



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**FRECUENCIA DE LA PRUEBA DE GALACTOMANANO  
POSITIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
FIBROSIS QUÍSTICA.**

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

**PRESENTA**  
**DRA. KAREN SHANTAL TREJO RIVERA**

TUTORA DE TESIS  
DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ ALVÍDREZ

INVESTIGADORES ASOCIADOS  
DRA. LAURA VÁZQUEZ PAVÓN  
QFB MARÍA DEL SOCORRO MÉNDEZ TOVAR  
DRA. ADRIANA DEL CARMEN LUNA CASTAÑEDA

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 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.

**FRECUENCIA DE LA PRUEBA DE GALACTOMANANO POSITIVA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA.**

---

**Dra. María Teresa Ramos Cervantes**

Directora de Educación e Investigación en Salud  
UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

---

**Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez**

Jefe de servicio y Profesora Titular de Neumología Pediátrica  
UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

---

**Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez**

Neumóloga Pediatra  
UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS  
Tutora de tesis

---

**Dra. Karen Shantal Trejo Rivera**

Médica residente del segundo año de Neumología Pediátrica  
UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio Gonzalez Garza"  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

---

**Dra. Laura Vázquez Pavón**  
Jefe de la División de Epidemiología  
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio Gonzalez Garza”  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

---

**QFB María del Socorro Méndez Tovar**  
Jefe del Área de Bacteriología  
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio Gonzalez Garza”  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

---

**Dra. Adriana Luna Castañeda**  
Médica adscrita al Servicio de Neumología Pediátrica  
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio Gonzalez Garza”  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

## INVESTIGADORES

Alumna:

**DRA. KAREN SHANTAL TREJO RIVERA**

Alumna de segundo año del curso de especialización en Neumología Pediátrica  
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza,  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Matrícula 98163277  
Tel: 5559549816  
e-mail: karen.trejo22@hotmail.com

Tutora de tesis:

**DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ**

Jefe de Servicio y Profesora Titular de Neumología Pediátrica  
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza,  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Matrícula 10129766  
Tel: 57245900 ext 23517  
e-mail: elizabeth.hernandeza@gmail.com

Investigadores asociados:

**DRA. LAURA ELENA VAZQUEZ PAVON**

Jefe de la División de Epidemiología  
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza,  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Matrícula 9814329  
Tel: 57245900 ext 23322  
e-mail: laura.vazquez@imss.gob.mx

**QFB MARIA DEL SOCORRO MENDEZ TOVAR**

Química Jefe de Sección Bacteriología  
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza,  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Matrícula 8978581  
Tel: 57245900 ext 23452  
e-mail: socomd\_1@hotmail.com

**DRA. ADRIANA DEL CARMEN LUNA CASTAÑEDA**

Médica adscrita al Servicio de Neumología Pediátrica  
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza,  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Matrícula 99376598  
Tel: 57245900 ext 23517  
e-mail: md\_lunac@hotmail.com

## INDICE

1. RESUMEN. ....	6
2. MARCO TEÓRICO. ....	9
3. JUSTIFICACIÓN. ....	18
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. ....	19
5. OBJETIVOS. ....	20
6. HIPÓTESIS. ....	21
7. VARIABLES. ....	22
8. MATERIAL Y MÉTODOS. ....	23
DISEÑO. ....	23
MUESTREO. ....	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN. ....	24
MÉTODO. ....	25
TAMAÑO DE LA MUESTRA. ....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	26
9. RECURSOS. ....	27
10. FACTIBILIDAD. ....	27
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS. ....	28
12. RESULTADOS. ....	29
13. DISCUSIÓN. ....	40
14. CONCLUSIONES. ....	43
15. ANEXOS. ....	45
16. CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO. ....	46
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	48

## RESUMEN

**Introducción:** La fibrosis quística (FQ) se origina por mutaciones en el cromosoma 7 que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana (CFTR), su disfunción ocasiona concentración anormal de cloro y sodio en las secreciones de glándulas exócrinas, incremento en la viscosidad del moco, falla en el aclaramiento mucociliar, obstrucción bronquial y mayor susceptibilidad a la colonización endobronquial crónica; el *Aspergillus fumigatus* se ha asociado al deterioro de las condiciones pulmonares, con distintos fenotipos clínicos: colonización, infección localizada, o bien reacción de hipersensibilidad mediada por IgE con o sin exacerbación respiratoria. Existen diversos métodos diagnósticos de aspergilosis, uno de ellos es la determinación del galactomanano por ELISA, antígeno polisacárido de la pared celular liberado durante su crecimiento. En la literatura científica existe muy poco descrito sobre el papel del galactomanano sérico y su detección temprana en pacientes con fibrosis quística. Por lo que es necesario identificar cuál es la frecuencia de la prueba de galactomanano positiva en los pacientes pediátricos y correlacionarlo con el estado clínico.

**Objetivos:** Determinar la frecuencia de la prueba positiva para Galactomanano en pacientes pediátricos con fibrosis quística, correlacionarla con los síntomas y signos y determinar su relación con la función pulmonar.

**Material y métodos:** Se incluyeron pacientes del Servicio de Neumología Pediátrica con diagnóstico de FQ establecido por determinación de cloruros en sudor  $\geq 60$  mEq/L, ambos sexos de 6 a 16 años de edad, con consentimiento informado y que podían realizar espirometría; no se incluyeron pacientes foráneos por la dificultad de localizarlos y de que acudieran al estudio; ningún paciente estaba en tratamiento con algún antimicotótico ni había recibido broncodilatador de acción corta en las 6 horas previas y tampoco broncodilatador de acción prolongada en las 12h anteriores al momento de la cita.

