiltrados intersticiales radiográficos así como bronquiectasias peribronquiales y no peribronquiales en la tomografía (Tabla 13).

*Tabla 13. Hallazgos radiológicos en relación a patología de base*

Patología	Rx de tórax normal	Infiltrados peribronquiales en parches	Otras anomalías
Asma	3	4	55
FQ	0	0	39

En cuanto a los pacientes con diagnóstico de ABPA dos fueron adolescentes y uno en edad escolar, presentaron un estado nutricional aceptable con puntuaciones “z” normales para los parámetros de peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla. Los 3 pacientes viven en zonas urbanas y niegan exposición a fauna nociva. Los 3 pacientes presentaron comorbilidades como rinitis alérgica y alergias específicas a diferentes aeroalergenos.

El comportamiento de los pacientes con ABPA fue con tendencia al descontrol presentando exacerbaciones de la enfermedad con necesidad de uso de esteroides sistémicos y hospitalizaciones en el año previo al diagnóstico de ABPA, concordando con los reportes de la literatura. Sus pruebas de función pulmonar fueron de tipo obstructivo con respuesta positiva a broncodilatador, similar a lo reportado en la literatura médica. Los 3 pacientes fueron manejados el año previo con múltiples medicamentos inhalados como beta agonistas, esteroide, anticolinérgicos así como antifúngicos, esteroides sistémicos y xantinas con respuesta parcial, siendo este el comportamiento clínico reportado en la literatura médica mundial para estos pacientes.

## CONCLUSIONES

Las características de los pacientes con diagnóstico de ABPA de nuestra serie son similares a las de los reportes de la literatura mundial, siendo pacientes con múltiples exacerbaciones que requieren incluso de hospitalizaciones frecuentes y utilización de esteroides sistémicos. Además se observó una prevalencia similar a la encontrada en reportes de países del continente americano como Brasil (prevalencia de 2.7%) siendo en nuestra serie del 2.9%.

Los pacientes a que se les diagnosticó ABPA tuvieron como patología de base asma, teniendo elevaciones muy importantes de IgE así como eosinofilia periférica denotando que el componente inmunológico implicado en esta patología con hipersensibilización de tipo I y liberación de histamina está presente en todos estos pacientes, lo que se traduce en hiperreactividad bronquial con pobre respuesta a tratamiento convencional.

Todos los pacientes con ABPA de nuestra serie tuvieron patologías concomitantes y alergias múltiples que denotan también el desequilibrio inmunológico subyacente en estos pacientes.

En ninguno de los pacientes con FQ (39 pacientes) se realizó diagnóstico de ABPA, siendo una muestra pequeña lo cual pudiera haber influido en este resultado, sin embargo se tamizaron 24 pacientes mayores de 6 años y según la literatura mundial deberían estar colonizados en un 10% por *A. fumigatus* y en un 4.7% diagnosticarse ABPA. En ningún paciente con FQ hubo aislamiento de este hongo, pudiendo pensar que existe algún factor protector en nuestro ambiente para la colonización por este agente, sin embargo se requiere una serie mayor y otro tipo de estudio para valorar esta situación.

Existe una prevalencia baja de ABPA por lo cual se requiere de un alto índice de sospecha en pacientes con asma descontrolado y FQ con múltiples exacerbaciones para hacer diagnóstico de esta patología, dar un tratamiento temprano y así evitar la inflamación persistente de la vía aérea y mayor fibrosis y daño pulmonar.

## BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup>Maggiolo J, Rubilar L, Kogan R, Girardi G. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en pediatría. Disponible en <http://www.neumologia-pediátrica>.
- <sup>2</sup>Stevens DA. Aspergillosis. En: Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. 21<sup>st</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders 2000; 1875-7
- <sup>3</sup>Summerbell RC et al. Taxonomy and ecology of *Aspergillus* species associated with colonizing infections of the respiratory tract. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998; 18: 549-73.
- <sup>4</sup>Jubin V, Ranque S, Stremler N, et al. Risk Factors for *Aspergillus* Colonization and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 764-771.
- <sup>5</sup>Ritz N, Ammann R, Casaulta C, Schoeni-Affolter F, Schoeni M. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitization to *Aspergillus fumigates* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 577-582.
- <sup>6</sup>Carrasco E, Sepulveda R, Rojas L. Perfil clínico-inmunológico de la Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). *Enf Respir Cir Torác*. 1988; 4: 76-83.
- <sup>7</sup>Maggiolo J, Rubilar L, González R, Giraldi G, et al. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en niños con enfermedad pulmonar crónica y fibrosis quística. *Rev Chil Pediatr*. 2006; 77: 161-68.
- <sup>8</sup>Chauhan BA, Santiago L, Kirschmann DA, et al. The association of HLA-DR alleles and T-cell activation with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Immunol*. 1997; 159: 4072.
- <sup>9</sup>Rosemberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and Immunological criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Int Med*. 1977; 86: 405.
- <sup>10</sup>Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-State of de Art: Cystic Fibrosis Foundation Concensus Conference. *Clin Infec Dis*. 2003; 37 (Suppl 3): 225-64.
- <sup>11</sup>Schwartz HJ, Geemberger PA. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asma, determine by serologic and radiologic criteria in patients at risk. *J Lab Clin Med* . 1991; 117: 138-42.
- <sup>12</sup>Nelson LA, Callerame ML, Schwartz RH. Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 120:863-73.



- 
- <sup>13</sup>Carneiro A, Moreira A, Arruda S, Pinheiro M. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis in the state of Bahia, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008; 34 (11): 900-906.
- <sup>14</sup>Thia L, Balfour Lynn I, Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2009; 10: 37-42.
- <sup>15</sup>Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al and the Mycoses Study Group. The impact of culture isolation of aspergillus species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 1824-33.
- <sup>16</sup>Skov M, McKay K, Koch C, Cooper P. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis in an area with a high frequency of atopy. *Resp Med*. 2005; 99:887-893.
- <sup>17</sup>Mastella G, Rainsio M, Harms H, Hodson M, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Eur Respir J*. 2000; 16: 464-471.
- <sup>18</sup>Slavin R, Hutcheson P, Chauhan B, et al. An overview of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with some new insights. *Allergy asthma proc*. 2004; 25: 395-9.
- <sup>19</sup>Knutsen AP, Chauhan B, Slavin RS. Cell mediated immunology in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998; 18: 575-600.
- <sup>20</sup>Murali PS, Greenberger PA, Kurub VP. Cytokines in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998; 18: 681-94.
- <sup>21</sup>Zeaske R, Bruns WT, Fink JN, et al. Immune responses to Aspergillus in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 82: 73-7.
- <sup>22</sup>Icolai T, Arleth S, Spaeth A, et al. Correlation of IgE antibody titer to aspergillus fumigates with decreased IgG function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1990; 8: 12-5.
- <sup>23</sup>Slavin RG. ABPA in CF: a devastating combination. *Pediatr Pulmonol*. 1996; 21: 1-2.
- <sup>24</sup>Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 685-91.
- <sup>25</sup>Chakrabarti A, Sethi S, Raman D, Behera D. Eight-year study of allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Indian teaching hospital. *Mycoses*. 2002; 45: 295-299.
- <sup>26</sup>Steinbach WJ. Pediatric Aspergillosis: Disease and Treatment Differences in Children. *Ped Infect Dis J*. 2005; 24: 358-64.
- <sup>27</sup>Mendelson EB, Fisher MR, Mintzer RA, et al. Greenberger PA. Roentgenographic and clinical staging of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 1985; 87: 334-9.
- <sup>28</sup>Phelan MS, Kerr IH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the radiological appearance during long-term follow-up. *Clin Radiol*. 1984; 35: 385-92.
- <sup>29</sup>Ward S, Heyneman L, Lee MJ, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. *ARJ Am Roentgenol*. 1999; 173: 937-42.

