



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
SERVICIO NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER TÍTULO EN

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

“ASOCIACIÓN GALACTOMANANO POSITIVO CON HALLAZGOS
TOMOGRAFICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASPERGILOSIS
PULMONAR INVASIVA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA”

Presenta:

Dra. Mercedes Liliana Salazar Hernández
Residente de 2do año Neumología Pediátrica

Investigadores Responsables:
Dr. Carlos Juárez Ortiz
Dra. Elizabeth Hernández Alvídrez

Investigador Asociado:
Dra. Laura Elena Vázquez Pavón

México, Distrito Federal Julio 2015

REGISTRO R-2015-3502-76



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.

**ASOCIACION GALACTOMANANO POSITIVO CON HALLAZGOS TOMOGRAFICOS EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA DEL HOSPITAL
GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
(Número de Registro SIRELCIS: R-2015-3502-76)**

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
Directora de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital General CMN La Raza, IMSS

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez
Jefe Servicio Neumología Pediátrica
Profesora Titular de Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General CMN La Raza, IMSS

Dr. Carlos Juárez Ortiz
Neumólogo Pediatra
UMAE Hospital General CMN La Raza, IMSS
Asesor de tesis

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez
Neumóloga Pediatra
UMAE Hospital General CMN La Raza, IMSS
Asesora de tesis

Dra. Laura Elena Vázquez Pavón
Jefe de la División de Epidemiología
UMAE Hospital General CMN La Raza, IMSS
Asesora de tesis

Dra. Mercedes Liliana Salazar Hernández
Residente de Neumología Pediátrica
UMAE Hospital General CMN La Raza, IMSS

AUTORIZACION SIRELCIS

Carta Dictamen

Página 1 de 1



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 16/06/2015

DR. CARLOS JUAREZ ORTIZ

P R E S E N T E

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

ASOCIACION GALACTOMANANO POSITIVO CON HALLAZGOS TOMOGRAFICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ASPERGILOSIS PULMONAR INVASIVA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en 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-2015-3502-76

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: *Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.*

A MIS PADRES: *Por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.*

A MI ESPOSO: *Fuente de amor, calma y consejo, compañero incondicional a lo largo del camino, sonrisas y amor día a día; Juan Manuel*

A MI FAMILIA: *Cuna de mis sueños, apoyo en todo momento, José Luis, Rosa María, Joselito, Marilita y mi sobrinito en camino*

A MIS MAESTROS: *Por mostrarme que vale la pena la lucha, soñar y alcanzar lo anhelado, a ustedes que mostraron el camino del conocimiento y la forma de llegar a él. Logrando enamorarme de Neumología Pediátrica más de lo que pensé.*

INDICE

TEMA	PÁGINA
Portada.....	01
Hoja de Firmas.....	02
Autorización SICELCIS.....	03
Agradecimientos.....	04
Índice.....	05
Resumen.....	06
Antecedentes.....	07
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	12
Objetivos.....	13
Material y métodos.....	14
Definición de variables.....	15
Metodología.....	17
Tamaño de la muestra	18
Resultados.....	19
Discusión.....	23
Conclusiones.....	25
Hoja Recolección de datos.....	26
Cronograma de actividades.....	27
Bibliografía.....	28

RESUMEN

La Aspergilosis pulmonar invasiva, constituye una de las infecciones nosocomiales más graves, con una tasa de mortalidad entre 50% y 85%, más frecuente en paciente inmunocomprometidos. La prueba de galactomanano es útil en el diagnóstico precoz.

OBJETIVO: Determinar la asociación de la prueba Galactomanano positiva con los hallazgos tomográficos en pacientes pediátricos.

DISEÑO: Estudio transversal, retrospectivo y analítico

METODOLOGÍA: De los registros de Epidemiología del periodo del 01 Enero al 31 Diciembre de 2014 se identificaron los pacientes pediátricos con prueba de Galactomanano por alta sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva (positivos ≥ 50 ng/ml) y TAC de tórax realizada dentro de las 3 semanas previas o posteriores a la prueba sérica. Se registró edad, sexo, neutrófilos, enfermedad de base, patrones tomográficos y Galactomanano. Se empleó el programa SPSS V21 y calcularon medidas de tendencia central y dispersión. Se analizaron las variables nominales con la Prueba de X^2 y Prueba Binomial de una muestra.

RESULTADOS: De 35 pacientes seleccionados se estudiaron 23 que cumplieron con los criterios de inclusión, 12 masculinos (52%); con edad media de 10 ± 3.3 años (mínima 4 y máxima 15 años), dos de 1-4 años (1 positivo), 13 de 5-10 años (5 positivos) y 8 de 11-15 años. Se dividieron en grupos por la positividad de la prueba; no se encontró una diferencia estadísticamente significativa por edad y género. De acuerdo al galactomanano positivo o negativo los principales patrones tomográficos observados fueron Consolidación Segmentaria 59% y 67%, Patrón en Vidrio Despulido 41% y 33%; y Engrosamiento Pleural 23.5% y 50% respectivamente. Con una diferencia entre grupos para Aspergiloma y bronquiectasias, (X^2 $p < 0.001$), así como nódulos centrolobulillares, cavidades de paredes finas y fibrosis pulmonar (Pba Binomial $p < 0.001$). El 61% de los pacientes tenía una enfermedad hematológica (Pba binomial $p = 0.03$). Predominó el uso de una Cefalosporina de tercera generación asociado a Vancomicina (83%), de los cinco casos en los que se empleó un antimicótico (siempre asociado a otro antibiótico) el 80% presentaban algún grado de neutropenia.