De cada paciente se registró el nombre, número de seguridad social, edad, género, talla, peso, IMC y tratamiento actual. Se realizó espirometría de acuerdo a la técnica establecida por ATS, con un equipo Micro Medical Limited®; una muestra de esputo

por expectoración se cultivó para bacterias y hongos. Una alícuota de suero se empleó para determinar el galactomanano por ELISA y otra para medir la IgE total sérica.

Todas las variables estudiadas se registraron en el instrumento de recolección de datos y el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.20.

**Resultados:** Se incluyeron 25 pacientes, 12 del sexo masculino (48%) y 13 del femenino (52%). La edad media fue de 11  $\pm$ 2.7 años (mínima de 6 y máxima de 15 años). El 64% de los pacientes fue diagnosticado antes de los 5 años de edad. La media del IMC fue de 16.3  $\pm$ 2.4. En los 3 meses previos al estudio el 52% de los pacientes se reportaron asintomáticos, 20% con incremento de la tos y falla para crecer, 16% con tos y fiebre, 8% solo tos y 3% falla para crecer.

En los 6 meses previos al estudio el 28% de los pacientes no presentó exacerbación respiratoria, 32% una exacerbación, 28% de 2 a 3 eventos y el 12% de 4 a 5. Con relación a los cultivos de esputo de los 6 meses previos en el 36% se desarrolló *Staphylococcus aureus*, 28% con *Pseudomonas aeruginosa*, 4% *Serratia marcescens* y el 32% con flora normal de faringe.

De acuerdo a la clasificación de la Cystic Fibrosis Foundation, la función pulmonar en 11 pacientes (44%) se encontró con patrón normal/obstructivo leve ( $FEV_1 \geq 70\%$ ); 12 pacientes con obstrucción moderada ( $FEV_1$  69-40%); y 2 con obstrucción severa ( $FEV_1 < 40\%$ ).

Solo un paciente tenía cifra de Ig E sérica  $>500$ UI/ml. De los pacientes con prueba de galactomanano positiva en suero, ninguno tuvo niveles de IgE en rangos significativos para sospechar en aspergilosis broncopulmonar alérgica.

De los cultivos de esputo al momento del estudio el 52% no desarrolló microorganismos patógenos, 36% presentaron *Pseudomonas aureginosa*, 4% *Staphylococcus aureus*, 4% *H. influenzae*, y solo 1 (4%) *Burkholderia cepacia* y *Cándida albicans*. Ningún cultivo se reportó con crecimiento de *Aspergillus fumigatus*.

El 100% de los pacientes estaba en tratamiento con alfa dornasa, y el 88% también con solución hipertónica.



Respecto a la determinación de galactomanano en suero el índice mínimo fue de 0.131 y el máximo de 3.244, y solo 4 pacientes (16%) presentaron la prueba positiva con un índice mayor a 0.500, éstos últimos presentaron la asociación de aumento de la tos y fiebre en los 3 meses previos al estudio, con diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2$   $p= -0.01$ ). El cultivo de esputo de tres pacientes con prueba de galactomanano positiva se reportó sin desarrollo de microorganismos patógenos, y en un paciente se aisló *Pseudomonas aureginosa*, ninguno con *Aspergillus fumigatus*, sin diferencia estadísticamente significativa con los pacientes de prueba negativa ( $X^2$   $p=0.9$ ).

No se encontró correlación significativa entre el índice de galactomanano y las variables IMC, edad, relación FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub>, FVC ni la IgE sérica (rho Spearman  $p \geq 0.2$ )

**Conclusiones:** La frecuencia de la prueba de galactomanano en suero fue del 16%, con un rango de positividad entre 0.543 – 3.244.

No se observó relación entre los niveles de IgE y la positividad de la prueba de galactomanano en suero.

Ninguno de los pacientes con galactomanano sérico positivo tuvo aislamiento del hongo en el cultivo de esputo, sin embargo, no puede excluirse la presencia de este.

El 100% de los pacientes con galactomanano en suero positivos tuvieron sintomatología caracterizada por tos y fiebre en los 3 meses previos.

El patrón espirométrico y el estado nutricional no se correlacionaron significativamente con el índice de galactomanano.

Se sugiere que la prueba de galactomanano en suero debe realizarse de manera rutinaria en pacientes con fibrosis quística y proceso febril, no solo a los que tengan IgE >500UI/ml, o a los que tengan aislamiento del hongo en cultivo de esputo.

