



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

ESPECIALIDAD EN:
NEUMOLOGIA

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DESENLACES DE LA ASPERGILOSIS
INVASIVA PROBADA Y PROBABLE EN PACIENTES NO HEMATOLÓGICOS
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
EN EL PERIODO 2013-2017: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
NEUMOLOGIA

PRESENTA
DR. JULIÁN EDGAR ESPINO SANTILLÁN

TUTOR Y ASESOR:
DR. JOSE ARTURO MARTINEZ OROZCO



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2017



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.

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

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

DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ GARCIA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARGARITA FERNANDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

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

DR. JOSE ARTURO MARTINEZ OROZCO
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA
INFECTOLOGO Y JEFE DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA CLINICA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

- A mi esposa quien ha sido mi apoyo incondicional y siempre es el motivo de todo.
- Al Dr. José Arturo Martínez Orozco, por su gran interés en el estudio de los pacientes y por permitirme ser parte de este trabajo.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias porque me dieron la oportunidad de formarme siendo parte de ellos.

¡Gracias!

ÍNDICE

1. Introducción	
2. Planteamiento del problema	
3. Justificación	
4. Pregunta de Investigación	
5. Hipótesis	
6. Objetivos	
7. Material y métodos.....	
a. Diseño del estudio	
b. Población en estudio.....	
c. Metodología.....	
d. Procesamiento y análisis estadístico	
8. Definición de variables	
9. Implicaciones éticas	
10. Resultados	
11. Discusión	
12. Conclusiones	
13. Referencias Bibliográficas	
14. Anexos	

1. INTRODUCCIÓN

Introducción

La Aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una micosis severa caracterizada por la invasión aguda de los bronquios y del parénquima pulmonar por los filamentos de *Aspergillus*. La contaminación suele ocurrir por el tracto respiratorios ya que cada individuo inhala varias docenas a cientos de esporas aspergiliares.¹

Fue descrita por Micheli y Link en 1729, recibió este nombre, derivado del latín, por su morfología característica que recuerda el aparato utilizado por los sacerdotes para esparcir el agua bendita (*aspergillum*). Los agentes del género *Aspergillus* son hongos filamentosos ubicuos, de distribución universal ampliamente diseminados en el ambiente que se reproducen con facilidad a temperaturas altas y están presentes en el suelo, aire, agua, plantas y materia orgánica en descomposición.²

En personas inmunocompetentes, estas se bloquean primero mecánicamente y luego se expulsan mediante el aclaramiento mucociliar, finalmente, las defensas inmunitarias innatas, a través de macrófagos alveolares después por los neutrófilos. En personas con inmunocompromiso, este hongo evade las defensas naturales en y pueden establecerse en los alvéolos pulmonares para brotar y tomar una forma filamentosas.¹

Epidemiología

La aspergilosis es la infección fúngica invasiva más frecuente en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, presentándose hasta en un 59,2% de los casos entre micosis invasiva en este contexto clínico.³

La incidencia de API se estima entre el 7 y el 13% en el caso específico de los receptores de trasplantes de médula ósea con condicionamiento mieloblástico, con 2 picos de inicio, el primero durante la fase postablástica posterior a la segunda semana de aplasia y el segundo, durante el tratamiento de por corticoesteroides e inmunosupresores, alrededor del tercer mes.^{4,5}

La incidencia es menor en receptores de trasplante de órganos sólidos (1-6%), incluso los receptores de trasplante pulmonar están más en riesgo debido a una exposición temprana del injerto a esporas ambientales contaminantes.⁶

La incidencia de la aspergilosis pulmonar invasora está aumentando entre los pacientes no neutropénicos en los últimos años. La dificultad del diagnóstico precoz en estos pacientes implica un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y una mayor mortalidad.

En los últimos años se ha comprobado que la incidencia de API ha aumentado en pacientes no neutropénicos y se han descrito determinados grupos de riesgo como la EPOC avanzada, conectivopatías en tratamiento con esteroides, cirrosis descompensada y tumores sólidos.

La API, además de las formas crónicas, está bien documentada en los pacientes con EPOC que presentan alteración importante del aparato mucociliar, han recibido antibióticos de amplio espectro y esteroides que inhiben los macrófagos alveolares. En la hepatopatía, la API no es tan frecuente, pero se ha observado tanto en los fracasos agudos como en los últimos estadios evolutivos de las formas crónicas. Más del 50% de estos pacientes estaban en tratamiento con esteroides.

En los pacientes con tumores sólidos la API aparece en las fases avanzadas y se presenta como nódulos y cavitaciones.

Muchos de estos pacientes, pertenecientes a los grupos de riesgo antes comentados, estaban ingresados en unidades de cuidados intensivos con sepsis severa. La inmunodepresión por el ciclo bifásico de la sepsis, con una fase inicial de inflamación seguida de una fase de inmunoparálisis y desactivación de los neutrófilos, podría explicar la API.⁷

Características microbiológicas

Diferentes especies del género *Aspergillus* son una causa frecuente de micosis invasivas, normalmente fatales, en pacientes inmunocomprometidos en los países desarrollados. El agente etiológico más común implicado en las infecciones nosocomiales es el *A. fumigatus*, sin embargo, existen otras especies del género como *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* y *A. nidulans* (*Emericella nidulans*) se consideran también responsables de infecciones invasivas. De forma mucho más esporádica, se han citado también otras especies como *A. candidus*, *A. clavatus*, *A. restrictus*, *A. sydowii* y *A. ustus* entre otras.^{8,9}

Aspergillus es un género mitospórico caracterizado por la producción de hifas especializadas, denominadas conidióforos, sobre los que se encuentran las células conidiógenas que originarán las esporas asexuales o conidios. El conidióforo es una estructura unicelular posee tres partes bien diferenciadas: vesícula (extremo apical hinchado), estipe (sección cilíndrica situada debajo de la vesícula) y célula pie (sección final, a veces separada por un septo, que une el conidióforo con el micelio).¹⁰

Sobre la vesícula se disponen las células conidiógenas, denominadas habitualmente fiálides. En muchas especies, entre la vesícula y las fiálides se encuentran otras células denominadas métulas. Las cabezas conidiales que sólo presentan fiálides se denominan uniseriadas, y las que presentan fiálides y métulas, biseriadas.

Algunas de las especies pueden reproducirse sexualmente. Las formas perfectas de *Aspergillus* se incluyen en los géneros *Chaetosartorya*, *Dichlaena*, *Emericella*, *Eurotium*, *Fennellia*, *Hemicarpenales*, *Neosartorya*, *Petromyces*, *Sclerocleista* y *Warcupiella*. Estos estados teleomórficos se encuentran en la familia *Trichocomaceae*, del orden de los *Eurotiales*, perteneciente al phylum *Ascomycota*.¹¹

La clasificación del género *Aspergillus* en subgéneros y secciones está basada fundamentalmente en cuatro características: presencia de teleomorfo, presencia o ausencia de métulas; disposición de las métulas o fiálides sobre la vesícula y coloración de las colonias.

Los criterios seguidos hasta el momento para clasificar las especies del género *Aspergillus* y sus teleomorfos son principalmente morfológicos. No obstante, en algunos lugares se han realizado además estudios bioquímicos o moleculares encaminados a resolver algunos de los problemas planteados en su clasificación. A continuación se mencionaran las características de las especies más frecuente implicadas en infección nosocomial.

Aspergillus fumigatus Fresenius. Características macroscópicas: Colonias en CYA y CY20S de color verde-azulado a verde-grisáceo; micelio blanco; reverso incoloro, amarillento, marrón rojizo o verde; textura aterciopelada a flocosa, plana o con surcos radiales. Colonias en MEA con la misma coloración que en CYA; micelio blanco apenas visible; reverso incoloro, amarillo pálido o gris; pigmento difusible del mismo color que el reverso cuando está presente. Características microscópicas: Cabezas conidiales uniseriadas y predominantemente columnares; estipes hialinos y lisos; vesícula piriforme o en forma de cuchara; fiálides ocupando la mitad o dos tercios de la vesícula. Conidios globosos a ovoides, lisos o ligeramente rugosos.

Aspergillus flavus Link. Características macroscópicas: Colonias en CYA y CY20S de color verde oliváceo a verde amarillento; micelio blanco; esclerocios, cuando están presentes, de color marrón oscuro a negro, variables en forma y tamaño; reverso incoloro, marrón claro o anaranjado; textura de la colonia variable, generalmente lanosa o flocosa. Colonias en MEA de color oliváceo y ocasionalmente verde oscuras; micelio blanco, apenas visible; esclerocios a veces presentes de color marrón a negro, variables en tamaño y forma; reverso generalmente incoloro y a veces amarillo pálido. Colonia flocosa, especialmente en la zona central. Características microscópicas: Cabezas conidiales uniseriadas y biseriadas, principalmente radiales; estipes normalmente rugosos, hialinos o de color marrón pálido. Vesícula esférica; métulas ocupando prácticamente toda la superficie de la vesícula. Conidios globosos o elipsoidales, lisos o ligeramente rugosos.

Aspergillus niger van Tieghem. Características macroscópicas: Colonias en CYA de color negro o marrón muy oscuro; reverso incoloro a amarillo; colonia densa, granular a flocosa. En CY20S las colonias son más compactas. Colonias en MEA de color negro; micelio blanco apenas visible; reverso incoloro; textura granular a flocosa. Características microscópicas: Cabezas conidiales biseriadas y radiales; estipes de paredes gruesas, lisos, hialinos, amarillentos o de color marrón pálido, en especial cerca de la vesícula. Vesícula casi esférica; métulas ocupando toda la superficie de la vesícula. Conidios globosos de color marrón, normalmente muy rugosos con crestas irregulares y protuberancias.

Aspergillus terreus Thom. Características macroscópicas: Colonias en CYA y CY20S de color marrón canela o marrón amarillento; micelio blanco; reverso amarillo, dorado o marrón; a veces pigmento difusible amarillento. Colonia aterciopelada, lanosa o a veces flocosa en la zona central, plana o con surcos radiales. Colonias en MEA poco densas, de color anaranjado pálido a gris anaranjado o color carne; micelio blanco apenas visible; reverso en tonos amarillentos; textura granular o algo flocosa. Características microscópicas: Cabezas conidiales biseriadas, en columnas compactas; estipes de pared lisa, hialinos. Vesículas de forma variable, esférica o subglobosa; métulas ocupando la mitad o dos tercios de la vesícula. Conidios lisos, globosos o subglobosos. ¹⁰

Sospecha clínica

Los primeros y principales signos clínicos habitualmente notificados son pulmonar: tos (92% de los casos), dificultad respiratoria, e hipoxia. ¹²

También puede estar presente fiebre resistente a antibióticos durante más de 72 horas, potencialmente enmascarada por el uso concomitante de corticosteroides. Estos síntomas son absolutamente no específicos. ¹³

El crecimiento angioinvasivo de las hifas, a partir de un foco endobronquial inicial, causa hemorragias, trombosis y tejido de necrosis, por lo tanto, los dolores torácicos pueden ocurrir durante la fase invasiva (76%) y hemoptisis (54%), lo que puede ser grave en casos de perforación arterial. ¹²

Diagnóstico temprano

La tasa de mortalidad global de la API sigue siendo elevada, oscilando entre el 30% y el 50% de la población mundial. El tratamiento antifúngico temprano es un factor pronóstico crucial para API, las causas de una alta tasa de mortalidad se deben en parte a la dificultad de hacer un diagnóstico preciso y confiable, por desgracia, los métodos actuales no son completamente satisfactorios, por ejemplo, los hemocultivos son siempre estériles en el API, y todos ellos tienen limitaciones que impone el uso concomitantemente. ¹⁴

Diagnóstico por Imagen

Los exámenes de imagen pueden permitir un diagnóstico extremadamente valioso. La tomografía computarizada de tórax es muy importante cuando se sospecha de API, requiere un ojo entrenado para guiar eficazmente el diagnóstico al notar un halo de vidrio deslustrado alrededor de la lesión (signo del Halo). Este signo es muy sugerente para el diagnóstico, en un contexto epidemiológico y clínico predisponente, especialmente en casos de leucemia aguda con recuentos de leucocitos inferiores a 100 / mm³. ¹⁵

En la ventana para parénquima, el signo halo aparece como una zona de densidad progresivamente disminuida, este último refleja la hemorragia y la reacción edematosa que rodea al nodo aspergilar necrótico.