CONCLUSION: En los pacientes con Galactomanano positivo predominó el sexo masculino y la edad escolar, predominó el patrón tomográfico de consolidación segmentaria pero fueron significativos los patrones de aspergiloma, nódulos centrolobulillares, cavidad de pared fina y bronquiectasias.

Palabras clave: galactomanano positivo, cambios tomográficos, Aspergilosis Pulmonar Invasiva.

ANTECEDENTES GENERALES

Los hongos del género *Aspergillus* comprenden 200 especies de las cuales 20 se han reportado patógenas en humanos, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* son los agentes que con mayor frecuencia ocasionan la enfermedad. Otras especies comúnmente aisladas y asociadas a enfermedades en humanos son *Aspergillus sydowii*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. versicolor*, *A. amstelodami*, *A. oryzae*, *A. restrictus*, *A. candidum* y *A. nidulans*^{1,2}.

Todas las especies se encuentran en el medio ambiente: no existe un área geográfica específica o condiciones ambientales propias para cada una. Estos hongos se reproducen de manera asexual por medio de conidias (esporas), a partir de las cuales se desarrollan nuevas colonias.³

Las conidias miden en promedio de 2.5 a 3 μm , y la concentración calculada a la cual se encuentran suspendidas en el aire varía de 6 a 14 por pie cúbico; en un estudio se observó que la mayor concentración de conidias en el ambiente fue en sitios sujetos a construcción (5.9 conidias/m³), en comparación con otros del mismo hospital (1.3 conidias/m³).^{4,5}

El espectro clínico de las entidades nosológicas que ocasiona *Aspergillus sp.* es amplio: desde formas localizadas hasta sistémicas. *Aspergillus sp.* llega a las vías respiratorias del hospedero por ruta aérea, con la capacidad de colonizar, infectar o producir enfermedad.^{1,2} La colonización de las vías respiratorias es la primera etapa en la patogénesis de la aspergilosis pulmonar invasiva.⁶

El desarrollo de una infección por *Aspergillus* depende de la interacción de 3 factores: virulencia del hongo, tipo y cantidad de la exposición, y estado inmunológico del paciente. En algunos casos se ha descrito una clara evolución entre colonización y enfermedad invasiva; por lo tanto, desarrollar o no la infección dependerá del grado de coincidencia de estos 3 factores en el tiempo.⁷

El ser humano tiene una notable capacidad para eliminar *Aspergillus* con la ayuda del macrófago alveolar, el cual fagocita y destruye las esporas inhaladas.

Así pues, los factores de riesgo para la infección invasiva por *Aspergillus* estarán asociados a la alteración funcional de estos macrófagos y neutrófilos, lo que explica que la infección afecte principalmente a pacientes con neutropenia, con trasplante de médula ósea y de órgano sólido o con tratamiento esteroideo.

Es una enfermedad producida por la inhalación de esporas de *Aspergillus* y su crecimiento en el moco bronquial. Su mecanismo patogénico se basa en una reacción de hipersensibilidad (tipo I, mediada por IgE, y tipo III, mediada por IgG) producida por los antígenos de *A. fumigatus*, con formación de inmunocomplejos que dan lugar a una infiltración eosinofílica con lesión de la pared bronquial; la presencia de IgE es esencial para que los inmunocomplejos provoquen la lesión tisular.

La Aspergilosis Invasiva Pulmonar (API) es la forma de presentación más grave, y frecuentemente fatal, causada por *Aspergillus spp.* Según datos de autopsias³, se estima que la incidencia de micosis invasiva se multiplicó por 14 en los 12 años previos a 1992 (pasó del 0,4 al 3,1% entre 1978 y 1992); concretamente, la incidencia de la API pasó del 17 al 60% y afectó al 4% de los pacientes que fallecieron en hospitales.

La API afecta mayoritariamente a pacientes inmunodeprimidos. De entre todos estos factores, el más importante es la neutropenia⁸, y se estima que la API representa el 7,5% de todas las infecciones en pacientes neutropénicos.

Desde el punto de vista patológico la infección se caracteriza por una proliferación de los micelios del hongo en el parénquima pulmonar, que causa una neumonitis necrozante con invasión de los vasos pulmonares y producción de infartos hemorrágicos.

La API puede presentarse de varias formas clínicas⁹ que pueden aparecer al mismo tiempo o de forma independiente.

El diagnóstico microbiológico tradicional de la aspergilosis depende de la presentación clínica y se basa en la sospecha clínica y la posterior confirmación microbiológica y anatomopatológica. En las aspergilosis superficiales la visión directa y el cultivo permiten apoyar el diagnóstico clínico de presunción. En enfermos con aspergilosis invasora pulmonar el examen directo del esputo puede dar falsos negativos, por el contrario, el examen microscópico del lavado bronco alveolar es más específico.

El examen directo con KOH, calco flúor o Gram permite un diagnóstico presuntivo rápido. El examen de tejidos obtenidos por biopsia teñidos con PAS o plata metanamina permite visualizar filamentos septados con ramificaciones en ángulo agudo. El problema estriba en que otros patógenos fúngicos, como *Fusarium spp.* Y *Scedosporium spp.*, son indistinguibles morfológicamente. Una mayor especificidad puede conseguirse mediante técnicas inmunohistoquímicas, combinando calco flúor y anticuerpos específicos^{10, 11}

El aislamiento de *Aspergillus* por cultivo es un método sensible para detectar la infección y permite la identificación de la especie infectante y la realización de pruebas de sensibilidad in vitro a los anti fúngicos.

Desde hace 20 años se conoce la presencia de antígenos en el suero de enfermos con aspergilosis invasiva. Aunque *A. fumigatus* tiene más de 100 componentes antigénicos, los de mayor utilidad diagnóstica en enfermos con aspergilosis invasiva son el galactomanano y el (1-3) β -D-glucano.¹²

El (1-3)- β -D-glucano es un componente de la pared celular de *Aspergillus* y otros hongos como *Candida* y *Pneumocystis carinii* que puede ser detectado utilizando pruebas comerciales.