**Palabras clave:** fibrosis quística, galactomanano en suero

## **MARCO TEÓRICO**

### **FIBROSIS QUÍSTICA**

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria (transmisión con carácter autosómico recesivo), monogénica, multisistémica, crónica, originada como resultado de mutaciones en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31) que codifica para una proteína conocida como regulador de la conductancia transmembrana (CFTR). La disfunción de esta proteína provoca la alteración de transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos y tejidos, afectando a niños, adolescentes y adultos jóvenes.<sup>i</sup>

**No hay ninguna fuente en el documento actual.**

Es una enfermedad compleja y extremadamente pleomórfica, donde el fenotipo clásico con enfermedad pulmonar obstructiva progresiva, insuficiencia pancreática exócrina y elevación de los niveles de cloro y sodio en sudor se presenta en 90% de los pacientes. Sin embargo puede haber manifestaciones poco frecuentes o atípicas. La enfermedad pulmonar es la principal causa de morbimortalidad en más de 90% de los pacientes que sobreviven al periodo neonatal.<sup>i,ii</sup>

#### **Fisiopatología**

El CFTR es una glicoproteína que funciona como canal de cloro dependiente de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales y pertenece a la familia de proteínas transportadoras de membrana.<sup>ii</sup> La expresión de CFTR está altamente regulada en las células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y sudoríparas, testículo y útero. Se conocen casi 2000 variantes de mutaciones del gen que codifica CFTR, entre estas 40% son causa de la sustitución de un aminoácido, 36% se espera que alteren el procesamiento del RNA, 3% incluyen reordenamientos de CFTR, 1% afecta regiones promotoras, 14% parecen ser variantes neutrales y en el 4% restante no está claro el mecanismo de lesión.<sup>iii</sup>

La disfunción del CFTR puede agruparse en una de seis clases:<sup>iv</sup>

- Clase I. La transcripción del ARNm se interrumpe prematuramente o fuera del marco y no se sintetiza ninguna proteína, por ejemplo G542X.
- Clase II. Tales como  $\Delta F508$ , N1303k, G85E y G91R, son causadas por la alteración en el acoplamiento de la proteína en el retículo endoplásmico donde es atrapada y degradada en forma prematura sin poder alcanzar la membrana apical celular.<sup>iv</sup>
- Clase III. Afectan primariamente los dominios de unión a nucleótidos de proteínas CFTR (NBF1 y NBF2).<sup>iv</sup>
- Clase IV. La proteína CFTR llega a la membrana celular y el canal de cloro puede ser activado, pero existe una disminución en la conductancia para este ion, por alteración de los dominios transmembrana (TM1 y TM2), mutaciones como R347P y R117H.<sup>iv</sup>
- Clase V. Conducen a un acoplamiento anormal o alternativo del CFTR sin alteración de las secuencias de nucleótidos. Mutaciones 3849+10kbC-T.
- Clase VI. Alteran la estabilidad de la proteína CFTR madura en la membrana apical.<sup>iv</sup>

Cualquiera que sea la mutación de CFTR, el paciente presenta las siguientes anomalías en distintos grados:

1. Concentración anormal de iones en las secreciones de glándulas serosas, manifestado por un aumento en la concentración de cloro y sodio en sudor.
2. Incremento en la viscosidad de las secreciones de moco, asociada a obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular.
3. Un aumento en la susceptibilidad a colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias.<sup>v</sup>

### **Cuadro clínico**

El cuadro clínico es característico y existen datos sugestivos de acuerdo a la edad, que pueden hacer sospechar la enfermedad. En el periodo neonatal pueden presentar íleo o tapón meconial, ictericia prolongada, tos pertusoides, taquipnea persistente y pobre ganancia ponderal; en lactantes se caracteriza por falla pondoestatural, diarrea crónica, esteatorrea, infección respiratoria recurrente,

atelectasia persistente, edema, hipoproteinemia, prolapso rectal, síndrome de depleción salina; en preescolares pueden cursar con mala absorción intestinal, fallo del crecimiento, tos crónica, infección pulmonar recurrente, bronquiectasias, cultivo positivo en esputo para *S. aureus* o *P. aureginosa*, pólipos nasales; ya en el periodo adolescente y adulto se caracteriza por neumopatía crónica, neumonía recurrente, bronquiectasias, sinusitis crónica, pólipos nasales, bronquitis crónica colonizada por *P. aureginosa*, hipocratismo digital, esterilidad masculina con azoospermia, hepatopatía crónica, cirrosis biliar, pancreatitis crónica recidivante, litiasis vesicular, diabetes mellitus. <sup>vi</sup>

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se sospecha mediante la clínica o por la presencia de valores elevados por tamiz neonatal en los niveles de tripsinógeno inmunoreactivo y se confirma corroborando la disfunción del CFTR por uno de los siguientes métodos:<sup>vii</sup>

1. Dos pruebas de sudor en días alternos, realizadas por iontoforesis (positivo >60 mmol/L, dudoso 41-59 mmol/L, negativo <40 mmol/L) o mediante método de conductividad (positivo >90 mmol/L, dudoso 76-89 mmol/L, negativo <75 mmol/L).
2. Identificación de la mutación en ambos alelos.
3. Incremento en la diferencia en el potencial transepitelial de la membrana nasal.

### **Tratamiento**

Una vez establecido el diagnóstico es importante iniciar de manera oportuna un manejo multidisciplinario que garantice mantener una adecuada calidad de vida del paciente y evitar el deterioro de la función pulmonar. Dentro del tratamiento para controlar la enfermedad pulmonar deben realizarse medidas de control ambiental evitando la exposición al humo de tabaco, evitar el contacto con otros pacientes con FQ, evitar acudir a guarderías, lugares concurridos, contacto con personas con cuadros respiratorios, etc. Inhaloterapia con solución hipertónica, broncodilatador de acción corta, dornasa alfa recombinante, fisioterapia 2 a 3 veces al día;

antibioticoterapia cuando este indicada ya sea para profilaxis, erradicación o exacerbaciones; oxígeno en los pacientes que lo requieran.