El signo halo es visible en el 60,9% de los casos de API, especialmente en la primera semana después del inicio de la infección. Otros autores han reportado el signo halo en 40 a más del 70% de los primeros casos de aspergilosis, en un estudio retrospectivo de casos de API, se demostró que el signo de halo estaba presente en el 92% de los pacientes que presentaban aplasia febril que habían sido sometidos a una TAC de tórax de manera temprana, según los autores, la demora antes del diagnóstico se redujo de 7 a 1,9 días, basándose exclusivamente en la presencia de este signo radiológico sugestivo.¹²

De igual forma la Tomografía es indispensable para el seguimiento de los pacientes ya que tan pronto como el recuento de polimorfonucleares es $> 500 / \text{mm}^3$, los nódulos crean un "signo de aire creciente" alrededor de una pequeña opacidad nodular en una posición excéntrica, este último signo de un pronóstico favorables, relacionada con un pequeño secuestro de parénquima necrotizado adherido a la pared de la cavidad, observando esta imagen en la fase de restauración inmune, alrededor de la tercera semana de evolución, presentándose hasta en un 63% de los pacientes, aunque se puede ver en otras enfermedades como en Granulomatosis con poliangeitis, cáncer pulmonar, linfoma, así como bacterias como Coxiella, Chlamydothiphila.¹⁶

Análisis microbiológico

La muestra biológica tiene que ser dirigida al sitio de la lesión micótica, cuanto más profunda y más cerca de la lesión sospechosa, inicialmente observada en el muestreo por imágenes, más valiosa es. Por lo tanto, la biopsia transbronquiales guiadas por fluoroscopia del tracto broncopulmonar, con lavado bronco alveolar (LBA), parece ser el mejor método diagnóstico.

Las esporas son muy volátiles y el procedimiento debe realizarse bajo un gabinete de seguridad microbiológico para prevenir la contaminación ambiental. El examen micológico debe estar sistemáticamente asociado al examen directo de la muestra biológica y el cultivo debe ser un medio específico para una posterior identificación del hongo.

El examen directo se efectúa en una muestra fresca, en medio húmedo, entre un portaobjetos de vidrio y una lámina de cubierta, con la adición uniforme de un agente de limpieza (hidróxido de potasio al 10%). Esto permite una rápida identificación de los filamentos de micelio de 2 a 4 m de diámetro, hialinos, septados, y a veces presentando ramificaciones angulares agudas. La exposición directa se realiza después de la marcación fluorescente (calco flúor) o después de la coloración (Giemsa o con Gomori-Grocott.), sin embargo, esta técnica no puede discernir entre las diferentes especies de aspergillus e incluso muchas veces no se puede distinguir entre otros hongos filamentosos.

Sólo el cultivo en medio líquido o sólido, permite una caracterización simple y económica del hongo, hasta el género y eventualmente a la especie. El agar de dextrosa Sabouraud es el medio utilizado habitualmente. La adición de antibióticos como cloranfenicol y gentamicina inhibe la proliferación de bacterias presentes en gran cantidad en la flora de varias muestras no estériles o la superinfección de la enfermedad inicial. Se pueden sembrar en otros medios durante la reinoculación para facilitar la identificación del hongo, tal como el medio de Czapek que permite la detección del pigmento natural de las especies de Aspergillus, manteniéndose a temperaturas entre 30 y 37 C.

El rendimiento global del cultivo no es tan alto, incluso para la aspergilosis probada con al 50%. Aspergillus spp. Suele crecer en 2 a 5 días, o menos para algunas especies si el medio de cultivo se mantiene a 37 ° C, el aspecto macroscópico es globalmente liso, aterciopelado a veces algodonoso, con varios colores dependiendo de la especie. La observación microscópica del cultivo se realiza mediante la técnica de la bandera de Roth. Un pedazo de cinta adhesiva transparente se coloca delicadamente en una colonia, y luego en una gota de azul de lacto fenol en un portaobjetos de vidrio, este reactivo impregna las estructuras fúngicas, haciendo la observación directa del microscopio más fácil. El examen microscópico que requiere un examinador experimentado permite visualizar la cabeza conidial de Aspergillus las características específicas del hongo, siendo las especies mayormente aisladas en relación con enfermedad al ser humano, con un 80% *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* con un 15 % y *Aspergillus niger* con un 5 %.¹⁶

Es importante recalcar que como el Aspergillus spp, es ubicuo en el aire y en el suelo, su aislamiento de una muestra biológica de un sitio normalmente estéril como el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el líquido pleural corrobora el diagnóstico, si los signos clínicos observados son coherentes con una infección por hongos. Es muy distinto en el caso de crecimiento procedente de un sitio superficial, por lo que es difícil diferenciar entre una infección verdadera, de una simple colonización del tracto respiratorio superior, sin embargo, en un contexto de leucemia aguda o de injerto de células madre hematopoyéticas alogénicas, el aislamiento Aspergillus spp de una muestra de tracto respiratorio inferior tiene un valor predictivo positivo de 80-90%.¹⁸

Utilidad de los biomarcadores

Galactomanano

El galactomanano es un polímero de un hetero polisacárido lineal, una cadena de manosa no inmunogénica en la que están adheridos residuos laterales -1,5-galacto-furanosa, que forman la pared celular específica del hongos, representando el 5% de la misma, estos antígenos circulantes termoestables se liberan durante el crecimiento del hongo y la fase de invasión del tejido, en la práctica diaria, un resultado positivo en sangre se ha convertido en un argumento importante para el diagnóstico de la API probable, según los criterios emitidos por la EORTC (European Organization for Research and Treatment Of Cancer) y el MSG (MycosisStudy Group), revisados en 2008.

El galactomanano puede cuantificarse por encima de 0,5 ng / ml en pacientes con leucemia aguda, 48 h antes de los signos clínicos (y de 5 a 8 días antes en el 65,2% de los pacientes) y / o signos radiológicos (en el 71,5% de los pacientes), y por supuesto antes de los resultados de los cultivos micológicos (100% de los casos), sugiriendo su determinación dos veces por semana, en pacientes con alto riesgo de presentar API.

Se trata de una prueba de detección para todos los pacientes que presentan leucemia mieloide aguda o un síndrome mielodisplásico, bajo quimioterapia de consolidación, así como durante la etapa post-hematopoyética de aloinjerto de células madre.

Un protocolo basado en la detección del antígeno de galactomanano y el uso concomitante de imágenes de tomografía computarizada resultaron en un 78% de disminución de la terapia empírica. Altas tasas de galactomanano sugieren mal pronóstico, a la inversa, una detección negativa y sostenida del antígeno sérico se relaciona con un buen pronóstico.¹⁹

Las limitaciones de esta prueba son sus resultados, a pesar de su buena sensibilidad (61-89%) y especificidad (84-95%), existen reacciones cruzadas con algunos beta lactámicos (piperacilina-tazobactam, amoxicilina- con ácido clavulánico) gluconato, productos derivados de fermentados, alimentos como cereales, pastas, pan, leche, etc. son también fuentes de falsa positividad, especialmente en niños (15-50% de falsos resultados positivos), también algunas micosis severas raras (histoplasmosis diseminada, blastomicosis, *Penicillium marneffeii*, peniciliosis, paecilomicosis, etc.) arrojan antígenos de su pared fúngica a la circulación sanguínea y que están relacionados con elevación del galactomanano.²⁰

β -D-glucano

El β -D-glucano son polisacáridos, constituyentes integrales y permanentes de la pared celular en muchos patógenos de cómo *Aspergillus* spp, en donde se encuentra en la porción cefálica de las conidias.

Este polisacárido no se encuentra presente en otros mamíferos, bacterias, parásitos o virus, por lo que cualquier otra muestra biológica es un buen marcador de infección micótica invasiva, sin embargo, su determinación, no puede demostrar por sí mismo que la infección sea por *Aspergillus* spp., ya que podría deberse a cualquier levadura u hongo filamentosos.

Su cuantificación debe ser comparada con otras herramientas de diagnóstico descritas en este trabajo para optimizar su utilidad, ya que no permite discriminar entre API y otra micosis invasiva. El β -D-glucanos se realiza por métodos colorimétricos.

Existen diferencias en la reactividad para la detección y la definición de positividad es de: 60 a 80 pg. / mL para algunos (Fungitell®, EE. UU.) y 20 pg. / mL para otros (Fungitec-G®, Japón). En Francia, el primero mencionado es el más utilizado. Según los fabricantes, la detección de β-D-glucano parece ser muy sensible en el API, con niveles de detección que disminuyen a 10 pg. / mL, especialmente en situaciones de súbita aparición como en la Leucemia mieloblástica aguda o en los síndromes mielodisplásicos. Los autores de un reciente metaanálisis de 16 ensayos que se concentraron en las concentraciones séricas o plasmáticas de β -D-glucano reportaron una sensibilidad y especificidad global de 77 y 85% respectivamente para el diagnóstico de infecciones fúngicas invasivas, sin ninguna diferencia significativa entre candidiasis y Aspergilosis. Las curvas ROC mostraron una superficie bajo la curva de 0,89.

Debido a su alto valor predictivo negativo, la detección de β -D-glucano puede usarse, por ejemplo, como herramienta de diagnóstico para descartar el API. También puede usarse para completar el diagnóstico de documentación del API, en caso de positividad aislada del antígeno galactomanano, o para el seguimiento posterior al tratamiento. Algunos autores sugirieron que el uso combinado de β - D-glucano y galactomanano podrían mejorar la sensibilidad y el valor predictivo positivo comparado con cada prueba utilizada separadamente.

β -D-glucano, se encuentra en los criterios EORTC revisados para el diagnóstico de probable de aspergilosis, podría convertirse en una herramienta de rutina, de gran utilidad para la vigilancia de la API y otras Infecciones, especialmente cuando se apunta a poblaciones en riesgo.²¹

Estudio Molecular

La realización de Prueba de cadena de polimerasa (PCR) es sólo experimental. Y por el momento no se puede realizar para el diagnóstico, todavía está muy poco estandarizada, además de su poca accesibilidad.

Estos estudios moleculares tienen por principal inconveniente la incapacidad para discriminar entre colonización y verdadera infección, siempre existe un riesgo de contaminación de la muestra en el paciente o en el laboratorio por esporas aerotransportadas, responsables de muestras falsamente positivas. Se estima que el 25% de las muestras de lavado bronqueo alveolar de individuos sanos sería positivo cuando técnicas de diagnóstico molecular, y que el número de falsos positivos en este fluido serían superiores a los reportados para otras técnicas, tales como la detección del galactomanano. Se estima que su sensibilidad oscila en un 79% y especificidad de 94%. aunque se necesitan más estudios para su validación.²²

Estudio Anatomopatológico

Es el estándar de oro diagnóstico; la Biopsia Pulmonar es suficiente para demostrar formalmente una infección fúngica invasiva. La biopsia mediante toracotomía ya no se utiliza porque es de alto riesgo hemorrágico, actualmente es más recomendable muestras de biopsia guiadas por imagen, como biopsia transbronquial con fluroscopia que permite probar el diagnóstico de API, con una evidencia histológica de filamentos miceliales dentro del parénquima pulmonar. Sin embargo, los estudios anatomopatológicos no permiten discriminar entre la aspergilosis y otros hongos filamentosos con un aspecto histológico similar.

El examen histológico se realiza con diversas coloraciones, que varían en su especificidad. Hematoxilina-eosina es una tinción rápida, barata pero no específica que permite visualizar el dicho hongo, aunque puede ser difícil identificación para un patólogo sin experiencia, la tinción de ácido peryodico Schiff (PAS) permite la observación de fragmentos rojos y morados, dados por las características de su pared celular,

finalmente, la impregnación de plata, como Gomori-Grocott, y tinta china son igualmente muy utilizadas para identificar todos los elementos miceliales.

En los casos de API, las preparaciones anatomopatológicas revelan filamentos miceliales septados del tipo *Aspergillus*, una inflamación necrosante y purulenta. Las hifas de características hialinas son bastante regulares con un diámetro de, 2,5 a 4,5 μ m, y dicotómicamente ramificados, con ángulos agudos de $<45^\circ$. Debe considerarse que el diagnóstico de género y especie no es posible con esta herramienta, a pesar de su contribución al diagnóstico de la API, la biopsia suele resultar poco factible de realizar en pacientes con aplasia medular, porque es muy traumática.²³

Integración Epidemiológica, clínica y paraclínica como elementos diagnósticos.

Todas las herramientas diagnósticas deben ser analizadas junto antecedentes clínicos cuando se sospecha que la API, los estudios de imagen es una contribución para el diagnóstico, pero deben ser respaldadas mediante pruebas biológicas realizadas simultáneamente en el laboratorio.

Todos los elementos de diagnóstico se suman a un Panel de argumentos para el clínico. Esta consideración global, permite clasificar la aspergilosis como probable, posible o probada, de acuerdo con la revisión de la Criterios MSG, establecidos en el anexo 1.²⁴

La API probada se basa en:

La evidencia histopatológica de invasión de tejidos por Hongos o; el aislamiento de especies de *Aspergillus* de una muestra de un normalmente estéril (líquido pleural, LCR, etc.).