El galactomanano es un componente de la pared celular del género *Aspergillus*¹², siendo el principal exoantígeno liberado durante la invasión tisular. En enfermos con aspergilosis invasora, el galactomanano puede ser detectado en suero, orina, líquido cefalorraquídeo y líquido pericárdico.¹³

Dentro de la técnica diagnóstica cabe señalar que el galactomanano es un antígeno del género *Aspergillus sp*, que aunque tienen más de 100 componentes antigénicos en la pared celular del galactomanano, existen numerosas marcas comerciales que tienen como principal objetivo utilizar el anticuerpo monoclonal EB-A2 como captor y detector de galactomanano por técnica de ELISA.³

La radiografía de tórax es la metodología más usada como inicio de la investigación, si bien no es la que brinda las imágenes más específicas, ya que no muestra adecuadamente signos de bronquiectasia o signos concluyentes; los hallazgos pueden ser: a) patrón alveolar, segmentarios o subsegmentarios bilaterales (65%), y predominantes en los lóbulos superiores (50%)¹⁴; b) eventualmente se puede ver el signo del anillo por engrosamiento y dilatación de bronquios centrales; c) signos de la vía del tren, por edema de las paredes bronquiales; d)

otros signos no específicos incluyen consolidación segmentaria, atelectasia, neumonía pos obstructiva, cavitación, atrapamiento aéreo, secuelas fibróticas y áreas de engrosamiento pleural.

En la forma semiinvasiva o aspergilosis pulmonar necrotizante crónica se presenta habitualmente como focos de consolidación parenquimatosos generalmente apicales que tienden a cavitarse; el aspergiloma se identifica como una masa oval o redondeada, con el signo de la medialuna creciente, que raramente puede mostrar calcificaciones amorfas o en anillo, pudiéndose visualizar en diferentes decúbitos la movilidad de la bola fúngica.¹⁵

En la forma invasiva, se presenta inicialmente como focos en parche de compromiso del espacio aéreo, que se acompañan de nódulos e imágenes periféricas en cuña, por infartos hemorrágicos, y que se van a cavitarse tardíamente.¹⁶

La tomografía computarizada muestra signos específicos, como el aspergiloma, también engrosamiento pleural, nódulos centrilobulillares y dilataciones bronquiales.

La aspergilosis pulmonar invasiva: los patrones tomográficos más comunes son imágenes cavitadas de paredes finas, áreas de consolidación segmentaria y nódulos con signo del halo¹⁷, siendo este signo no específico, ya que también se puede encontrar en pacientes inmunodeprimidos, con otras patologías.¹⁸

JUSTIFICACION

En las últimas décadas gracias a los avances técnico-médicos incrementó la sobrevivencia de los pacientes pediátricos con enfermedades crónicas degenerativas que reciben tratamientos inmunosupresores y de pacientes con inmunodeficiencias congénitas, pero incrementó las infecciones por gérmenes oportunistas, sin embargo desconocemos la incidencia y características tomográficas de las mismas en nuestro medio.

La prueba de galactomanano es una herramienta útil, fácil de realizar y económica para el diagnóstico de Aspergilosis pulmonar.

En la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza (HG CMN La Raza IMSS) comenzó a utilizarse la prueba de galactomanano para el diagnóstico de Aspergilosis a partir del año 2013 sin que a la fecha se haya medido la asociación entre las manifestaciones tomográficas con los resultados de la prueba.

Por lo anterior en este trabajo se midió la asociación de las manifestaciones tomográficas de la aspergilosis pulmonar invasiva con positividad a galactomanano, información que aportará nuevo conocimiento que puede ser empleado para establecer una guía diagnóstica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Aspergilosis pulmonar invasiva es un problema pulmonar de difícil diagnóstico que se sospecha pocas veces quizá porque las estadísticas muestran una baja incidencia. En los pacientes que tienen factores de riesgo debe sospecharse la posibilidad de esta enfermedad, sin embargo establecer el diagnóstico suele ser difícil por la falta de acceso a las pruebas diagnósticas.

Las manifestaciones Tomográficas junto con las nuevas técnicas de determinación de antígeno permiten el diagnóstico específico y con ello establecer el tratamiento oportuno.

Por ahora no encontramos información científica suficiente que analice la relación entre las manifestaciones tomográficas y la positividad de la prueba de galactomanano en pacientes pediátricos.

Por lo que surgió la pregunta:

¿Cuál es la asociación entre las manifestaciones tomográficas de la aspergilosis pulmonar invasiva con la positividad de la prueba de galactomanano?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Se midió la asociación de las manifestaciones Tomografías de la Aspergilosis pulmonar invasiva con la positividad a Galactomanano en pacientes pediátricos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar los principales grupos de edad de pacientes con cambios tomográficos en tórax y prueba de Galactomanano positivo.
2. Medir si predomina algún género en los pacientes con cambios tomograficos en tórax y prueba de galactomanano positivo.
3. Describir la frecuencia de los patrones Tomográficos en pacientes con Aspergilosis pulmonar invasiva con cambios tomograficos de tórax y Galactomanano positivo o negativo.
4. Determinar la frecuencia de enfermedades hematológicas en pacientes con sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva y cambios Tomográficos con prueba de Galactomanano positivo o negativo.

MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO DEL PROYECTO:

Tipo de Estudio: Transversal, Observacional, Descriptivo

2. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL:

Del 1° de Enero de 2014 a 31 Diciembre 2014

3. UNIVERSO DE TRABAJO:

Población fuente: Pacientes de riesgo en los que se haya sospechado aspergilosis pulmonar invasiva y que se les haya realizado la determinación del antígeno galactomano, en el periodo del 1° de Enero de 2014 al 31 Diciembre 2014 en la UMAE Hospital General del CMN La Raza IMSS.