En cuanto al manejo de enfermedad digestiva consiste en la administración de enzimas pancreáticas de acuerdo al grado de deficiencia que tenga, aporte adicional de vitaminas liposolubles (vitamina A, D, E, K, antioxidantes), así como una dieta hipercalórica e hiperproteica.<sup>viii</sup>

En la actualidad, 2 enfoques muy diferentes tienen por objetivo corregir el defecto básico: la terapia génica, dirigida a corregir la alteración genética, y la terapia encaminada a corregir el defecto a nivel de la proteína CFTR. Esta última comienza a dar resultados prometedores con diversas moléculas en desarrollo. Ataluren es una molécula diseñada para que los ribosomas se vuelvan menos sensibles a los codones de parada prematuros responsables de las mutaciones clase I. Lumacaftor es un fármaco corrector que está dirigido a mutaciones de clase II, entre las que figura la más frecuente, con prometedores resultados. Ivacaftor es un fármaco potenciador, el único comercializado hasta el momento, que ha demostrado una buena eficacia para la mutación de clase III, Gly551Asp, en niños mayores de 6 años y adultos. Además, diversos ensayos están probando estos fármacos o la combinación de ellos para otras mutaciones genéticas menos frecuentes.<sup>ix</sup>

## **ASPERGILLOSIS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA**

*Aspergillus* es un hongo saprófito, formador de esporas, filamentoso, encontrado en el ambiente. Su tamaño pequeño entre 2-3 micras le permite llegar al alveolo, donde en un individuo sano, son rápidamente eliminados por la acción de los macrófagos alveolares y el aclaramiento mucociliar, sin provocar una respuesta inflamatoria significativa. *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) es la especie más prevalente causante de enfermedad en el humano y es frecuentemente aislado de secreciones respiratorias de pacientes con fibrosis quística<sup>x,xi</sup>. En estos pacientes, la falla en el aclaramiento mucociliar conlleva a la permanencia del hongo en el pulmón, por lo

que se ha asociado a deterioro de las condiciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística.<sup>xii</sup> Esto puede resultar en distintos fenotipos clínicos, puede presentar colonización sin manifestaciones respiratorias evidentes, desarrollar infección localizada, con respuesta inflamatoria, síntomas respiratorios, o bien desencadenar una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE con o sin exacerbación respiratoria, inflamación de la vía aérea y el desarrollo de bronquiectasias y fibrosis.<sup>xi</sup>

### **Colonización por aspergillus en fibrosis quística**

El termino colonización implica la presencia del microorganismo, sin provocar síntomas ni respuesta inmunológica, sin embargo se considera un reservorio con riesgo de presentar crecimiento e infección secundaria, dado que se ha visto que la colonización por *A. fumigatus* en pacientes con fibrosis quística contribuye al proceso inflamatorio y deterioro de la función respiratoria. La prevalencia de colonización por *A. fumigatus* en adultos con fibrosis quística varía de 10-57%, incrementando el valor en los pacientes de edades avanzadas y función pulmonar deteriorada.<sup>xiii</sup> En la población pediátrica no está bien establecida la prevalencia. En un estudio de cohorte de pacientes con fibrosis quística de entre 0-60 años de edad se reportó que el aislamiento de *A. fumigatus* es más frecuente en adultos que en niños (33.5% versus 17.1% respectivamente). Existen diversos estudios en los que se ha demostrado que la presencia de *A. fumigatus* en cualquier momento de la enfermedad, se asociaba con reducción significativa de FEV1 y con un incremento en el número de exacerbaciones pulmonares que requirieron hospitalización, en comparación con los pacientes que no estaban colonizados con este hongo.<sup>xii, xiv</sup>

### **Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

Dentro de estas entidades, la Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es la enfermedad mejor caracterizada y reconocida en pacientes con fibrosis quística, en quienes hay una asociación bien establecida con función respiratoria deteriorada y mal control de la enfermedad, los reportes de prevalencia varían significativamente con un rango entre 2-25% y es muy probable que se deba a que se subdiagnostica. La ABPA es resultado de una respuesta de hipersensibilidad mediada por Th2 y se

presenta en pacientes con fibrosis quística y asma principalmente. Está condicionada por una respuesta inflamatoria local mediada por Th2 CD4+ que produce una respuesta que desencadena la producción de IgE e IgG específica para aspergillus, provocando una respuesta de hipersensibilidad tipo I y tipo III respectivamente. Se manifiesta clínicamente por exacerbación de los síntomas respiratorios, especialmente sibilancias, anticuerpos positivos para aspergillus y alteraciones radiográficas características. El diagnóstico de ABPA en la FQ es un desafío ya que como se mencionó previamente, las manifestaciones clínicas tales como la tos, sibilancias y hemoptisis pueden ocurrir en la FQ per se sin ABPA. Las bronquiectasias son una manifestación de FQ, que también se pueden encontrar en ABPA. Los primeros criterios para diagnosticar ABPA en pacientes con FQ fueron Propuesta por Nelson et al. En el año 1979, los cuales se han ido modificando, sin embargo ninguno de los parámetros es específico para el diagnóstico de ABPA. Tampoco hay un consenso sobre el número de criterios necesarios para el diagnóstico de ABPA. <sup>xv</sup>