Se propone API probable cuando existe:

- Un paciente con factores de riesgo, a menudo la inmunodepresión (reciente Neutropenia, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, Corticosteroides $> 0,3$ mg / kg por día durante más de 3 semanas, uso de análogos de purina, etc.);
- Un criterio clínico / radiológico mayor y un criterio en un sitio visceral (Por ejemplo: infiltrado pulmonar con o sin signo halo, Nódulo aislado, signo de creciente de aire o cavidad dentro de una condensación, Ulceración traqueal / bronquial, pseudomembranosa, dolorosa Sinusitis, etc.);
- Un criterio microbiológico directo o indirecto (antigénico o Argumento micológico de un sitio no estéril);

Posibles asociados de IPA solamente:

- Un terreno con factores de riesgo;
- Un criterio clínico / radiológico importante en un sitio visceral.
- No existe documentación microbiológica en Aspergilosis.

Tratamiento

El arsenal antifúngico se ha expandido durante las décadas pasadas, desde la Anfotericina desoxicolato a la Anfotericina Liposomal, y de itraconazol a voriconazol, posaconazol y más recientemente isavuconazol (disponible en IV y formulaciones orales).

Voriconazol

El Voriconazol, un triazol de segunda generación, está disponible en formulaciones orales e IV y sigue siendo el tratamiento de elección para la API, los eventos adversos durante el tratamiento con voriconazol incluyen anomalías en la función hepática (15% de los pacientes), toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea) y alteraciones cutáneas como erupciones, entre otros eventos adversos.

El tratamiento con voriconazol requiere la administración de una dosis de carga de 6 mg / Kg IV cada 12 horas para 2 dosis, seguido de 4 mg / kg cada 12 horas. La terapia oral en adultos suele ser de 200 mg dos veces al día después de la dosis de carga. Sin embargo, puede optimizarse administrando 4 mg / kg / dosis dos veces al día y utilizando la monitorización terapéutica de fármacos.²⁵

Posaconazol

El posaconazol es un triazol con una estructura similar al itraconazol, es muy activo in vitro contra *Aspergillus* spp. El posaconazol es metabolizado en el hígado a través de la glucuronidación y puede tener interacciones medicamentosas que implican a las isoenzimas CYP450 3A4.

La profilaxis con posaconazol se ha utilizado en pacientes de alto riesgo que trasplante de médula ósea con enfermedad de injerto contra huésped y en pacientes con Leucemia linfocítica aguda y síndrome mielodisplásico.

Las formulaciones más recientes de posaconazol, incluyen un comprimido oral de liberación retardada y una formulación IV, el comprimido se presenta en 300 mg dos veces al día por 2 dosis, luego 300 mg por día.

Equinocándidas

Las equinocandinas inhiben la síntesis de 1,3-b-D-glucano, a través de la inhibición del glucano sintasa. Caspofungina, micafungina y anidulafungina están actualmente disponibles en formulaciones IV. Son bien tolerados, tienen pocos efectos adversos e interacciones medicamentosas, las equinocandinas inhiben el crecimiento de *Aspergillus Spp* y son fungistáticos, en lugar de fungicidas.

Debido a la falta de datos en la terapia primaria, las equinocandinas no se recomiendan como agentes de primera línea y están reservados para tratamientos de rescate en combinación antifúngico.

Anfotericina B

La Anfotericina B es un polieno que es fungicida y actúa en las proteínas transmembranales y bicapa lipídica dando como resultado la formación de canales iónicos, que se ha pensado históricamente como el Principal mecanismo de acción asociado con la destrucción de los hongos, la anfotericina desoxicolato fue el agente terapéutico de primera línea para IA durante décadas, sin embargo, debido a toxicidad y malos resultados para la API en los pacientes inmunosuprimidos, y la superioridad del voriconazol, lo ha desplazado del arsenal terapéutico.

Las formulaciones lipídicas de Anfotericina son menos nefrotóxicas, se prefieren al desoxicolato y se recomiendan para el uso como un agente de primera línea alternativo cuando el voriconazol no es tolerado o está contraindicado, en dosis de 10 mg / kg.

Itraconazol

El itraconazol se utiliza principalmente en formas no invasivas o crónicas de aspergilosis, y tiene un papel muy limitado en la API.

No hay evidencia actual que sustente el uso de terapia combinada, siendo esta opción nombrada como última medida terapéutica.²⁶

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta estos momentos se desconoce la real incidencia de la AI en nuestro hospital, siendo que las características de nuestra población difiere substancialmente de los grupos en donde se tienen mayores conocimientos de la AI, como lo son pacientes hematológicos y/o trasplantados. Esto es debido a que el INER, al ser un centro de referencia de enfermedades respiratorias, la mayor parte de los pacientes presentan padecimientos como: EPOC, asma, neumopatías Intersticiales, bronquiectasias, secuelas por Tuberculosis, Neumonía, VIH-SIDA, Cáncer pulmonar, entre otros padecimientos que involucran el tracto respiratorio y que usan algún tipo de inmunosupresor; en estos pacientes que presentan el diagnóstico de AI; sus características epidemiológicas, curso clínico, desenlaces patrón radiológico, factores pronósticos, etc.; aún no se encuentran bien establecidos en nuestro instituto según las últimas guías de AI (ITSA). Más aun no existen estudios a nivel nacional sobre AI en este tipo de pacientes y la caracterización previamente comentada.

3. JUSTIFICACION

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

Tomando en cuenta que el Instituto Nacional de Enfermedad Respiratorias es un hospital de tercer nivel de atención, lugar de referencia para esta patología en México, y que es centro de referencia para todos los padecimientos de inmunosupresión (fundamentalmente VIH y pacientes con Ca pulmonar) y daño pulmonar crónico previamente comentados y que son factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, se buscará conocer en esta población las características epidemiológicas, bioquímicas, manifestaciones clínicas, radiológicas y gravedad del cuadro clínico. Se identificara cuál de las formas del espectro de presentación de aspergilosis pulmonar es más prevalente, además de comparar nuestros datos con los de otras partes del mundo, ya que en México no existen estudios con las mismas características.

Los métodos actuales de diagnóstico en el INER permiten una mejor clasificación de la AI, fundamentalmente en patologías respiratorias crónicas y otras inmunosupresiones no hematológicas en donde no está bien descrito su comportamiento. Siendo de suma importancia que en base a este estudio se obtengan datos demográficos y de pronóstico de esta patología para normar la conducta institucional y puedan elaborarse guías institucionales de atención y tratamiento lo cual pueda impactar y se pueda plasmar en una guía de práctica clínica nacional. ya que actualmente en nuestro país solamente se dispone de una guía de práctica clínica para esta entidad en población pediátrica, y encaminada a pacientes hematológicos.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la mortalidad y supervivencia de los pacientes con AI probada y probable, así como la diferencia clínica, radiológica y de desenlace entre estas 2 poblaciones?

¿Cuáles son las características clínico- imagenológicas de los pacientes con AI probada y probable en pacientes no hematológicos dentro del INER?

5. HIPÓTESIS

- La presentación clínica y radiológica de la aspergilosis pulmonar invasiva probada y probable en pacientes no hematológicos del INER será distinta a las reportadas en pacientes hematológicos.
- La mortalidad, días de estancia hospitalaria y uso de VMI será mayor en pacientes con AI probada.

6. OBJETIVOS

Objetivo General:

Descripción clínica y radiográfica en pacientes no hematológicos con Aspergilosis Pulmonar Invasiva probada y probable en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo enero 2013 a dic 2016.

-Se describirán en estos pacientes antecedentes epidemiológicos, comorbilidades, estado inmunológico al momento del diagnóstico, manifestaciones clínicas y patrones radiológicos predominantes al momento del diagnóstico.

-Se compararan las diferentes variables entre los pacientes con API probada y probable

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivos secundarios:

- Reportar y comparar la supervivencia hospitalaria y a 30 días de los pacientes con AI probada y probable
- Comparar las características clínicas entre los pacientes con AI probada y probable.
- Comparar las características imagenológicas entre los pacientes con AI probada y Probable
- Reportar la susceptibilidad de los aislamientos de aspergillus spp.

7. MATERIAL Y METODOS:

a. DISEÑO EXPERIMENTAL

1. INVESTIGACIÓN CLÍNICA
2. INVESTIGACIÓN BÁSICA
3. INVESTIGACIÓN SOCIAL
4. INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

TIPO DE ESTUDIO:

- OBSERVACIONAL
- EXPERIMENTAL
- RETROSPECTIVO
- LONGITUDINAL
- PROSPECTIVO
- TRANSVERSAL

Diseño del estudio: COHORTE, RETROSPECTIVO, OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO

b. POBLACION DE ESTUDIO

1. Lugar de estudio:

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

2. Descripción de la población de estudio:

Pacientes de 18 a 99 años con cultivos con desarrollo de *Aspergillus* en muestras validadas para diagnóstico de AI probada y probable según criterios EORTC, dentro del laboratorio de Microbiología Clínica en el periodo de enero de 2013 a Dic 2016 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, con expediente clínico, radiológico completos.

3. Criterios de inclusión:

Pacientes de 18 a 99 años con cultivos positivos para *Aspergillus spp.* Aislados dentro del laboratorio de Microbiología Clínica en el periodo de enero de 2013 al 2016 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con expediente clínico y radiológico completo que cumplan con criterios de la EORTC para AI probada y probable..

4. Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con antecedentes previos a su ingreso o durante estancia hospitalaria de Neoplasia hematológica, con o sin uso de tratamiento antimieloproliferativo.
- b) Pacientes con cultivo positivo pero sin expediente completo.
- c) Pacientes con cultivo positivo para *Aspergillus spp.* De instituciones diferentes al INER.
- d) Pacientes con diagnóstico de AI que cumplan los criterios diagnósticos según la EORTC para AI posible.
- e) Pacientes no tratados en el INER.

5. Criterios de eliminación:

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

6. Tamaño de la muestra

Cohorte retrospectiva de enero 2007 a enero 2016 tomando todos los pacientes diagnosticados este periodo específico, por la naturaleza del estudio no es necesario un cálculo de tamaño de muestra.

c. METODOLOGIA

1. Plan de recolección de información

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

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

Etapa 1: Se obtendrá una lista con nombre, número de expediente, folio y fecha de toma de muestra de todos los pacientes con aislamiento de *Aspergillus spp* en el departamento de micología del servicio de microbiología clínica del periodo de enero de 2013 al Diciembre de 2016.

1.1: Se revisará la lista de cultivos positivos para *Aspergillus* en el departamento de Anatomía patológica del periodo de enero de 2013 al Diciembre de 2016 en búsqueda de datos de *aspergillus* por histopatología.

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

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

Etapa 4: los pacientes que cumplen con criterios para probada o probable se obtendrán datos su caracterización la clínica, , las características radiológicas y sus desenlaces.

Etapa 5: Una vez clasificados adecuadamente los grupos se obtendrán de los expedientes clínicos, imagenológicos y de laboratorio datos demográficos, clínicos, biomarcadores, de estancia hospitalaria, antibioticoterapia, radiológicos y mortalidad, entre otras variables para el análisis estadístico. Siendo analizados para desenlaces y factores de riesgo

Etapa 6: Se revisarán los expedientes, registros médicos hospitalarios y de trabajo social donde se recolectaran datos de mortalidad en pacientes con la infección activa y se vaciaran los datos en la hoja de recolección.

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

Etapa 8: Se realizará el analisis estadistico por tipo de variable por el programa SPSS21.

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

Etapa 10: Preparación de datos para publicación. Duración de la etapa Marzo 2017

d. PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS ESTADISTICO

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

Se calculará:

- Riesgo Relativo (RR):

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

Expuestos: Pacientes con *Aspergilosis* probada según criterios EORTC.

No expuestos: *Aspergilosis* probable según criterios EORTC

	Enfermos	Sanos	Total
--	----------	-------	-------

Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d

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

- Análisis de supervivencia:

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

- Curva de supervivencia:

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

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

Análisis de supervivencia:

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

- Regresión de Cox

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

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

Modelo de cox:

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

- Otros parámetros de interés:

Tasa de mortalidad:

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

Dónde:

TM: tasa de mortalidad.