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los registros de la base de datos de epidemiología de los pacientes pediátricos con sospecha de Aspergilosis pulmonar Invasiva a los que se realizó determinación de Antígeno Galactomanano y que cuenten con tomografía de tórax con no más de 3 semanas de diferencia.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron todos aquellos registros de la base de datos que tengan menos del 70% de la información requerida.

Criterios de eliminación:

Ninguno

5. DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
SEXO	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades mujer u hombre.	Lo referido en la base de datos	Nominal Femenino y masculino
EDAD	Edad cronológica es el tiempo que ha transcurrido desde su nacimiento hasta una determinada fecha	Lo referido en la base de datos	Cuantitativa (años)
DIAGNOSTICO	Juicio médico sobre la naturaleza de la enfermedad o lesión de un paciente basado en la valoración de sus síntomas y signos.	Lo referido en la base de datos	Nominal Hematoncológicos No Hematoncológicos
NEUTROPENIA	Disminución de número de neutrófilos por debajo de 1,500 cel/mm ³ .	Lo referido en la base de datos	Nominal Normal >1500-7500 Leve 1500-1000 Moderada 1000-500 Severa <500
ANTIBIOTICO	Sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomices), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y eventualmente pueden destruirlos	Lo referido en la base de datos	Nominal Terapia única, doble y triple
TOMOGRAFIA COMPUTADA DE TORAX	Estudio que se produce usando la tecnología de rayos X y computadoras potentes para crear imágenes transversales del cuerpo.	Se accedió al expediente radiológico del paciente y será analizada por dos observadores, cada uno en 2 ocasiones con intervalo de una semana.	Nominal -Aspergiloma -Engrosamiento pleural -Nodulos Centrolobulillares -Dilataciones bronquiales -Cavidades de paredes finas -Areas de consolidación segmentaria -Vidrio despulido -Fibrosis pulmonar

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
GALACTOMANANO	Galactomanano es un antígeno del genero <i>Aspergillus sp</i> , que aunque tienen más de 100 componentes antigénicos en la pared celular, es posible detectar positivos su presencia mediante diversos métodos comerciales.	Se registró el reporte de la determinación de Antígeno del genero <i>Aspergillus sp</i> Medida en suero mediante técnica de ELISA a través del anticuerpo monoclonal EB-A2 , con punto de corte de 50ng	Nominal Positivo Negativo

6. METODO

- 1) Se acudió al Depto. de Epidemiología, para consultar la base de datos propia del servicio.
- 2) Se registraron los datos de los pacientes que se les haya realizada la determinación de galactomanano.
- 4) Se consultaron los expedientes clínicos de los pacientes, registrando edad, sexo, patrón de Tomografía computada de tórax, neutropenia, quimioterapia, diagnóstico de la enfermedad de base y antibióticos empleados.
- 5) Se dividieron en dos grupos; galactomanano positivo y galactomanano negativo.
- 6) Un neumólogo pediatra analizó las tomografías computadas de los pacientes y determinó los patrones observados y registro en la hoja de recolección de datos.
- 6) Se realizó análisis estadístico

7. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Por tratarse de una enfermedad poco frecuente se decidió incluir a todos los pacientes pediátricos con sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva, con toma de muestra para determinación de galactomanano y registro en la base de datos de la División de Epidemiología.

Muestreo: Consecutivo

8. RECURSOS

Humanos:

Participaron médicos que forman parte de la investigación de este proyecto.

Materiales:

Registros de la base de datos de Epidemiología y expedientes radiológicos de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Económicos:

Propios de la atención habitual de los pacientes.

9. FACTIBILIDAD

El estudio fue factible porque se cuenta con registros en Epidemiología y expedientes tomográficos.

10. ANALISIS ESTADISTICO

El procesamiento de datos y análisis de resultados se efectuó a través de SPSS V21. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión.

11. CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo cumple con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, normas institucionales, es de riesgo menor al mínimo por estudiar registro de datos y expedientes radiológicos, requiere la aprobación del Comité Local de Investigación y no es necesaria la carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

De Enero a Diciembre de 2014 se identificaron 35 pacientes pediátricos con alta sospecha de Aspergilosis Pulmonar Invasiva por lo que se les tomó muestra sanguínea para determinación de galactomanano, de estos 12 pacientes no contaban con tomografía de tórax, por lo que se estudiaron 23 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, y se formaron dos grupos, uno con reporte de galactomanano negativo (Gpo 1) y el otro con galactomanano positivo (Gpo 2).

La muestra comprendió 12 pacientes del sexo masculino (52%) y 11 femeninos (48%) (Figura 1); con edad media de 10 ± 3.3 años (mínima de 4 y máxima de 15 años) (Figura 2), al agrupar a los pacientes por la edad, dos de ellos en el grupo de 1-4 años, 13 en el grupo de 5-10 años y 8 en el grupo de 11-15 años. Un paciente positivo (17%) en el grupo de 1-4 años y cinco pacientes positivos (83%) en el grupo de 5-10 años.

Al agrupar los pacientes se observó que en el Grupo 1 predominó el sexo femenino y en el Grupo 2 el masculino (Figura 3), sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos por edad y género.

Figura 1. Distribución de pacientes por género.