#### Criterios diagnósticos de ABPA en FQ <sup>iv</sup>

	Caso clásico	Criterios mínimos
1	Deterioro agudo o subagudo clínico y de la función pulmonar no atribuible a otra causa	Deterioro agudo o subagudo clínico y de la función pulmonar no atribuible a otra causa
2	IgE >1000 IU/ml	IgE elevada >500 IU /ml
3	Reactividad inmediata al test cutáneo de antígeno de aspergillus o presencia de anticuerpos específicos IgE contra A. fumigatus	Reactividad inmediata al test cutáneo de antígeno de aspergillus o presencia de anticuerpos específicos IgE contra A. Fumigatus
4	Anticuerpos precipitantes de A. fumigatus o elevación de IgG para A. Fumigatus	Y uno de los siguientes: a) Anticuerpos precipitantes de A. fumigatus o elevación de IgG para A. fumigatus b) nuevos o recientes lesiones radiológicas
5	Lesiones radiológicas nuevas o recientes	

Dentro de los factores de riesgo conocidos se encuentra edades avanzadas, función pulmonar disminuida e infección crónica del tracto respiratorio.

Reconociendo la falta de criterios diagnósticos uniformes, fue llevado a cabo un taller por la fundación internacional de Fibrosis Quística y se propusieron criterios para el diagnóstico de ABPA en la FC, que son los ya mencionados, sin embargo, el 50% de los trabajos publicados después de 2005 utilizan criterios diferentes. Por lo tanto, la heterogeneidad todavía existe en el diagnóstico de ABPA. A fin de hacer el diagnóstico más preciso, varios nuevos marcadores también están siendo evaluados. Algunos de ellos incluyen alérgenos recombinantes para *Aspergillus*, el uso de la RT-PCR del esputo y el galactomanano del esputo. Sería ideal si se utilizara un criterio único que permitiera la comparación de los pacientes y, por lo tanto, investigación clínica en particular.<sup>xv</sup>

### **Bronquitis por aspergillus**

Existen pacientes con fibrosis quística que tienen aislamiento de *A. fumigatus* con exacerbaciones respiratorias frecuentes que no responden a tratamiento antibiótico, pero si a manejo antifúngico y que no cumplen con criterios para clasificarlos como ABPA, a estos pacientes se les clasifica como bronquitis por aspergillus.

### **Diagnóstico**

Existen diferentes métodos para determinar la presencia de *Aspergillus fumigatus*:

- Análisis directos por citología directa o cultivo, indicado por la presencia de hifas o de un hongo filamentoso ya sea en esputo, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o aspirado de senos paranasales.
- Análisis indirecto mediante la detección de antígenos como galactomanano en suero, plasma, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo, o la detección del antígeno B-D-glucano en suero, especialmente en infección fúngica invasiva.



- Métodos moleculares con la detección de antígenos IgG contra aspergillus, PCR en tiempo real que es más sensible que el cultivo para la detección de aspergillus en esputo en pacientes con FQ.<sup>xi</sup>

Sin embargo los métodos actuales para determinar la presencia de aspergillus y la asociación con la respuesta de huésped asociada, pueden subestimar la contribución que tiene este hongo en la afección pulmonar en pacientes con fibrosis quística. Claramente existe la necesidad de mejorar y estandarizar tanto los métodos para detectar la presencia de *Aspergillus* en las vías aéreas inferiores, como para identificar marcadores inmunológicos de colonización.<sup>xvi</sup>

La prevalencia de Aspergilosis en muestras de esputo de pacientes con FQ varía mucho entre los estudios publicados y las técnicas de muestreo y las condiciones de cultivo son importantes para determinar el rendimiento de las mismas. Las colonias de *Aspergillus* pueden ser cubiertas In vitro por bacterias que conducen a falsos negativos, inversamente falsos positivos pueden surgir de la contaminación en el aire de las placas de cultivo. De manera similar los resultados de las pruebas disponibles comercialmente como IgG anti Aspergillus pueden variar cuando se aplican al mismo paciente.<sup>xvi</sup>

Por lo que a pesar de tener diversos métodos que pueden ayudarnos a determinar la presencia de aspergillus en pacientes con fibrosis quística, aún no hay un protocolo estandarizado para este fin.

### **Galactomanano en suero en pacientes con fibrosis quística**

El galactomanano es un antígeno polisacárido y se encuentra como uno de los mayores componentes de la pared celular de *Aspergillus*, es liberado durante su crecimiento, su determinación se lleva a cabo mediante método de ELISA.<sup>xvii</sup>

Se han desarrollado a nivel comercial, técnicas de aglutinación de látex, radioinmunoensayo, ELISA –inhibición y ELISA-sandwich, cuyos límites de detección son, respectivamente, 15 ng/ml, 7 ng/ml, 5 ng/ml y 1 ng/ml. Los resultados

se informan a través de un índice de positividad: índice menor a 0.50 se considera negativo y un índice mayor a 0.50 se considera positivo.

Existe muy poco descrito en la literatura sobre el papel del galactomanano en suero en pacientes con fibrosis quística, y su papel en la detección temprana de alguna de las formas de presentación del aspergillus en estos pacientes.

Se ha reconocido desde hace mucho tiempo que los pacientes con fibrosis quística producen una respuesta sistémica de anticuerpos a *Aspergillus* después de la colonización pulmonar, sugiriendo la invasión del hongo a través del epitelio de la vía aérea hacia la sangre, lo cual aún no ha sido bien estudiado.<sup>xviii</sup>

Se piensa que los pacientes con fibrosis quística crónicamente colonizados con *aspergillus* en sus pulmones tienen mayor riesgo de presentar niveles elevados de galactomanano en suero, y al verse relacionado con el exacerpciones frecuentes y deterioro de la función pulmonar, puede ser de utilidad la determinación de galactomanano en suero para un tratamiento oportuno.