Fx: Número de fallecimientos en un lapso de tiempo X

Px: Población total en el conjunto X

8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES

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

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

Variables de Laboratorio				
Procalcitonina	Péptido de 116 aminoácidos sintetizado a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11. Es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroidea y en células neuroendocrinas del pulmón. En sepsis se sintetiza en bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro.	ng/mL	Cuantitativa Discreta	< 0.5 ng/mL normal > 0.5 ng/mL positivo > 10 ng/mL sepsis grave, shock séptico y falla multiorgánica.
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, producto de desecho del <u>metabolismo</u> normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante y utilizado como biomarcador de falla renal.	mg/dl	Cuantitativa Discreta	< 1.3 mg/dl ➤ 1.3 mg/dl Referencia 0,6 a 1,3 mg/dL (60 a 110 μmol/l)

Galactomanano sérico.	Biopolímero del tipo polisacárido formado por un esqueleto de manosa con ramificaciones formadas por unidades de galactosa , que constituye el componente principal de la pared celular del <i>Aspegillus</i> spp. Medido con táctica de ELISA doble sándwich, con muestra de suero	ng/ml	Cuantitativa Discreta	Menor a 0.5 ng/ml Mayor a 0.7 ng/ml
Galactomanano En LBA.	Biopolímero del tipo polisacárido formado por un esqueleto de manosa con ramificaciones formadas por unidades de galactosa , que constituye el componente principal de la pared celular del <i>Aspegillus</i> spp. Medido con táctica de ELISA doble sandwich con muestra de Lavado bronqueoalveolar.	ng/ml	Cuantitativa Discreta	Menor a 1ng/ml Mayor a 1ng/ml
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de masa molecular de 64 kDa, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan y también participa en la regulación de pH de la sangre.	g/dL	Cuantitativa Discreta	Hombre: 13.8 a 16 g/dL Mujeres 12.1 a 15.1 g/dL
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos; la vida media de una plaqueta oscila entre 8 y 12 días.	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	150- 450 $10^3/\text{mm}^3$
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos). Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	4.5- 5.20 $10^3/\text{mm}^3$
Neutrófilos	Son leucocitos de tipo granulocito. Miden de 9 a 12 μm y es el tipo de leucocito más abundante de la sangre, representa del 60 al 70 % de los mismos. Su periodo de vida media es de horas a días. Su función principal es la fagocitosis de bacterias y hongos	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	2.5-7.5 $10^3/\text{mm}^3$

Bandas	Neutrófilos inmaduros, que se caracterizan por la ausencia de lóbulos nucleares. Con un núcleo organizado como una banda alrededor de la periferia de la célula, sin lóbulos o filamentos nucleares distinguibles. Es una célula que experimenta la granulopoyesis, derivado de un metamielocito, y que conduce a una forma madura de granulocito, se utilizan para medir la inflamación.	porcentaje	Cuantitativa Discreta	0-10 %
Linfocitos	Célula linfática, fabricada por células linfoides presentes en la médula ósea y que posteriormente migran a órganos linfoides como el timo, ganglios linfáticos y bazo, constituyen el 99 % de las células linfáticas. Leucocito comprendido dentro de los agranulocitos. Son los leucocitos de menor tamaño (entre 7 y 15 μm), y representan aproximadamente el 30 % del total en la sangre periférica.	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	$1.00-4.00 10^3/\text{mm}^3$
Eosinofilos	Un eosinófilo es un leucocito de tipo granulocito pequeño derivado de la médula ósea, con núcleo bilobulado. Responsables de muchas funciones proinflamatorias	$10^3/\text{mm}^3$	Cuantitativa Discreta	$0.0-0.50 10^3/\text{mm}^3$
Velocidad de sedimentación globular	Velocidad con la decantan, los eritrocitos , provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (tratado con solución de citrato o con EDTA), en un periodo determinado de tiempo.	mm/h.	Cuantitativa Discreta	Hombres: hasta 15 mm/h. Mujeres: hasta 20 mm/h.
Proteína C reactiva	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación , aumento en la concentración plasmática de IL-6 , que es producida por macrófagos , ² células endoteliales y linfocitos T , como también lo hacen los adiositos :: ampliamente utilizado como biomarcador de inflamación	mg/l	Cuantitativa Discreta	hasta 0.1 mg/dL o 1mg/L
Bilirrubina Total	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina , Se encuentra unida con ácido glucurónico , para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir		Cuantitativa Discreta	valor normal de 0,3 a 1,0 mg/dL

	parte de la bilis , para su posterior eliminación.			
Bilirrubina Indirecta	Bilirrubina unida a la albúmina ya que aún no se ha unido a ácido glucurónico , en el hígado para su eliminación, porque aún no ha tenido el proceso adecuado de degradación para formar parte de la bilis		Cuantitativa Discreta	valor normal aes de 0,1 a 0,5 mg/dl
AST (TGO)	Enzima aminotransferasa que se encuentra en el corazón , el hígado y el tejido muscular . Se encuentra en cantidades elevadas en el suero en casos de infarto agudo de miocardio , de hepatopatía aguda y de miopatías , y empleo de fármacos (Antimicóticos), de utilidad como biomarcador de daño hepático	U/l	Cuantitativa Discreta	Mujer: 6-34 U/l Hombre 8-40 U/l
ALT (TGP)	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones , corazón y músculos , de utilidad como biomarcador de daño hepático	U/l	Cuantitativa Discreta	Mujer: 7-33 U/l Hombre: 8-50U/l
PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH				
Carga Viral	Cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en sangre, como (ARN viral por mililitros de sangre, que estima competencia del sistema inmune.		Cuantitativa Discreta	Indetectable Detectable:
Conteo de CD4	Conteo de linfocitos T CD4, mediante citometría de flujo, parámetro para estadificación de la enfermedad, de utilidad y guía en el tratamiento.		Cuantitativa Discreta	Normal: Mayor de 500 cel / mm3

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

			Dicotómica	
Sino de Aire creciente	Espacio con aumento de la atenuación, que sustituye a zona de consolidación identificada en TAC previa (Ventana para pulmón)		Cualitativa nomina Dicotómica	1: sí 2: no
Cavidad única	Espacio lleno de gas, visto como un área de lucencia o de baja atenuación, dentro de una consolidación pulmonar, una masa o un nódulo, con una pared de >5mm de grosor		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Múltiples cavidades	Múltiples espacios llenos de gas, vistos como un área de lucencia o de baja atenuación, dentro de una consolidación pulmonar, una masa o un nódulo, con una pared de >5mm de grosor		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Lesión nodular única	Opacidad redondeada, única, bien o mal definida, hasta 3 cm de diámetro.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Múltiples lesiones nodulares	Múltiples opacidades redondeadas, bien o mal definidas, hasta 3 cm de diámetro.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Patrón micronodular "miliar"	opacidades pulmonares profusas, diminutas, discretas, redondeadas (<3 mm de diámetro) que son generalmente uniformes en tamaño y distribución difusa distribuidas a través de los pulmones		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Consolidación con broncograma	patrón de bronquios llenos de aire (baja-atenuación) sobre un fondo opaco (alta-atenuación) pulmón sin aire. Implica la permeabilidad de las vías respiratorias proximales y la evacuación del aire alveolar por medio de absorción o sustitución (p.ej., neumonía) o una combinación de estos procesos.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infiltrado intersticial difuso	Procesos que respetan a priori el espacio alveolar e inducen un aumento del intersticio alveolar; aparecen como un aumento de la densidad de la trama pulmonar dando lugar a un patrón con marcas lineales		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

	y/o reticulares, asociado o no a un granulado fino y puntiforme			
Infiltrado alveolar difuso	Procesos que afectan al espacio aéreo pulmonar y aparecen como opacidades coalescentes, algodonosas, mal definidas, homogéneas o no, de distribución segmentaria, no segmentaria o lobar (consolidación lobar) y, en todos los casos, se observa un broncograma aéreo.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Atelectasia	Colapso de una región pulmonar periférica, segmentaria o lobar, o bien al colapso masivo de uno o ambos pulmones, que motiva la imposibilidad para realizar el intercambio gaseoso		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infiltrado alveolar localizado en LS	Proceso que afecta al espacio aéreo pulmonar y aparece como opacidad coalescente, algodonosa, mal definida, homogénea o no, de distribución lóbulo superior observándose un broncograma aéreo.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infiltrado alveolar localizado en LI	Proceso que afecta al espacio aéreo pulmonar y aparece como opacidad coalescente, algodonosa, mal definida, homogénea o no, de distribución lóbulo inferior, observándose un broncograma aéreo		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Derrame pleural	Acumulación de una cantidad anormal de líquido en el espacio pleural.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Incremento arterial pulmonar	Dilatación del tronco de la arteria pulmonar mayor > 29 mm		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Panal de abeja	Qistes de 3 a 10 mm de diámetro, con paredes de 1 a 3 mm de espesor, agrupados en al menos 3 hileras, que semejan panal de abeja y son subpleurales.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Enfisema	Disminución de la atenuación, distal al bronquiolo terminal por		Cualitativa nominal	1: sí 2: no

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

Variables Clínicas al diagnóstico

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Saturación de oxígeno	Cantidad oxígeno que se combina, en el sentido químico, con la hemoglobina para formar la oxihemoglobina, que es el elemento que transporta el oxígeno en sangre hacia los tejidos.	Porcentaje	Cuantitativa Discreta	0-100%
Fiebre > 38.3°C.	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal.	centígrados	Cuantitativa Discreta	36°C a 41 °C

Pérdida de peso	Disminución de peso no intencionada.	Kilogramos	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Disnea	Sensación de falta de aire.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Dolor de tipo pleurítico	Dolor de inicio agudo, tipo punzante, localización costal, intensificado con la tos, inspiración y movimiento.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Tos sin expectoración	Tos no productiva		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Tos con expectoración	Tos con flemas		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Hemoptisis	Expectoración de sangre mayor a 15 ml	. Hemoptisis Franca: >15ml-200ml/día. Hemoptisis Mayor: >200ml/día-600ml/día. Hemoptisis Masiva: >600ml/16hrs. Hemoptisis Exanguinante: 1000ml/día o 150ml/h	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Neumonía	Proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar de origen infeccioso.	Desarrollo de Aspergillus spp. en cultivo de biopsia de tejido pulmonar o muestra de expectoración que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Dolor en senos para nasales	Sensación subjetiva de molestia en región de maxilar y frontal		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

Dolor Oído	Sensación subjetiva de molestia en cualquiera de los 2 Oídos		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
-------------------	--	--	--	--------------------

Variables Comorbilidades				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Alcoholismo	Consumo periódico de alcohol que se caracteriza por un deterioro del control sobre la bebida, episodios frecuentes de intoxicación y obsesión por el alcohol.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Obesidad	una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Cuantitativa Discreta	IMC IMC de 30,0-34,9 obesidad clase I. IMC de 35,0-39,9 obesidad clase II. IMC de 40,0 o > obesidad clase III.
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.	Diagnostico previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de ADA.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
HAS	Tensión arterial elevada. ≥140/90 mmHg		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Asma	Enfermedad crónica que se caracteriza por ataques recurrentes de disnea y sibilancias, que varían en severidad y frecuencia de una persona a otra.	Diagnosticada previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de GINA	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se caracteriza por un bloqueo persistente del flujo de aire.	Diagnosticada previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de GOLD	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

Cancer / Tumor			Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Uso de inhibidores de TNF α	Inhibidores de TNF- α Sustancia que actúa como inhibidora del Factor de necrosis tumoral (TNF).	Infliximab Adalimumab Certolizumab Golimumab Etanercept	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Uso crónico de esteroides	Ingesta de Prednisona 0.3 mg/kg/día durante 3 semanas		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
VIH/ SIDA	Enfermedad infecciosa, causada por el virus de inmunodeficiencia humana, que se transmite por vía sexual, a través de la sangre o de la madre al feto, y que hace disminuir las defensas naturales del organismo.	Diagnostico previo o durante su estancia hospitalaria.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Desnutrición	Estado patológico caracterizado por la falta de aporte adecuado de energía y/o de nutrientes acordes con las necesidades biológicas del organismo, que produce un estado catabólico, sistémico y potencialmente reversible	IMC <18,50	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Inmunodeficiencias primarias	Grupo de casi 200 enfermedades de origen genético en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica, con predisposición aumentada a infecciones sobre		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

		todo, pero también a procesos autoinmunes, alergia y cáncer.			
Enfermedad Renal Crónica		Pérdida progresiva (por 3 meses o más) e irreversible de las funciones renales , cuyo grado de afección se determina con un filtrado glomerular (FG) <60 ml/min/1.73 m ² . Y alteraciones estructurales detectadas por un método de imagen.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

DEPENDIENTES

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

Choque séptico.	Hipotensión persiste inducida por sepsis a pesar de una adecuada reanimación intravascular. Hipoperfusión Hipotensión Elevación de lactato, Oliguria, sin respuesta a fluidoterapia con necesidad de vasopresores		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Ventilación mecánica invasiva.	Estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Días de Ventilación Mecánica	Obtenidos de Expediente clínico		Cuantitativa Discreta	1-x
SIRA	síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, caracterizado por aumento de la permeabilidad de la membrana aveolo-capilar, daño alveolar difuso y edema proteináico pulmonar		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
PaO2/FiO2 en mmHg	Es la relación entre la presión arterial de O2 (PaO2) y la fracción inspirada de O2 (FiO2), multiplicado por 100. Este índice mide el grado de hipoxemia	Leve PaO2/FiO2 ≤ 300 Moderado PaO2/FiO2 ≤ 200 Grave: PaO2/FiO2 ≤ 100.	CUALITATIVA Discreta	PaO2/FiO2 ≤ 300 ≤ 200 ≤ 100.