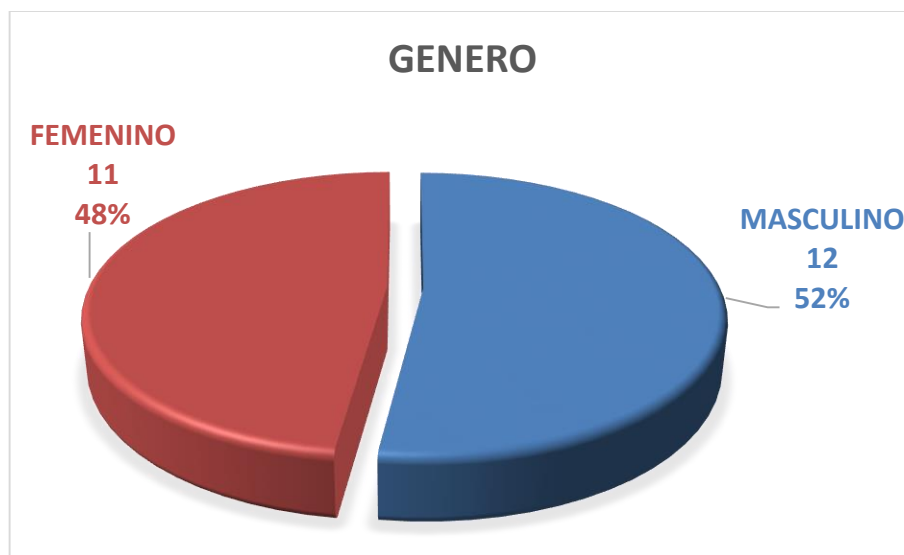


Figura 2. Distribución de pacientes por Edad.

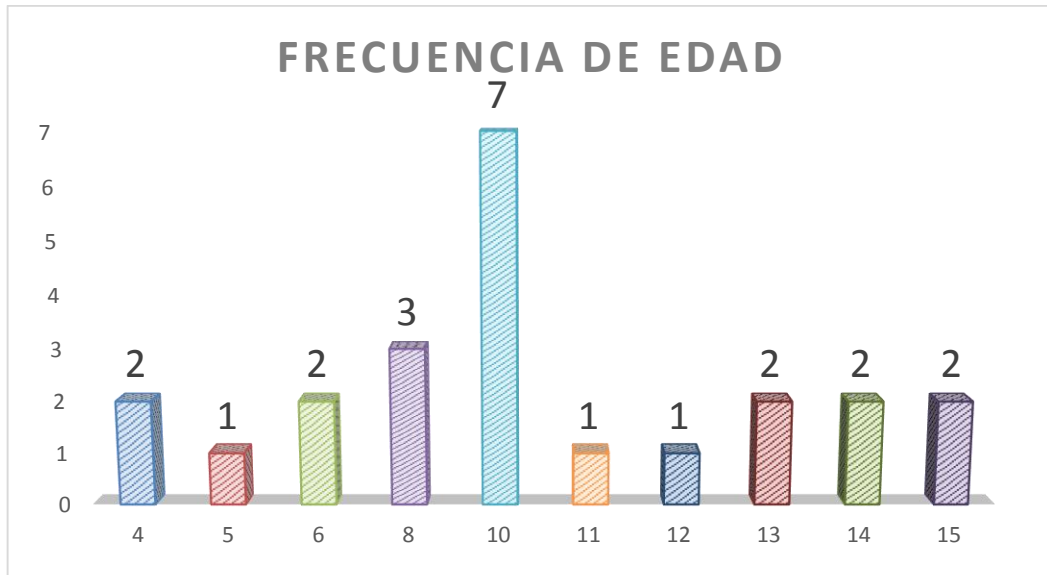
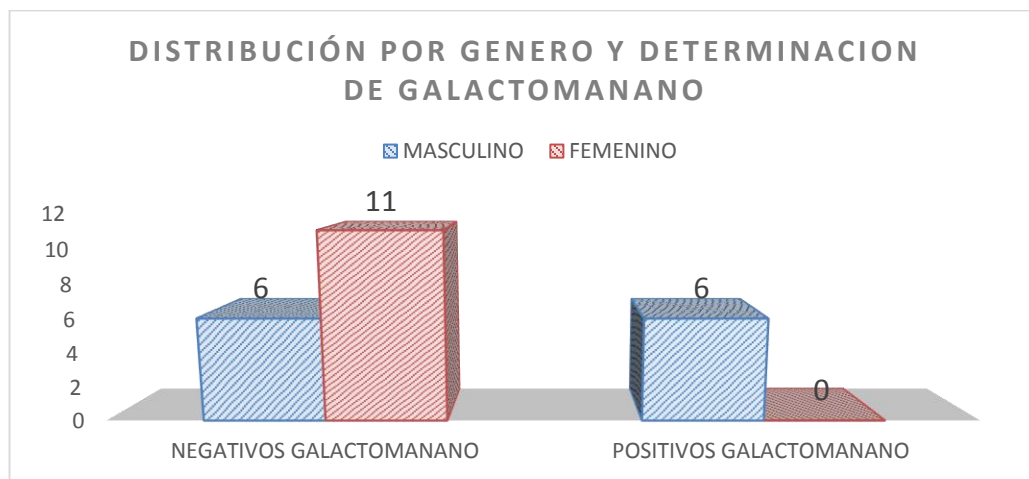