## JUSTIFICACION

La fibrosis quística es una enfermedad genética, progresiva y mortal, sin embargo gracias a los avances médicos y tecnológicos en esta unidad actualmente tenemos una población pediátrica de 52 pacientes y se ha logrado aumentar el número de pacientes adultos que para 2014 eran ya 27 personas.

En 1994 en el Centro Médico La Raza la sobrevida era de 8 años y actualmente el promedio de edad de los pacientes adultos es de 23 años con edad máxima de 43 años.

La prueba de galactomanano se realiza por la técnica de ELISA en muestra de suero, esputo y/o lavado broncoalveolar para identificar un antígeno polisacárido específico del *Aspergillus*.

En los pacientes con fibrosis quística la colonización de las vías aéreas, infección y/o reacción inmunológica alérgica por *Aspergillus fumigatus* deteriora su estado clínico, por lo que era necesario identificar cuál es la frecuencia de la prueba de galactomanano positiva en los pacientes pediátricos y correlacionarlo con el estado clínico, inclusive establecer si es una prueba útil para detección temprana.

Con lo anterior se genera conocimiento que podría modificar las guías de diagnóstico y tratamiento con la finalidad de mejorar su sobrevida y calidad de vida.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El *Aspergillus fumigatus* es un hongo que acelera el deterioro clínico de los pacientes con fibrosis quística secundario a la colonización de la vía aérea, infección y/o reacción inmunológica alérgica, sin embargo en la mayoría de los casos el diagnóstico se establece al sospechar la presencia del germen por el pobre control de la enfermedad o el daño pulmonar acelerado.

La prueba de galactomanano es un estudio fácil de realizar, rápida y sensible para identificar a los pacientes con aspergilosis pulmonar, por lo que es necesario identificar cuál es la frecuencia de la prueba de galactomanano positiva en la población pediátrica con fibrosis quística y si existe alguna correlación clínica.

¿Cuál es la frecuencia de la prueba de galactomanano positiva en pacientes pediátricos con fibrosis quística del CMN La Raza IMSS y su correlación clínica?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar la frecuencia de la prueba positiva para Galactomanano en pacientes pediátricos con fibrosis quística.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Correlacionar los síntomas y signos con la positividad del antígeno galactomanano.
2. Determinar la relación de la función pulmonar con la positividad del antígeno galactomanano.
3. Establecer la frecuencia de pacientes que presentan colonización, infección y/o reacción inmunológica alérgica secundaria a *Aspergillus fumigatus*.

## **HIPÓTESIS**

Por tratarse de un estudio observacional no requiere hipótesis

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

Se estudiaron las variables: edad, género, peso, talla, IMC, oximetría de pulso ( $SpO_2$ ), estado nutricional, número de exacerbaciones del proceso infeccioso pulmonar, colonización crónica de la vía aérea; tratamiento con alfa dornasa, esteroide inhalado, antibióticos orales, antibióticos intravenosos en el hospital, tratamiento intravenoso en el domicilio, antibióticos nebulizados, enzimas pancreáticas, oxigenoterapia y rehabilitación pulmonar.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. DISEÑO DEL PROYECTO:**

**Tipo de Estudio:** Observacional, Transversal y Analítico

**Características del estudio:** Descriptivo

### **2. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL:**

Del 1° de Marzo al 31 de julio de 2017

### **3. UNIVERSO DE TRABAJO:**

**Población fuente:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Fibrosis Quística del Centro Médico Nacional La Raza, de 6 a 16 años atendidos en el periodo del 01 marzo al 31 de julio 2017.

### **4. MUESTREO:** Consecutivo



## **5. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

- . Pacientes de 6 a 16 años, de ambos sexos.
- . Con diagnóstico confirmado por cloruros en sudor >60 mEq/L
- . Que podían realizar espirometría
- . Con consentimiento informado

### **Criterios de exclusión:**

- . Pacientes foráneos
- . Que al momento del estudio estuvieran recibiendo tratamiento antimicótico.
- . Que no fuera posible la toma de muestra sanguínea para realización de prueba.

### **Criterios de eliminación:**

- . Ninguno

## 6. MÉTODO:

Se consultaron los registros del servicio de Neumología Pediátrica, se identificó a los familiares de los pacientes que cumplían con los criterios de selección y se les invitó a participar en el estudio.

Se citó al paciente en el Servicio de Neumología Pediátrica, con la indicación de no haberse ministrado broncodilatador de acción corta en las 6 horas previas y tampoco broncodilatador de acción prolongada en las 12h anteriores.

Después de obtener el consentimiento informado, se registró en la hoja de recolección de datos el nombre del paciente, número de seguridad social, edad, género, talla, peso, IMC y tratamiento actual.

A cada paciente se le realizó espirometría de acuerdo a la técnica establecida por ATS<sup>xix</sup>, utilizando un equipo Marca Micro Medical Limited.

Posteriormente se solicitó al paciente que expectorara en 1 frasco estéril y el esputo se envió dentro de las siguientes dos horas al laboratorio central de la unidad para cultivo de bacterias y hongos.

A cada paciente se le tomó una muestra de sangre venosa de 6ml, la cual ese mismo día se centrifugó y el suero se dividió en 2 alícuotas de 3ml cada una.