VARIABLES DE MORTALIDAD				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Mortalidad a 30 días	Fallecimiento del paciente dentro de los primeros 30 días de estancia intrahospitalaria	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Cuantitativa Discreta	1 a 30 días
Mortalidad a un año	Fallecimiento del paciente dentro de los 365 días de su Diagnóstico	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Cuantitativa Discreta	1 a 365 días

Días de estancia intrahospitalaria totales	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción.	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Días de estancia en UCI	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente a la unidad de terapia intensiva hasta el egreso o defunción de esta.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente a la unidad de terapia intensiva hasta el egreso o defunción ocurrida en UCI,	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Días de estancia en Servicio Clínico	Tiempo transcurrido desde el ingreso a servicio clínico hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente a servicio clínico hasta egreso o defunción ocurrida en pabellones.	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Días totales de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso al Hospital hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso al Hospital hasta el egreso o defunción ocurrida en pabellones.	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Causa de Muerte	Enfermedades, estados morbosos o lesiones que causaron la muerte o que contribuyeron a ella.	Causa de muerte según certificado de defunción, de acuerdo a la décima versión de la Clasificación internacional de enfermedades.	Cualitativa Ordinal	Causa de muerte según CIE-10
Fecha de Toma de muestra de primer laboratorio	Primer registro de resultados de laboratorio realizados en el Hospital		Cualitativa Ordinal	Fecha: xxx

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

niger				
terreus				

9. IMPLICACIONES ÉTICAS

Debido al carácter descriptivo del estudio, retrospectivo con información tomada de expedientes y considerando que éste reporte está exento de cualquier riesgo a los sujetos de quienes se obtendrán los datos, no se obtendrá consentimiento informado. La información individual de los pacientes incluidos quedará confidencial.

10. RESULTADOS

TABLA #1

VARIABLES DEMOGRAFICAS (n=102)						
	PROBADA (n=24)	PROBABLE (n=78)	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
					INFERIOR	SUPERIOR
GENERO (HOMBRE)	14 (13.7%)	43 (42.2%)	0.485		.451	2.877
EDAD (n=102)	51.5 ± 17.3	49.5 ± 17.9	0.891			
ALCOHOLISMO	4 (3.9%)	12 (11.8%)	0.551		.385	3.050
TABAQUISMO ACTUAL	6 (5.9%)	24 (23.5%)	0.798		0.377	1.753
OBESIDAD	2 (2%)	16 (15.7%)	0.143		.100	1.642
DM	7 (6.9%)	16 (15.7%)	0.408		0.664	3.044
HAS	6 (5.9%)	11 (10.8%)	0.222		0.733	4.288
ASMA	0 (0.0%)	9 (8.8%)	0.111		1.043	1.225
EPOC	1 (1.0%)	9 (8.8%)	0.445		0.048	2.775
ERC	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1.000		0.988	1.039
SECUELAS POR TB	11 (10.8%)	11 (10.8%)	0.003	3.2	1.615	6.54

Tabla #2

VARIABLES DEMOGRAFICAS (n=102)						
	PROBADA (n=24)	PROBABLE (n=78)	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
					INFERIOR	SUPERIOR
ENF. REUMATOLÓGICA	1 (1.0%)	3 (2.9%)	1.000		0.118	9.939
INMUNODEFICIENCIA	5 (4.9%)	10 (9.8%)	0.337		0.615	4.292
USO DE INHIBIDORES TNF	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0.235		0.882	1.042
USO CRÓNICO DE ESTEROIDES	3 (2.9%)	12 (11.8%)	1.000		0.250	2.643
CANCER O TUMOR	2 (2.0%)	9 (8.8%)	1.000		0.167	3.117
VIH-SIDA	2 (2.0%)	6 (5.9%)	1.000		0.234	5.021
INDICE TABAQUICO (n=102)	5.01 ± 8.5	9.5 ± 21.9	0.042		-10.6	1.45
IEHL (n=102)	50.5 ± 107.6	36.5 ± 96.35	0.199			
EXFUMADORES (IT)	3 (2.9%)	6 (5.99 %)	0.436		0.439	6.012
HUMO DE LEÑA (IEHL)	5 (4.9%)	20 (19.6%)	0.788		0.342	1.933

EL número total de pacientes incluidos fue de de 102, siendo 24 pacientes catalogados con API probada y 78 con API probable

Dentro de las características demográficas de nuestra población como lo muestra la tabla 1 encontramos un predominio del sexo femenino, para la API probada con 86.3 % y para la API probada con un 57% de la muestra, y al comparar el resto de las variables demográficas, se encontró diferencia estadísticamente significativa con las secuelas de Tuberculosis (p.003, Or 3.2 O IC 1.615-6.54).

Con lo que respecta a las variables comparadas en la tabla número 2, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Tabla #3

VARIABLES CLINICAS Y LABORATORIO AL INGRESO						
	PROBADA (n=24)	PROBABLE (n=78)	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
					INFERIOR	SUPERIOR
FIEBRE	3 (2.9%)	10 (9.8%)	1.000		0.292	3.258
PÉRDIDA DE PESO	8 (7.8%)	26 (25.5%)	1.000		0.524	1.910
ARTRALGIAS	4 (3.9%)	14 (13.7%)	1.000		0.337	2.556
DISNEA	15 (14.7%)	46 (45.1%)	0.816		0.739	1.520
DOLOR PLEURITICO	5 (4.9%)	15 (14.7%)	1.000		0.439	2.672
MIALGIAS	3. (2.9%)	16 (15.7%)	0.551		0,194	1.915
CONFUSION- DESORIENTACIÓN	1 (1.0%)	5 (4.9%)	0.069			
TOS SIN EXPECTORACIÓN	2 (2.0%)	4 (13.7%)	0.347		0.113	1.900
TOS CON EXPECTORACIÓN	19 (18.6%)	47 (46.1%)	.142		1.000	1.726
HEMOPTISIS	10 (98%)	17 (16.7%)	0.067	1.912	1.015	3.601
FR (n=102)	22.7 ± 3.3	26 ± 12	0.047		-6.56	-0.19
FC	94.46 ± 16.1	98.4 ± 20.3	0.236		-12	4.1
SAO2	90.3 ± 7	87.5 ± 10	0.150		-0.83	6.55
PAFI	240.8 ± 62.6	242.36 ± 61	0.996		-30.96	27.97

CREATININA	2.4 ± 6.2	3.1 ± 14	0.557		-4.77	3.31
TGP	18.3 ± 12.8	38.5 ± 76.1	0.161		-38,16	-2.32
TGO (n=102)	25.7 ± 12.6	40 ± 37.5	0.021		-23.84	-4.10
BT	3.0 ± 9.5	4.4 ± 29.9	0.644		-9.11	6.38
BI (n=102)	2.1 ± 7	0.68 ± 1	0.001		-1.56	4.44
VSG (n=2(0	0.25 ± 0.35				

En la Tabla #3 se analizan variables clínicas al ingreso, y algunas variables laboratoriales, resultando estadísticamente significativo la presencia de hemoptisis (P 0.067 OR 1.9 IC1.015-3.601) .

Tabla #4

VARIABLES LABORATORIO, REALIZACIÓN DE TAC Y DATOS DE INVASIÓN A OTROS ORGANOS AL INGRESO						
	PROBADA (n=24)	PROBABLE (n=78)	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
					INFERIOR	SUPERIOR
PCR (n=5)	0	11.5 ± 18				
PROCALCITONINA (n=37)	1.5 ± 4.24	5.5 ± 26	0.441		-14.43	6.63
GALACTOMANANO SERICO (n=31)	1.6 ± 1.5	0.89 ± 1.5	0.642		0.41	1.84
GALACTOMANANO EN LBA (n=28)	3.15 ± 3.34	1.24 ± 1.6	0.009		-0.107	3.942
HEMOGLOBINA (n=102)	15.26 ± 17.4	13.1 ± 2.35	0.005		-5.21	9.50
HEMATOCRITO	35.7 ± 7.9	44.1 ± 34.5	0.530		-16.8	0.03
PLAQUETAS	290 ± 187	277 ± 163	0.265		-73.37	99.08
LEUCOCITOS	9.6 ± 4.7	12.0 ± 7.5	0.187		-5.0	0.144
NEUTROFILOS	7.1 ± 4.9	10.0 ± 10.7	0.254		-5.99	0.263
LINFOCITOS	2.1 ± 3.1	2.3 ± 5.1	0.890		-1.9	1.55
BANDAS (n=102)	0.54 ± 2.65	0.03 ± 0.23	0.001		-0.61	1.63
EOSINOFILOS	0.3 ± 0.75	0.3 ± 0.55	0.656		-0/335	0.34

CONTEO CD4	30.7 ± 140	10.5 ± 45.1	0.29		-39.73	80.2
CARGA VIRAL	156,820 ± 768,282	10.7 ± 52.4	0.00		-167598	481219
TAC DE TÓRAX AL INGRESO	15 (14.7%)	44 (43.1%)	0.644		0.768	1.598
AFECCIÓN A SNC	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0.235		-	-
AFECCIÓN PLEURAL	0 (0.0%)	2 (2.0%)	1		-792	0.428
AFECCIÓN A CORAZON	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1		-5.557	0.577
CHOQUE SÉPTICO	5 (4.9%)	3 (2.0%)	0.017	5.417	1.395	21.026

En la Tabla #4 se presenta estadísticamente significativa la elevación de Galactomanano en Lavado Bronquioalveolar en el grupo de la API (P. 0.009, IC 0.107-3.942), así como la presencia de Choqué séptico hacia el mismo grupo (P 0.017, OR 5.41, IC 1.395-21.026) .

Tabla #5

TRATAMIENTO INER						
	PROBADA (n=24)	PROBABLE (n=78)	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
					INFERIOR	SUPERIOR
TRATAMIENTO ANTIMICOTICO EN EL INER	20 19.6%	18 17.6%	0.000	3.611	2.319	5.623
USO DE ESTEROIDES	7 6.9%	10 9.9%	0.114		0.960	5.256

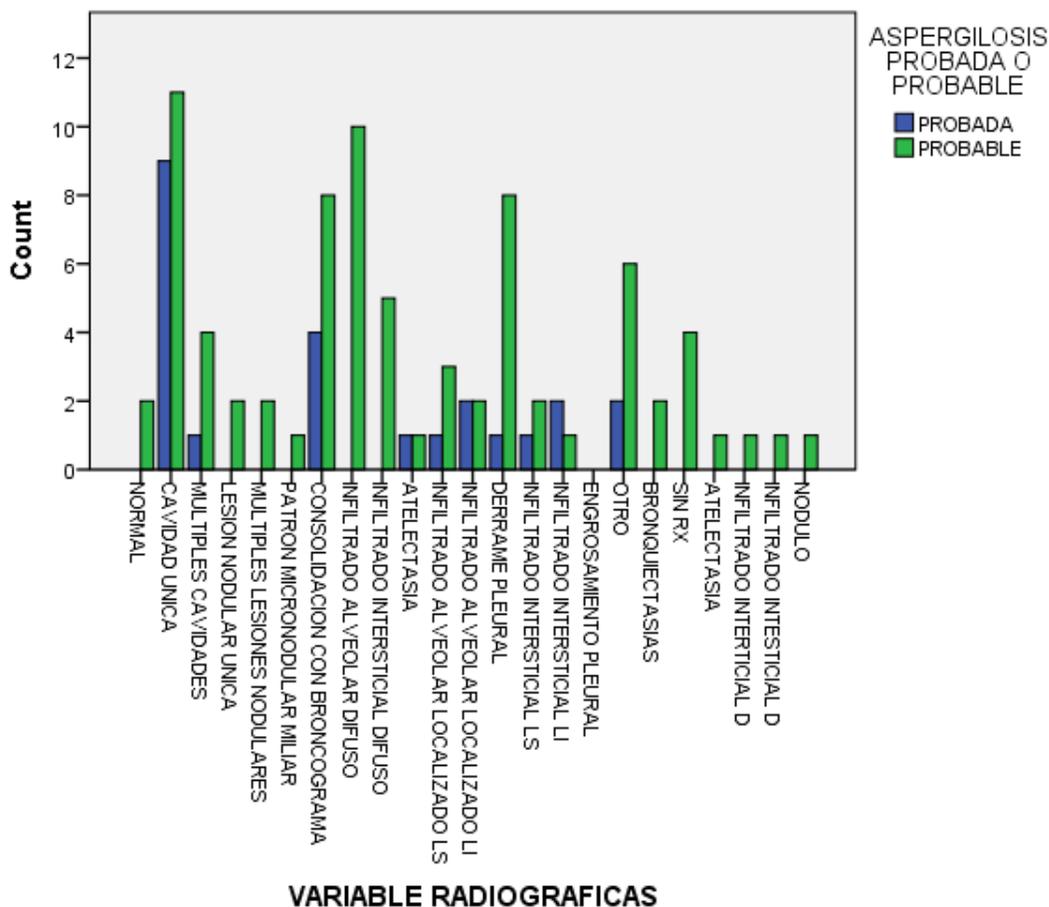
Existe diferencia estadísticamente entre los pacientes entre el uso de antimicóticos en los sujetos con API probada (P 0.000, OR 3.611 IC 2.319-5.623), no así en los pacientes con uso de esteroides, evidenciado en la Tabla #5