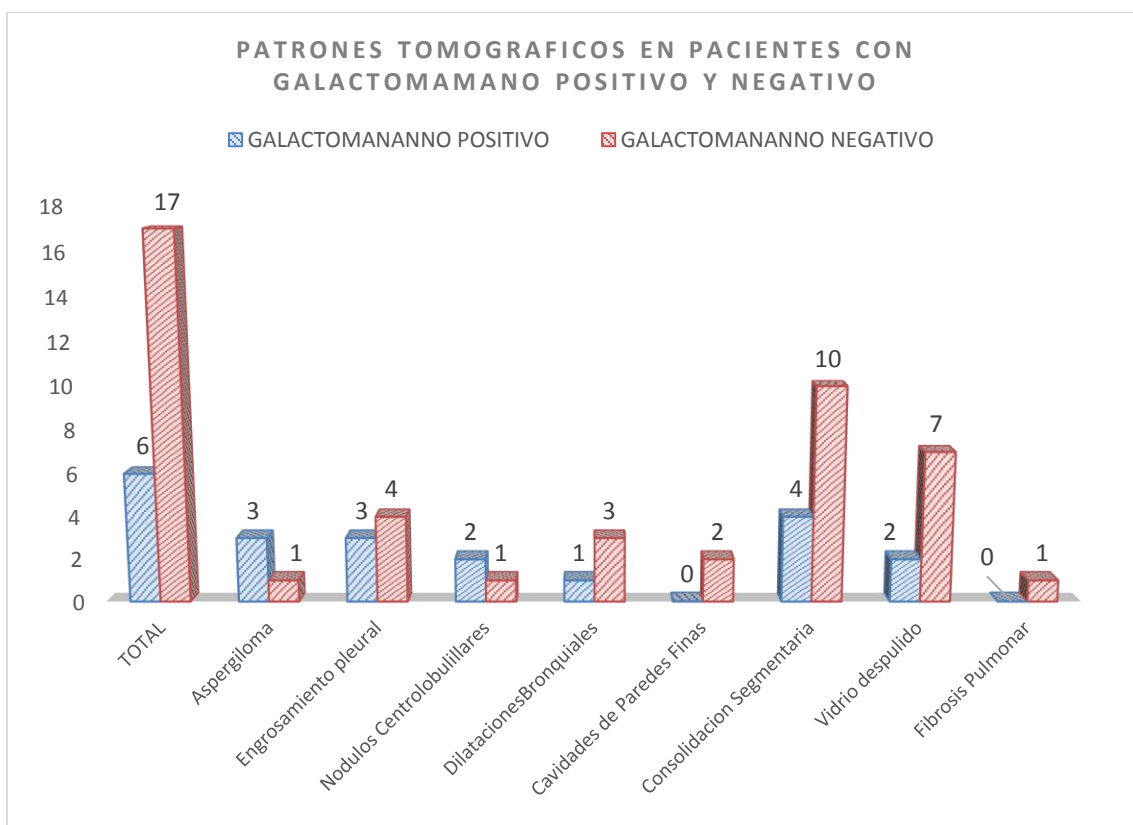
Figura 3. Frecuencia por género en los grupos de galactomanano positivo y galactomanano negativo.



Al analizar los patrones tomográficos de la muestra, observamos que predominó el patrón de Consolidación Segmentaria (61%), en segundo lugar el Engrosamiento pleural (30%) y Aspergiloma (17%). Al separarlos por grupos cuando el Galactomanano fue negativo predominó la Consolidación Segmentaria en un 59%, seguido del Patrón en Vidrio Despulido 41%, y en tercer lugar el Engrosamiento Pleural 23.5%. Y en el grupo de Galactomanano positivo también el patrón tomográfico más frecuente fue la Consolidación Segmentaria (67%), pero en segundo lugar encontramos Aspergiloma con engrosamiento pleural (50%) y en tercer lugar observamos dos patrones que fueron nódulos centrolobulillares (33%) y de vidrio despulido (33%) (Figura 4)

Al comparar los patrones tomográficos observamos que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de Galactomanano positivo y negativos para Aspergiloma y bronquiectasias, ($X^2 p < 0.001$), así como nódulos centrolobulillares, cavidades de paredes finas y fibrosis pulmonar (Pba Binomial $p < 0.001$)

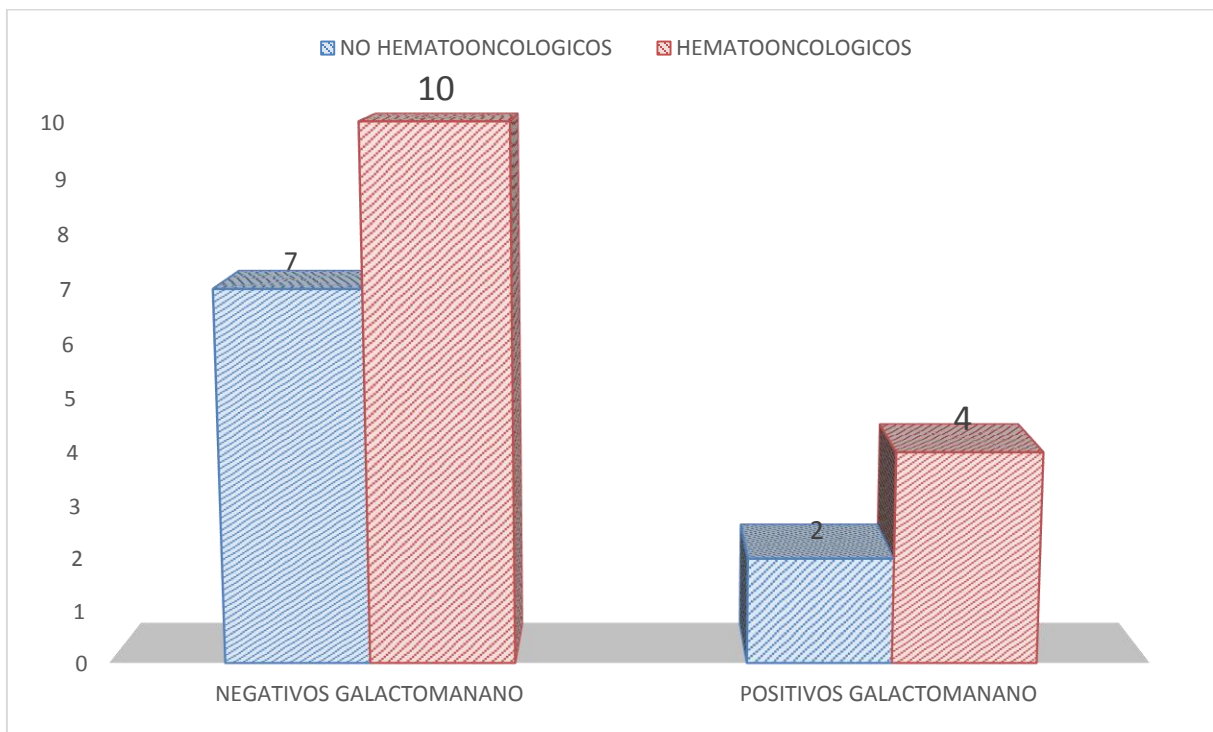
Figura 4. Patrones tomográficos por grupos.