- 
- <sup>30</sup>Eaton, Tam MB, Garret, Jeffrey MB, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in the asthma clinic: a prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest*. 2000; 118: 66-72.
- <sup>31</sup>Soferman R, Fireman E. The assessment of induced sputum in detecting *Aspergillus fumigatus* hyphae in steroid-dependent unstable asthma. *Allergy*. 2006; 61: 1150-1151.
- <sup>32</sup>Patterson R, Greenberger PA, Halwing JM, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Inter Med*. 1990; 146: 1916-8.
- <sup>33</sup>Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R. Effect of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis on Lung Function in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1211-1220.
- <sup>34</sup>Giavina-Bianchi P, Oliveira E, Kalil J. Specific IgE against Recombinant Allergens in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 967-968.
- <sup>35</sup>Steinbach WJ, Pediatric Aspergillosis: Disease and Treatment Differences in Children. *Ped Infect Dis J*. 2005; 24: 358-64.
- <sup>36</sup>Thomson J, Wesley A, Byrnes C, et al. Pulse Intravenous Methylprednisolone for Resistant Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41 : 164-170
- <sup>37</sup> Denning D, Van J, Lewiston N, Stevens D. Adjunctive Therapy of allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Itraconazole. *Chest* . 1991; 100: 813-819.
- <sup>38</sup>Nepomuceno I, Esrig S, Moss R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. Role of atopy and Response to Itraconazole. *Chest*. 1999; 155: 2: 364-369.
- <sup>39</sup>Knutsen A, Noyes B, Warriar M, Consolino J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with cystic fibrosis: diagnostic criteria when the IgE level is less than 500 IU/mL. *Ann Allergy Asthma Immunol* . 2005; 95: 488-493.
- <sup>40</sup>Zirbes JM, Milla CE. Steroid- Sparing Effect of omalizumab for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43: 607-10.
- <sup>41</sup>Lebecque P, Leonard A, Pilette C. Omalizumab for treatment of ABPA Exacerbations in CF Patients. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44:516.
- <sup>42</sup>Van der Ent C, Hoekstra H, Rijkers G. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax*. 2007; 62: 276-277.
- <sup>43</sup>Kanu A, Patel K. Treatment of allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) in CF With Anti-IgE Antibody (Omalizumab). *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43: 1249-1251.
- <sup>44</sup>Randhawa I, Chin T, Nussbaum E. Resolution of Corticosteroid-Induced Diabetes in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Omalizumab Therapy: A Novel Approach. *J Asthma*. 2009; 46: 445-447.
- <sup>45</sup>Hendeles L, Sorkness CA. Anti-Immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 1397-1410.
- <sup>46</sup>Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001; 18: 254-261.

---

<sup>47</sup>Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 184-190.

<sup>48</sup>Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an antiIgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest*. 2004;125: 1378-1386.

<sup>49</sup>Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med*. 2006; 100: 1907-1917.

---

## ANEXOS

### PACIENTES TAMIZADOS PARA DETECCION DE ABPA

#### PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA

NOMBRE Y AFILIACION	EDAD	SEXO	CULTIVO DE ESPUTO O EXUDADO FARINGEO	IgE SERICA TOTAL	EOSINOFILOS	RX DE TORAX	PRICK	TEST TARDIO

#### PACIENTES CON ASMA

NOMBRE Y AFILIACION	EDAD	SEXO	CULTIVO DE ESPUTO O EXUDADO FARINGEO	IgE SERICA TOTAL	EOSINOFILOS	RX DE TORAX	PRICK	TEST TARDIO

CUESTIONARIO PARA PACIENTES CON ABPA  
CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

Nombre:	Afiliación
Edad:	Nombre del padre y teléfono:
Tipo de casa:	a) Urbana b) Rural
Zoonosis:	a) Palomas b) Otros

ESTADO NUTRICIO

Peso	
Talla	
Z score P/E	
Z score T/E	
Z score P/T	

PATOLOGIA PREVIA ASOCIADA

PATOLOGIA	
Asma	Fibrosis quística
Historia de atopia a) Alergia alimentaria b) Dermatitis atópica c) Rinitis alérgica d) Otras alergias específicas	Sinusitis
Inmunodeficiencia	

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA

ESPIROMETRIA:	FEV1/FVC
	FEV1:
	FVC:
	Porcentaje de reversibilidad a broncodilatador
OSCILOMETRIA DE IMPULSO (IOS)	X5
	X20
PLETISMOGRAFIA	TLC
	RV
	RV%TLC
Patrón de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Normal</li> <li>b) Obstructivo</li> <li>c) Restrictivo</li> <li>d) Mixto</li> </ul>