Una muestra del suero se envió a la División de Epidemiología para realizar la prueba de galactomanano y la otra alícuota se envió al laboratorio central de la unidad para determinación de IgE total.

Todas las variables estudiadas se registraron en el instrumento de recolección de datos (Anexo 1).

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS v.20.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Por tratarse de un estudio observacional se incluyeron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de fibrosis quística que cumplieran con los criterios de selección.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se reportan medidas de tendencia central y dispersión, con IC 95% para variables de caracterización. Para el análisis de variables cualitativas se utilizó la prueba  $\chi^2$ . Para el análisis de la correlación entre las unidades de la prueba de galactomanano y el FEV<sub>1</sub>, FVC, Rel FEV<sub>1</sub>/FVC, IMC e IgE sérica se realizó prueba rho de Spearman.

## **RECURSOS:**

### Humanos:

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

### Materiales:

Propios de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Se cuenta con el equipo para la medición de Rint en el servicio, la cámara espaciadora y los medicamentos forman parte del cuadro básico del servicio de Neumopediatría.

### Económicos:

Propios de la atención habitual de los pacientes.

## **FACTIBILIDAD:**

El estudio fue factible porque contamos con una base de datos de 52 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, y fue posible localizar a todos los que cumplieron con los criterios de selección.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Este protocolo cumple con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, normas institucionales, es de riesgo mínimo, requiere carta de consentimiento informado y ser aprobado por el Comité Local de Investigación, y por realizar una maniobra diagnóstica se elaborará carta de consentimiento informado.(anexo 2)

## RESULTADOS

En el Servicio de Neumología Pediátrica se atienden 52 pacientes menores de 16 años con diagnóstico de fibrosis quística. En esta muestra se estudiaron 25 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

### DATOS DEMOGRAFICOS DE LOS PACIENTES

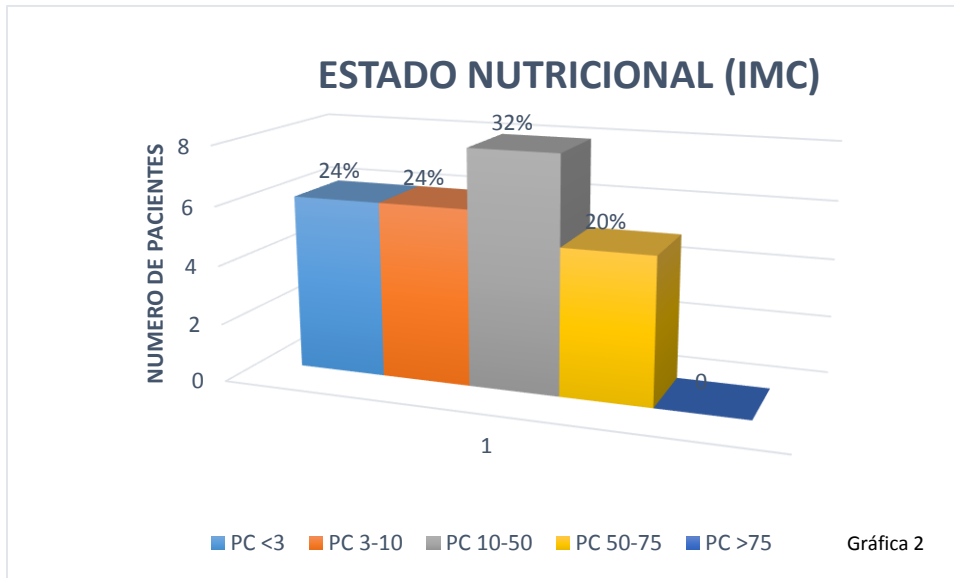
#### EDAD Y SEXO

Se incluyeron 12 pacientes del sexo masculino (48%) y 13 del femenino (52%). (Gráfica 1). La edad media fue de  $11 \pm 2.7$  años (mínima de 6 y máxima de 15).



#### ESTADO NUTRICIONAL

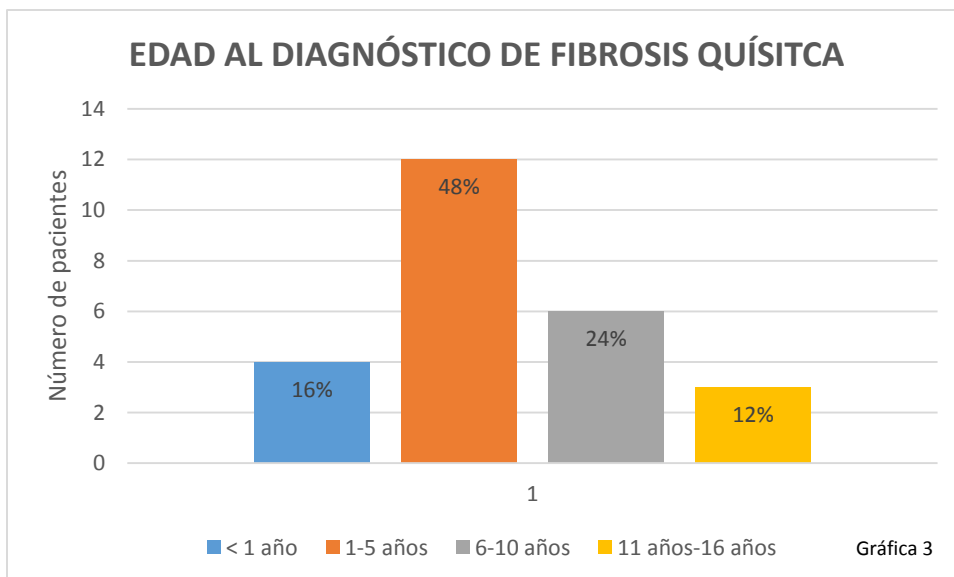
Se analizó el estado nutricional de cada paciente, clasificándolos por percentiles (PC) de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC), se observó que 6 pacientes (24%) tenían una desnutrición grave, PC menor al 3; 6 pacientes (24%) con desnutrición leve, PC 3 a 10; 8 pacientes (32%) en el PC 10 a 50; y 5 pacientes (20%) en el PC 50 a 75; ningún paciente se encontró en el PC mayor de 75%. (Gráfica 2). La media del IMC fue de  $16.3 \pm 2.4$ .