La muestra se dividió en dos grupos de acuerdo al diagnóstico de base de los pacientes en Hematoncológicos y No hematoncológicos; como era de esperarse encontramos que el 61% de los pacientes tenía una enfermedad hematoncológica.

Al diferenciar los pacientes hematoncológicos y No hematoncológicos de acuerdo a la positividad o no del Galactomanano se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Pba binomial $p=0.03$) (figura 5).

Figura 5. Distribución de pacientes hematoncológicos y no hematoncológicos de acuerdo al reporte de Galactomanano



Al momento del estudio se identificó el uso de 14 esquemas de antibiótico diferente, dadas las condiciones de los pacientes y las enfermedades de base, sin embargo lo que predominó fue la asociación de una Cefalosporina de tercera generación y Vancomicina (83%), seguido la combinación de tres antibióticos (8.6%) y en esquema único solo 2.3% de los casos. De los cinco casos en los que se empleó un antimicótico (siempre asociado a otro antibiótico) en el 80% de los pacientes se había diagnosticado algún grado de neutropenia.

DISCUSION

Dentro de las características propias de la patología se encuentra que la morbilidad y la mortalidad causadas por Aspergilosis Invasiva están aumentando. Esto es debido entre otras cosas a la mayor cantidad de pacientes con padecimientos hematológicos y sometidos a quimioterapias y tratamientos específicos. El inicio precoz del tratamiento antimicótico sistémico eficaz es esencial para un resultado clínico exitoso en estos pacientes; por lo que los indicios clínicos y la determinación en Suero de pruebas específicas para Aspergilosis Pulmonar Invasiva son determinantes para las decisiones terapéuticas.¹⁹

Por tal razón la determinación de Galactomano D-1,3-beta-glucano¹⁹ que es un antígeno de la pared celular de los hongos se puede utilizar para la detección precoz de las infecciones fúngicas invasivas en donde la principal ventaja es su amplia cobertura de las especies fúngicas.²⁰

En esta investigación se utilizó un punto de corte de 50 ng. /ml (0.5 ml) para dar como positiva la prueba de Galactomano, ya que en las referencias internacionales se acepta como útil esta cifra.¹⁹

No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de Galactomano positivo y negativo con relación al género y la edad de los pacientes; sin embargo el grupo de escolares (de 5-10 años) fue el que predominó en la prueba positiva.

Como es bien sabido, los pacientes hematológicos son más susceptibles de padecer enfermedades sistémicas ya que cursan con condiciones de inmunosupresión y están sometidos a tratamientos específicos, por estas características de su enfermedad de base para el análisis se dividieron en pacientes hematológicos y no hematológicos; y en esta muestra estudiada predominaron los pacientes que padecían un trastorno hematológico (14 pacientes, 61%).

En la muestra de este estudio (23 pacientes) la positividad de la prueba fue de solo el 26%, pero si fue importante el factor de padecer una enfermedad hematológica.²¹

El periodo transcurrido entre la determinación del antígeno Galactomano y la realización de la tomografía computada de Tórax fue máximo de 16 días.

Algunos investigadores refieren que las alteraciones observadas en la Tomografía computada de Tórax de pacientes con Aspergilosis Invasiva Pulmonar el patrón dependerá del estado inmunológico y la asociación a la enfermedad de base.²²

En esta investigación encontramos que todos los pacientes que fueron positivos a la determinación de Galactomanano fueron del sexo masculino, pero sin identificar una diferencia estadísticamente significativa al comparar este factor con lo reportado en el grupo de prueba negativa.

En ambos grupos se observó el patrón de consolidación segmentaria sin embargo solo los patrones de aspergiloma y el de nódulos centrolobulillares tiene una asociación estadísticamente significativa, por lo que se podría recomendar que al encontrar estos dos últimos patrones la sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva es alta sin embargo es necesario ampliar la muestra del estudio para darle fortaleza a esta aseveración. La literatura internacional refiere algunas características tomográficas de forma general sin especificar un patrón específico, por lo que el aporte de este conocimiento es de utilidad para la comunidad médica.

También observamos que en esta unidad médica no se utiliza un solo esquema de antibióticos cuando se sospecha la posibilidad de aspergilosis pulmonar invasiva pero sí el uso de un antimicótico cuando hay neutropenia, sin que el tamaño de la muestra nos permita hacer un análisis estadístico para identificar alguna recomendación.

CONCLUSIONES

En este estudio observamos que la prueba de Galactomanano fue positiva en niños del sexo masculino con edad media de 10 años.

La prueba de galactomanano positiva predominó en el grupo de edad de 5 a 10 años.

Los pacientes con padecimientos hematológicos fueron más frecuentes en ambos grupos

Tanto en los pacientes con prueba positiva así como en los de prueba negativa predominó el patrón tomográfico de consolidación segmentaria.