EXAMENES DE LABORATORIO

IgE sérica total	
IgE específica para aspergillus fumigatus	
IgG4	
Test cutáneo rápido (PRICK)	
Test de hipersensibilidad tardía p/aspergillus fumigatus	
Cultivos en esputo positivos p/aspergillus sp	
Hifas de aspergillus en esputo	
Cultivo de esputo o de exudado faríngeo	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) No realizado</li> <li>b) Cultivo positivo</li> <li>c) Cultivo negativo</li> </ul>
Coproparasitoscopico	Eosinófilos totales y % de cuenta leucocitaria

EXAMENES DE GABINETE

RADIOGRAFIA DE TORAX	<p>a) Normal</p> <p>b) Infiltrados intersticiales nuevos o en aumento</p> <p>c) Otros hallazgos:</p>
TAC de tórax	<p>a) Normal</p> <p>b) Bronquiectasias peribronquiales</p> <p>c) Otros hallazgos:</p>

TRATAMIENTOS PREVIOS

MEDICAMENTO Y TIEMPO DE USO	
Esteroide sistémico	Antihistamínicos
Esteroide inhalado	Antibióticos
Mometasona inhalada	Montelukast
Anticolinérgico inhalado	Ketotifeno
B-agonista de acción corta inhalado	Fluconazol
B-agonista de acción larga inhalado	Itraconazol

HISTORIA DE EXACERBACIONES

HOSPITALIZACIONES EN EL ULTIMO AÑO	
USO DE ESTEROIDE INTRAVENOSO	
ESTANCIA CORTA EN URGENCIAS	

### NIVEL DE CONTROL DEL ASMA EN LOS ULTIMOS 3 MESES

CARACTERÍSTICAS	CONTROLADO	PARCIALMENTE CONTROLADO	NO CONTROLADO
Síntomas diurnos	No (2 o < por semana)	>2 por semana	Tres o más características del asma parcialmente controlada presentes en cualquier semana
Limitación de actividad	No	Alguna	
Síntomas nocturnos/despertan al paciente	No	Alguna	
Necesidad de medicamento de rescate	No (2 o < por semana)		
Función pulmonar (PEF/FEV1)	Normal	< 80% del valor predicho o del mejor valor personal	
Exacerbaciones	No	Una o más por año	Una vez/semana

### CLASIFICACION DEL ASMA EN LOS ULTIMOS 3 MESES

**Cuadro 6.** Clasificación del asmático estable GINA.<sup>20</sup>

Clasificación	Síntomas respiratorios	Función pulmonar
Asma intermitente	Síntomas < 1 vez por semana. Exacerbaciones breves. Síntomas nocturnos no más de 2 veces por mes.	FEV1 o PEF > 80% del predicho Variabilidad del FEV1 o PEF < 20%
Asma leve persistente	Síntomas > 1 vez por semana pero < 1 vez al día. Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño. Síntomas nocturnos > 2 veces al mes.	FEV1 o PEF > 80% del predicho Variabilidad del FEV1 o PEF 20-30%.
Asma moderada persistente	Síntomas diariamente. Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño. Síntomas nocturnos > 1 vez a la semana. Uso diario de $\beta$ 2-agonista inhalado, de acción rápida.	FEV1 o PEF 60 - 80% del predicho Variabilidad del FEV1 o PEF > 30%.
Asma grave persistente	Síntomas diariamente. Exacerbaciones frecuentes. Síntomas nocturnos frecuentes. Limitación de actividades físicas.	FEV1 o PEF < 60%. Variabilidad FEV1 o PEF > 30%



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2010	2011												2012	
	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago	Sep	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.
Diseño de protocolo	X	X	X	X	X	X	X								
Evaluación por el CLIS								X	X						
Tamizaje de pacientes		X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Recolección de datos								X	X	X	X	X			
Seguimiento											X	X			
Procesamiento de datos												X	X	X	
Análisis de resultados												X	X	X	
Elaboración de reporte													X	X	
Entrega de tesis															X



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 1302  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ,  
GUADALAJARA JALISCO, JALISCO

FECHA **09/11/2011**

**DRA. ANA ROCÍO MORÁN MENDOZA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS CLINICO-EPIDEMIOLOGICAS DE PACIENTES CON ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE AÑO 2011**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

**Núm. de Registro**

**R-2011-1302-20**

ATENTAMENTE

**DR. JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 1302