Tabla #6

VARIABLES DE DESENLACE						
	PROBADA (n=24)	PROBABLE (n=78)	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
					INFERIOR	SUPERIOR
ESTANCIA EN UCI	10 9.8%	15 14.7%	0.033	2.167	1.124	4.177
DIAS UCI(n=102)	8.42 ± 13.6	5.85 ± 17.6	0.632		-4.331	9.472
VMI DURANTE HOSTALIZACION	12 11.8%	21 20.6%	0.046	1.080	1.080	3.193
DIAS DE VMI (n=102)	9.46 ± 14.7	5.91 ± 15.78	0.303		-3.523	10.6
SIRA	12 11.8%	18 17.6%	0.020	2.226	1.226	3.829
DIAS ENTRE DX Y TTO (n=102)	2.96 ± 4.5	4.5 ± 21	0.351		-6.711	3.577
MUERTE	9 8.8%	12 11.8%	0.040	2.438	1.171	5.074
DIAS ENTRE INGRESO Y MUERTE (N=17)	30 ± 12	54.2 ± 75.6	0.163		-73.061	24.727
MORTALIDAD A 30 DÍAS	5 4.9%	8 7.8%	0.180		0.733	5.630
MORTALIDAD A 1 AÑO	9 8.8%	13 12.7	0.045	2.031	0.733	5.630

En cuenta a los desenlaces mostrados en la tabla #6 tanto la estancia e, estancia en UCI (P.033, OR 2.167 , IC 1.124-4.177), Ventilación mecánica no invasiva (P. 0.046, OR 1.080, IC 1.080-3.193), días, DESARROLLO DE Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (P. 0.020, OR 2.226, IC 1.226-3.829), muerte (P. 0.040, OR 2.438, IC 1.171-5.074) y mortalidad a un año (P. 0.045, OR: 2.031, IC 0.733-5.630)

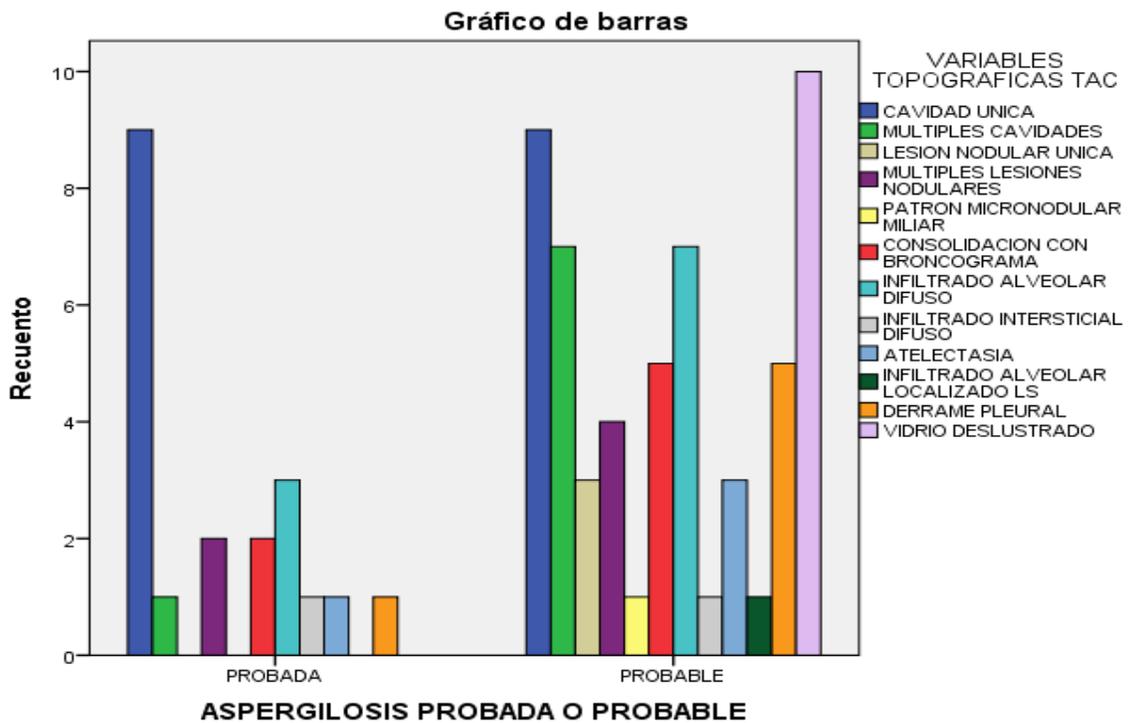
Gráfico #1



En el gráfico #1, con lo que respecta a las manifestaciones radiográficas, la cavidad única fue el hallazgo mayormente reportado tanto en la API probada y el la probable, seguidamente con lo que respecta a la API probable se encontró infiltrado alveolar difuso, derrame pleura y

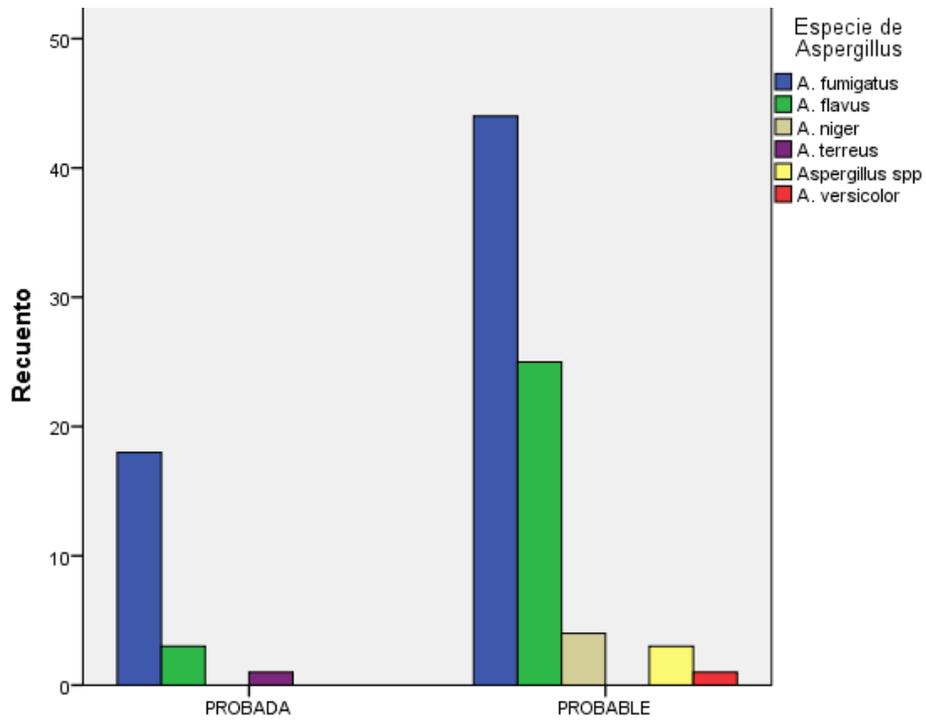
consolidación con cronograma aéreo, mientras que en la API probada otros hallazgos en un porcentaje no menos despreciable, encontramos consolidación con cronograma, bronquiectasias, infiltrado intersticial y alveolar.

Gráfico #2



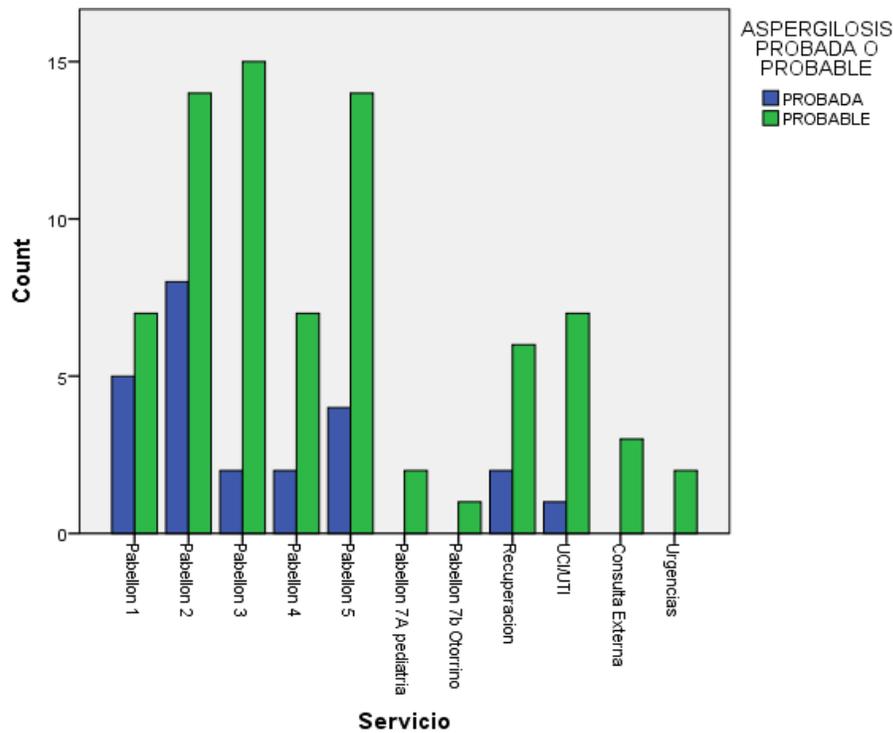
Como se encuentra representado en el gráfico #2 en la API probada se tuvieron como hallazgos más importantes la cavidad única, el infiltrado alveolar difuso, así como la consolidación con brnrcograma aéreo y múltiples lesiones nodulares, mientras que en la API probable los hallazgos más frecuentemente encontrados fueron el vidrio deslustrado, la cavidad única y con un porcentaje no menos despreciable el infiltrado alveolar difuso y múltiples cavidades.

Gráfico #3



En el gráfico #3 se muestra que en la API probada se aisló mayormente a la especie *A. fumigatus*, siendo menos frecuente las especies de *A. Flavus* y *A. terreus*, mientras que en la API probable fueron *A. fumigatus*, y en un porcentaje importante *A. Flavus*, seguido de *A. niger*.