Los patrones de aspergiloma con engrosamiento pleural, nódulos centrolobulillares y de vidrio despulido fueron estadísticamente significativos en el grupo de Galactomanano positivo.

Es necesario ampliar el tamaño de la muestra para dar mayor fortaleza a nuestras observaciones.

.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

AFILIACION _____

SEXO _____ **EDAD** _____

DIAGNOSTICO PRINCIPAL _____

HALLAZGOS TOMOGRAFICOS

ASPERGILOMA	
ENGROSAMIENTO PLEURAL	
NODULOS CENTROLOBULILLARES	
DILATACIONES BRONQUIALES	
IMÁGENES CAVITADAS DE PAREDES FINAS	
AREAS CONSOLIDACION SEGMENTARIA	
PATRON EN VIDRIO DESPULIDO	
FIBROSIS PULMONAR	

GALACTOMANANO POSITIVO () NEGATIVO ()

**NEUTROFILOS: NORMAL > 1500-7500 mm3 () LEVE 1500-1000 mm3 ()
MODERADO 1000-500 mm3 () SEVERA <500 mm3 ()**

QUIMIOTERAPIA: SI () NO ()

ESQUEMA DE ANTIBIOTICO: _____

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**ASOCIACION GALACTOMANANO POSITIVO CON HALLAZGOS
TOMOGRAFICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ASPERGILOSIS
PULMONAR INVASIVA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO
NACIONAL LA RAZA**

	2014	2015						
Actividades	Dic	Ene	Feb	Mzo	Abr- May	Junio	Julio	Agosto
I. Recuperación, revisión y selección de la bibliografía	X	X	X	X	X	X	X	
II. Elaboración del protocolo de estudio	X	X	X	X	X			
III. Aprobación por CLIEIS						X		
IV. Recolección de datos							X	
V. Análisis de los datos							X	
VI. Elaboración de Tesis.							X	
VII. Elaborar escrito para publicación								X

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Bennet J, Aspergillus species, Mandel G, Douglas G, Bennett J. Principles and practice of infectious diseases. 3a. ed. Nueva York, Churchill Livingstone, 1990, 1558-1561.
- ² Bodey G, Vartivarian S. "Aspergillosis". Eur J Microbiol Infect Dis 1989; 8: 413-437.
- ³ Swatek F, Halde C, Rinaldi M, Shadomy J. Aspergillus species and other opportunistic saprophytic hyaline hyphomycetes, Manual of clinical microbiology, 4a. ed. Washington, D.C., American Society for Microbiology, 1985, 584-587.
- ⁴ Arnow P, Andersen R, Mainous P, Smith E. "Pulmonary aspergillosis during hospital renovation". Am Rev Resp Dis 1978; 118: 49-53.
- ⁵ Arnow M, Sadigh M, Costas C, Weil D, Chudy R. "Endemic epidemic aspergillos associate with inhospital replication of Aspergillus organisms". J Infect Dis 1991; 164: 998-1002.
- ⁶ Sherertz R, Belani A, Barnett M et al. "Impact of air filtration on nosocomial Aspergillus infections". Am J Med 1987; 83: 709-717.
- ⁷ Soubani A, Chandrasekar P. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Chest 2002;121:1988-99
- ⁸ Reichemberger F, Habicht J, Gratwohl A, Tamm M. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. Eur Respir J 2002;19:743-55
- ⁹ Sharma O, Chwogule R. Many faces of pulmonary aspergillosis. Eur Respir J 1998;12:705-15.
- ¹⁰ Binder C, Ruchel R. Mixed systemic mycosis with fatal outcome in a patient with acute myeloblastic leukaemia. Mycoses 2000; 43: 59-63.

-
- ¹¹ Pontón J, García ME, López Medrano R. Diagnóstico basado en métodos independientes del cultivo. Guía práctica de identificación y diagnóstico en Micología Clínica. Bilbao, Revista Iberoamericana de Micología, 2001: 14.1-14.21.
- ¹² Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 310-350.
- ¹³ Denning DW. Early diagnosis of invasive aspergillosis. Lancet 2000; 355: 423-424.
- ¹⁴ Silva CI, Colby TV, Müller NL. Asthma and associated conditions: high-resolution CT and pathologic findings. AJR. 2004; 138:817-824.
- ¹⁵ Kim SY, Lee K S, Han J, et al. Semiinvasive pulmonary Aspergillosis. CT and pathologic findings. AJR 2000; 174:795-798
- ¹⁶ Ahwaz Khan A. Aspergillosis Thoracic. Disponible en: www.eMedicine.com. Last update, julio 2005
- ¹⁷ Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, et al. Reversed halo sign on highresolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. AJR. 2003;180:1251-1254.
- ¹⁸ Ward S, Heyneman L, Lee MJ, Leung AN, Hansell DM, Müller NL. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. AJR. 1999;173(4):937-942
- ¹⁹ Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. Drugs. 2007;67(11):1567-601
- ²⁰ Racil Z , Kocmanová I , Weinbergerová B , Winterová J , M Lengerová , Hrnčířová K , Et All. Detección de 1,3-beta-D glucano para el diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes hematológicos: utilidad para la detección de micosis invasiva y para la confirmación de galactomanano resultados positivos. . Klin Mikrobiol Infekc Lek 2009 Apr; 15 (2): 48-57

²¹ Xu S, Qiu L, Liu W, Feng Y. Initial computed tomography findings of invasive pulmonary aspergillosis in non-hematological patients. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Sep;125(17):2979-85.

²² Xu SC, Dong XN, Baihetinisha T, Deng LJ, Guo XH, Sang XH, Qiu LH, Ren BX. The initial CT findings in patients suffering from invasive pulmonary aspergillosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013 Apr; 25(4):229-32. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.012.