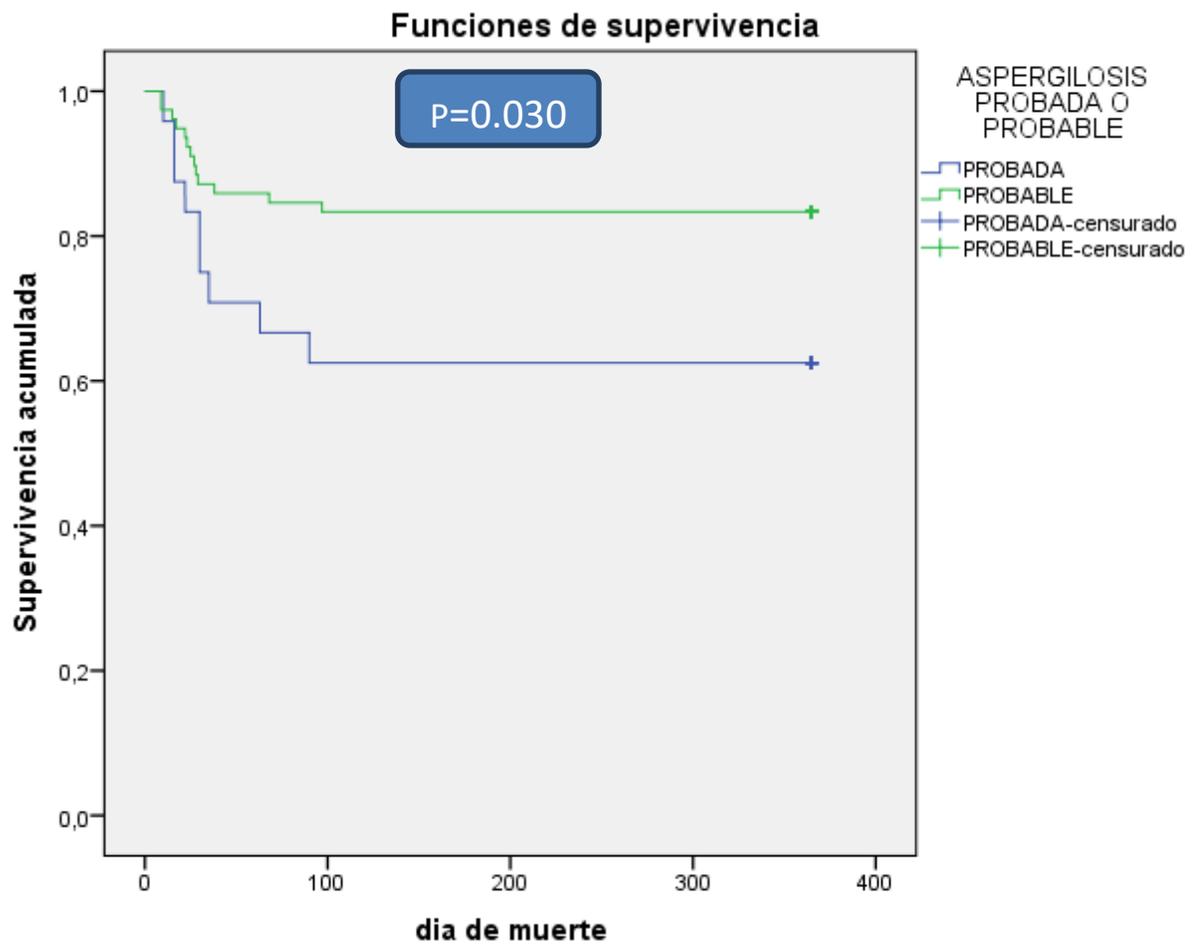
Gráfico #4



En cuanto a los servicios clínicos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, hubo un marcado predominio del pabellón #2, (dedicado a pacientes con secuelas o manejo de pacientes relacionado con Tuberculosis) seguido del pabellón #1 (Neumopatías Intersticiales) y el pabellón #5 (EPOC, Asma y misceláneos) en lo que respecta a la API probada, y en la API probable predominaron los pabellones #3 (Oncología de tórax), pabellón #2 y pabellón #5, mostrado en la gráfica #4

Gráfico # 5

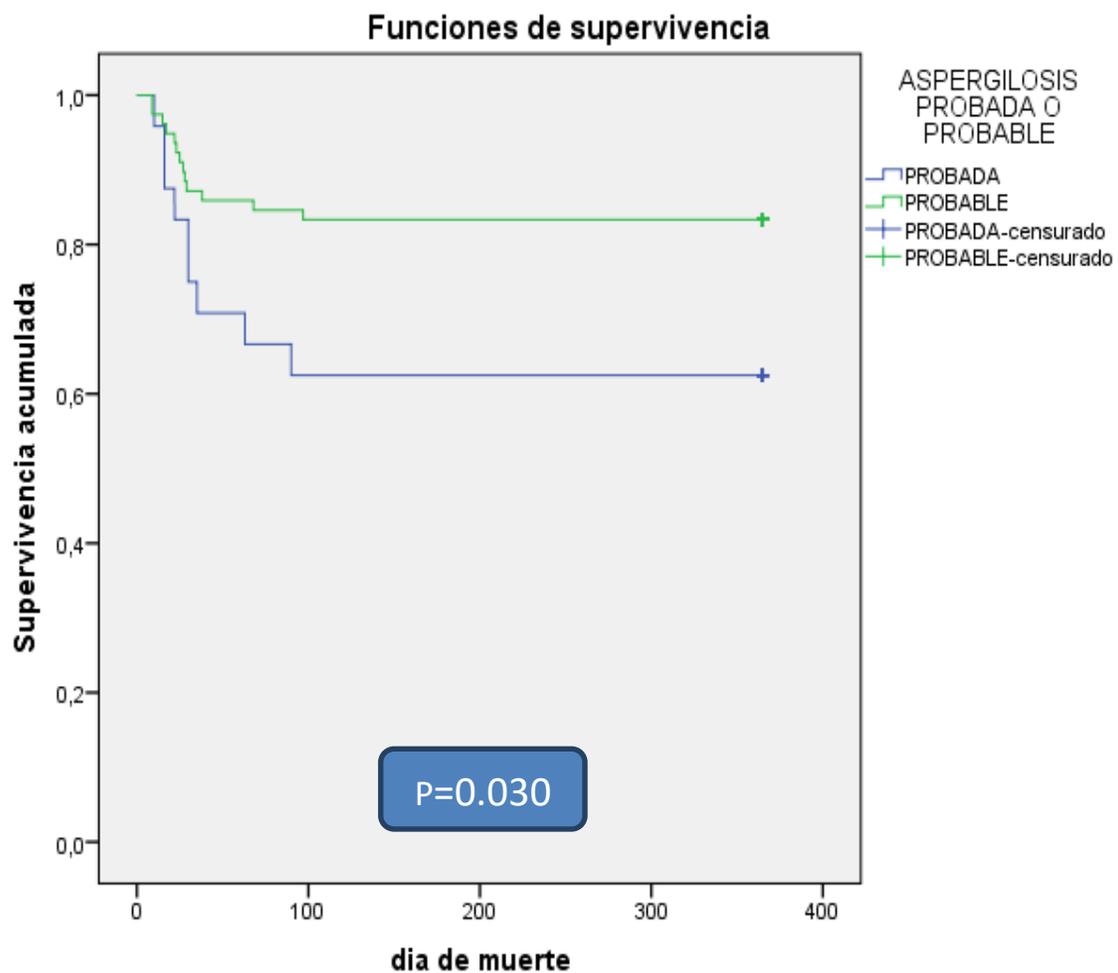
MORTALIDAD TOTAL



En el gráfico #5 se reporta las curvas de Kaplan–Meier mostrando mayor mortalidad en los pacientes con API probada que en los pacientes con API probable, con diferencia estadísticamente significativa (p. 0.030)

Gráfica # 6

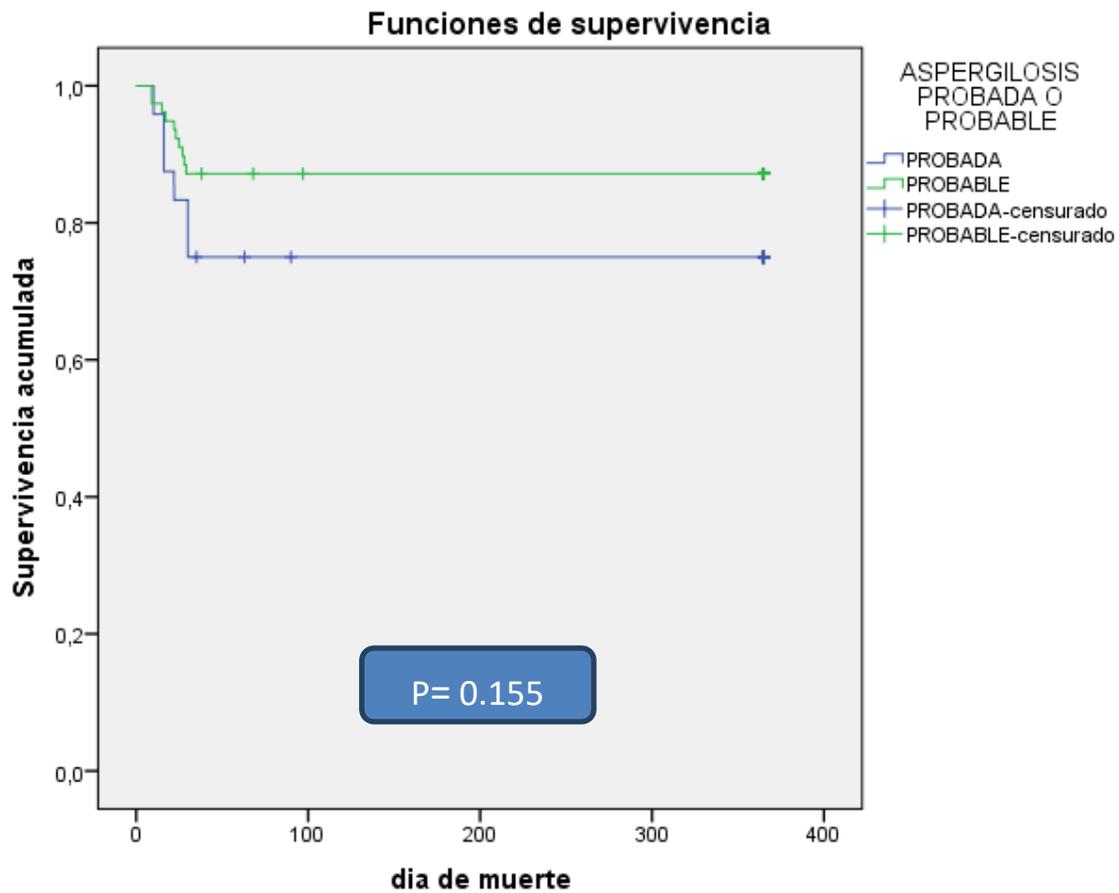
MORTALIDAD A UN AÑO



Existió diferencia estadísticamente significativa (p 0.030) en la mortalidad siendo esta mayor en los pacientes con API probada, mostrado en el gráfico #6

Gráfico #7

MORTALIDAD A 30 DIAS



No se evidencio diferencia estadísticamente significativa a los 30 días en ambos grupos (p. 0.155), como lo muestra el Gráfico # 7

11. DISCUSIÓN

Primer estudio en centro de referencia donde se describen factores clínicos, radiológicos y desenlaces en pacientes con AI no hematológicos.

Es fundamental darle gran importancia a la sospecha clínica de aspergilosis invasiva en pacientes no hematológicos y con patologías pulmonares crónicas, por la alta mortalidad que esta implica, debemos apoyarnos con variables de laboratorio y datos imagenológicos para obtener un diagnóstico, clasificación para tratar de manera oportuna a estos pacientes.

12. CONCLUSIONES:

La Mayor parte de los pacientes son originarios de la **ciudad de México** con **secuelas de Tb**

Característica clínica con mayor asociación en presentación inicial es **hemoptisis** en pacientes con **AI probada**

En la AI probadas se aisló **A. fumigatus mas frecuentemente**, mientras que en la AI probable se encontró **A. fumigatus y flavus**, teniendo a la **cavitación única** como principal característica imagenológica en ambas.

Pacientes con **AI probada** tienen **peor desenlace hospitalario**(días de estancia en UCI, SIRA ,VMI y mortalidad)

Pacientes con AI probada se asocian a mayor uso de tratamiento antifúngico.

La **supervivencia es menor** en pacientes con **AI Probada** de forma intrahospitalario y a un año.

13. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Updates and recommendations *Diagnostic de l'aspergillose pulmonaire invasive : actualités et recommandations* G. Desoubeaux,*, G. Desoubeaux et al. / *Médecine et maladies infectieuses* 44 (2014) 89–101
2. Sabillón N et al. Aspergilosis Invasiva: Reporte de un caso y revisión de literatura. *Revista Médica Hondureña* 2006; 74: 201-204
3. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48(3):265–73.
4. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIFF network (2005–2007). *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1882–9.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56–93.
6. Salman N, Törün SH, Budan B, Somer A. Invasive aspergillosis in hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(3):307–15.
7. <http://www.seq.es/seq/0214-3429/29/sup1/13tejeda.pdf>
8. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 499-511
9. Trick WE, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infection in the 1990s. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15:2-6.
10. Abarca, M. Taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: S79-S84
11. Kozakiewicz Z. *Aspergillus* species on stored products. 1989. Mycol. Pap. 161, Wallingford, CAB International, 1989.
12. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15(1):139–47.
13. Desoubeaux G. *Connaissances actuelles sur la maladie aspergillaire*. Sarrebruck, Germany: Éditions universitaires européennes; 2011.
14. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408–15.
15. Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: a useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *Eur J Radiol* 2010;74(3):e172–5.
16. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19(1):253–9.
17. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5(10):609–22.
18. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996;100(2):171–8.
19. Bergeron A, Porcher R, Menotti J, Poirot JL, Chagnon K, Vekhoff A, et al. Prospective evaluation of clinical and biological markers to predict the outcome of invasive pulmonary aspergillosis in hematological patients. *J Clin Microbiol* 2012;50(3):823–30.
20. Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(4):245–51.
21. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52(6): 750–70.
22. Tuon FF. A systematic literature review on the diagnosis of invasive aspergillosis using polymerase chain reaction (PCR) from bronchoalveolar lavage clinical samples. *Rev Iberoam Micol* 2007;24(2):89–94.
23. Desoubeaux G. *Connaissances actuelles sur la maladie aspergillaire*. Sarrebruck, Germany: Éditions universitaires européennes; 2011.
24. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21.
25. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis • CID 2016;63
26. Invasive Aspergillosis Current Strategies for Diagnosis and Management Jose Cadena, MDa , George R. Thompson III, MDb , Thomas F. Patterson, MD . *Infect Dis Clin N Am* 30 (2016) 125–142

14. ANEXOS

ANEXO 1

DIAGNOSTICO DE ASPERGILOSIS

A) Patología de base

- Episodio reciente de neutropenia ($< 500/\text{mm}^3$) durante más de 10 días
- Trasplante alogénico de médula ósea
- Uso prolongado de esteroides a dosis medias $> 0,3 \text{ mg/kg/día}$ de equivalente de prednisona durante más de tres semanas (excepto aspergilosis broncopulmonar alérgica)
- Tratamiento con inmunosupresores de células T, como ciclosporina, tacrólimus, bloqueantes de TNF- α , anticuerpos monoclonales específicos (como alentuzumab) o análogos de nucleósidos, durante los últimos 90 días
- Inmunodeficiencia severa innata (como enfermedad granulomatosa crónica o inmunodeficiencia severa combinada)

B) Criterios clínicos y radiológicos

- Infección del tracto respiratorio inferior con presencia de uno de los siguientes signos:
 - Lesiones densas, bien delimitadas (con o sin signo del halo)
 - Signo de atrapamiento aéreo
 - Cavitación
- Traqueobronquitis (úlceras, nódulo, pseudomembrana, placa o erosión en estudio broncoscópico)
- Infección senos paranasales, en asociación a uno de los siguientes signos:
 - Dolor agudo localizado
 - Úlcera nasal con escara negra
 - Rotura de barrera ósea, incluyendo órbita
- Infección del sistema nervioso central, con presencia de uno de los siguientes signos:
 - Lesión focal en las pruebas de imagen
 - Engrosamiento meníngeo (tomografía computarizada o resonancia magnética)

C) Criterios microbiológicos (micológicos)

- Análisis directos (citología, microscopía directa o cultivo)
- Hongo filamentoso en esputo, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o aspirado de senos paranasales, indicado por:
 - Presencia de hifas
 - Cultivo de hongo filamentoso (p. ej. *Aspergillus* spp., *Fusarium*, *Zygomycetes* o *Scedosporium* species)
- Análisis indirectos (detección de antígenos)
- Aspergilosis: galactomanano en suero, plasma, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo
- Infección fúngica invasiva (no criptocócica o mucoral):
 - β -D-glucano en suero

ANEXO 2

VARIEDAD DE ASPERGILOSIS INVASIVA DEACUERDO A SITIO DE INFECCIÓN

Afección

Aspergilosis pulmonar invasiva

Aspergilosis sinusal invasiva

Aspergilosis traqueobronquial

Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (aspergilosis pulmonar invasiva subaguda)

Aspergilosis del SNC

Infecciones cardíacas por *Aspergillus* (endocarditis, pericarditis y miocarditis)

Osteomielitis y artritis séptica por *Aspergillus*

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE:
 FECHA DE INGRESO: / / NO. DE EXPEDIENTE:
 LUGAR DE RESIDENCIA: DIAGNÓSTICO DE INGRESO:
 PABELLÓN DE INGRESO:

Comorbilidades		
Alcoholismo	SI	NO
Malnutrición	SI	NO
IMC	IMC de 30,0-34,9 obesidad clase I.	IMC de 35,0-39,9 obesidad clase II.
Menor de 18.4		IMC de 40,0 o > obesidad clase III.
Diabetes Mellitus	SI	NO
HAS	SI	NO
Asma	SI	NO
EPOC	SI	NO
ERC	SI	NO
Secuelas por Tb	SI	NO
Enfermedad Reumatológica	SI	NO
Inmunodeficiencia en General	SI	NO
Uso de inhibidores de TNF α	SI	NO
Uso crónico de esteroides	SI	NO
Duración	DIAS	
Alcoholismo	SI	NO
Desnutrición	SI	NO
Inmunodeficiencias primarias	SI	NO
Cáncer o Tumor	SI	NO
VIH/SIDA	SI	NO
Tratamiento antifungico previo	si	NO
Antimicótico		
Duración		

Variables demográficas		
Edad	____ Años	
Sexo	Hombr e	Mujer

Antecedentes personales			
Tabaquismo actual	SI	NO	IT
Tabaquismo pasado (exfumador)	SI	NO	IT
Humo de Leña	____ IEHL		

Variables Clínicas e imagenológicas al diagnostico		
Fiebre > 38.3	SI	NO
Temperatura	.C	
Pulso	_ _ _ _ puls/min	
Frecuencia respiratoria	_ _ _ respir/min	
Presión arterial (mmHG)	_ _ _ _ / _ _ _ _	
	Sistólica	Diastólica
Saturación de oxígeno	_ _ _ _ %	
PAFI		
Pérdida de peso	SI	NO
Artralgias	SI	NO
Disnea	SI	NO
Dolor de tipo pleurítico	SI	NO
Mialgias	SI	NO
Confusión / desorientación	SI	NO
Tos sin expectoración	SI	NO
Tos con expectoración	SI	NO
Hemoptisis	SI	NO
Dolor en Senos paranasales	SI	No
Dolor Oído	SI	No
Realización de TAC de tórax	SI	No

Variables de laboratorio		
0 <input type="checkbox"/> Hemoglobina	_ _ . _ _ g/dl	_ _ . _ _ g/dl
1 <input type="checkbox"/> Hematocrito	_ _ . _ _ %	_ _ . _ _ %
2 <input type="checkbox"/> Plaquetas	_ _ _ 10 ⁶ /L(células/mm ³)	_ _ _ 10 ⁶ /L(células/mm ³)
3 <input type="checkbox"/> Recuento de leucocitos	_ _ _ . _ _ _ 10 ⁶ /L(células/mm ³)	_ _ _ . _ _ _ 10 ⁶ /L(células/mm ³)
4 <input type="checkbox"/> Neutrófilos	_ _ _ _ 10 ⁶ /L(células/mm ³) _ _ _ %	_ _ _ %
5 <input type="checkbox"/> Linfocitos	_ _ _ _ 10 ⁶ /L(células/mm ³) _ _ _ %	_ _ _ %
6 <input type="checkbox"/> Bandas	_ _ _ %	_ _ _ %
7 <input type="checkbox"/> Eosinófilos	_ _ _ _ 10 ⁶ /L(células/mm ³) _ _ _ %	_ _ _ %
	PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE VIH	
CONTEO DE CD4		
CARGA VIRAL		

Variables de Laboratorio	
0 <input type="checkbox"/> Creatinina	_ _ _ . _ _ _ mg/dl
TGP	_ _ _ u/l
TGO	_ _ _ u/l
Bilirrubina Total	_ _ _ mg/dl
Bilirrubina Indirecta	_ _ _ mg/dl
1 <input type="checkbox"/> Velocidad de segmentación	_ _ _ _ U/L
2 <input type="checkbox"/> Proteína C-reactiva	_ _ _ mg/dl
3 <input type="checkbox"/> Procalcitonina	_ _ _ mg/dl
4 <input type="checkbox"/> Galactomanano serico	POSITIVO O NEGATIVO
	_ _ _ mg/dl
4 <input type="checkbox"/> Galactomanano en LBA	POSITIVO O NEGATIVO
	_ _ _ mg/dl

SITIOS DE AFECCION EXTRAPULMONAR		
SNC	SI	NO
Infección de piel o tejidos blandos.	SI	NO
Infección a senos paranasales		
Ósea	SI	NO
Senos paranasales	SI	NO
Pleural	SI	NO
Corazón	SI	NO
Choque séptico.	SI	NO
Infección otica		
otro	SI	NO

DIAGNÓSTICO POR ANATOMÍA PATOÓGICA		
Confirmación de hifas	SI	NO

ESPECIE DE ASPERGILLUS	
A. fumigatus	
A. flavus	
A. terreus	
A. Niger	
Otros	

VARIABLE MICROBIOLÓGICAS		
FECHA DE CULTIVO:		
FOLIO DE CULTIVO		
TIPO DE MUESTRA		
MES Y AÑO DE ENVIO		
KOH	SI	NO
Otro Aislamiento Microbiológico	SI	NO
AISLAMIENTO		
Aspergilosis Invasiva probada por criterios EORT	SI	NO
Aspergilosis Invasiva Probable por criterios EORT	SI	NO

SUCEPTIBILIDAD A ASPERGILLUS		
ITRACONAZOL	SENSIBLE	RESISTENTE
	Halo de Inhibición mm	
VORICONAZOL	SENSIBLE	RESISTENTE
	Halo de Inhibición mm	
CASPOFUNGINA	SENSIBLE	RESISTENTE
	Halo de Inhibición mm	
ANFOTERICINA B	SENSIBLE	RESISTENTE
	Halo de Inhibición mm	

ESPECIE DE ASPERGILLUS	
A. fumigatus	
A. flavus	
A. terreus	
A. Niger	
Otros	

□FECHA DE RAYOS X

□FECHA DE TAC DE TÓRAX

Variables Radiográficas	
0 <input type="checkbox"/> Normal	
1 <input type="checkbox"/> Cavidad única	
2 <input type="checkbox"/> Múltiples cavidades	
3 <input type="checkbox"/> Lesión nodular única	13 <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial LS
4 <input type="checkbox"/> Múltiples lesiones nodulares	
5 <input type="checkbox"/> Patrón micronodular "miliar"	14 <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial LI
6 <input type="checkbox"/> Consolidación con broncograma	
7 <input type="checkbox"/> Infiltrado alveolar difuso	
8 <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial difuso	15 <input type="checkbox"/> Engrosamiento pleural
9 <input type="checkbox"/> Atelectasia	26 <input type="checkbox"/> Calcificaciones
10 <input type="checkbox"/> Infiltrado alveolar localizado en LS	
11 <input type="checkbox"/> Infiltrado alveolar localizado en LI	
12 <input type="checkbox"/> Derrame pleural	

Variables Tomográficas	
0 <input type="checkbox"/> Normal	13 <input type="checkbox"/> Signo del Halo
1 <input type="checkbox"/> Cavidad única	14 <input type="checkbox"/> signo del aire creciente
2 <input type="checkbox"/> Múltiples cavidades	15 <input type="checkbox"/> Enfisema
3 <input type="checkbox"/> Lesión nodular única	16 <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial LS
4 <input type="checkbox"/> Múltiples lesiones nodulares	
5 <input type="checkbox"/> Patrón micronodular "miliar"	17 <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial LI
6 <input type="checkbox"/> Consolidación con broncograma	
7 <input type="checkbox"/> Infiltrado alveolar difuso	18 <input type="checkbox"/> Panal de abeja
8 <input type="checkbox"/> Infiltrado intersticial difuso	19 <input type="checkbox"/> Engrosamiento pleural
9 <input type="checkbox"/> Atelectasia	20 <input type="checkbox"/> Calcificaciones
10 <input type="checkbox"/> Infiltrado alveolar localizado en LS	21 <input type="checkbox"/> Vidrio deslustrado
11 <input type="checkbox"/> Infiltrado alveolar localizado en LI	
12 <input type="checkbox"/> Derrame pleural	

Desenlace			
Ventilación mecánica invasiva.	SI	NO	
Días de VMI			
Días de estancia en UCI			
Días de estancia Hospitalaria (TOTAL)			
SIRA	SI	NO	
Gravedad del SIRA	Leve: PaO2/FiO2 ≤ 300	Moderado: PaO2/FiO2 ≤ 200	Severo: PaO2/FiO2 ≤ 100.
Días transcurridos entre Diagnóstico y tratamiento adecuado	Días		
Día de toma de primer estudio de laboratorio			
Mortalidad a 30 días			
Mortalidad a un año			
Causa de muerte	Clave CIE-10		
Muerte	SI	NO	
Días transcurridos entre el ingreso y la muerte			
Fecha de Muerte			