## FACTORES ASOCIADOS:

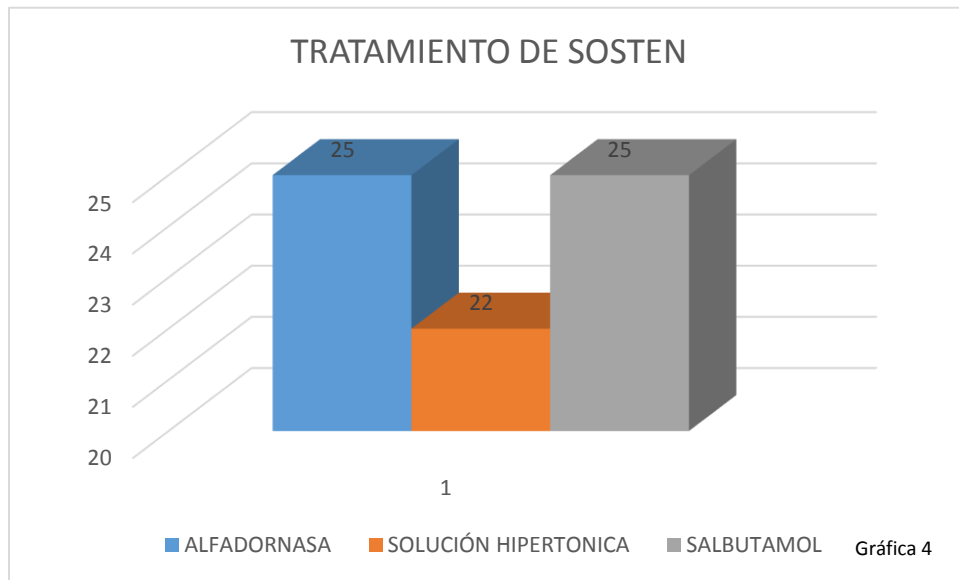
### EDAD AL DIAGNÓSTICO

De esta muestra se encontró que solo 4 pacientes (16%) se diagnosticaron antes del 1er. año de vida; la mayoría de los pacientes, 12 (48%) se diagnosticaron entre 1 y 5 años de edad; otros 6 pacientes que corresponden al 24% entre los 6 y 10 años, mientras que 3 pacientes (12%) de 11 a 16 años de edad. (Gráfica 3)

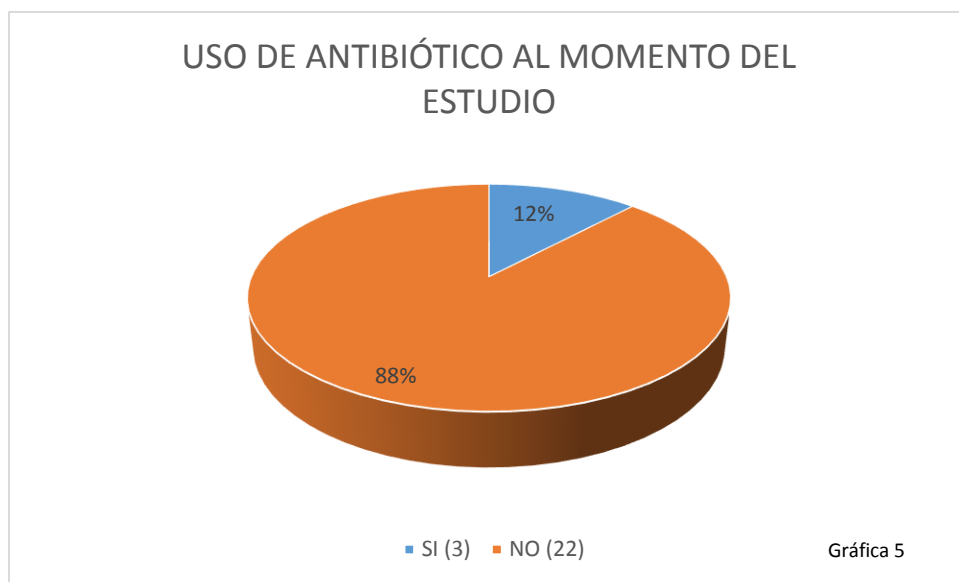


## TRATAMIENTO

De los pacientes analizados, el 100% tiene tratamiento con alfadornasa y salbutamol nebulizados, mientras que solo 22 pacientes que corresponden al 88% tenían tratamiento con solución hipertónica. (Gráfica 4). El 100% con enzimas pancreáticas.



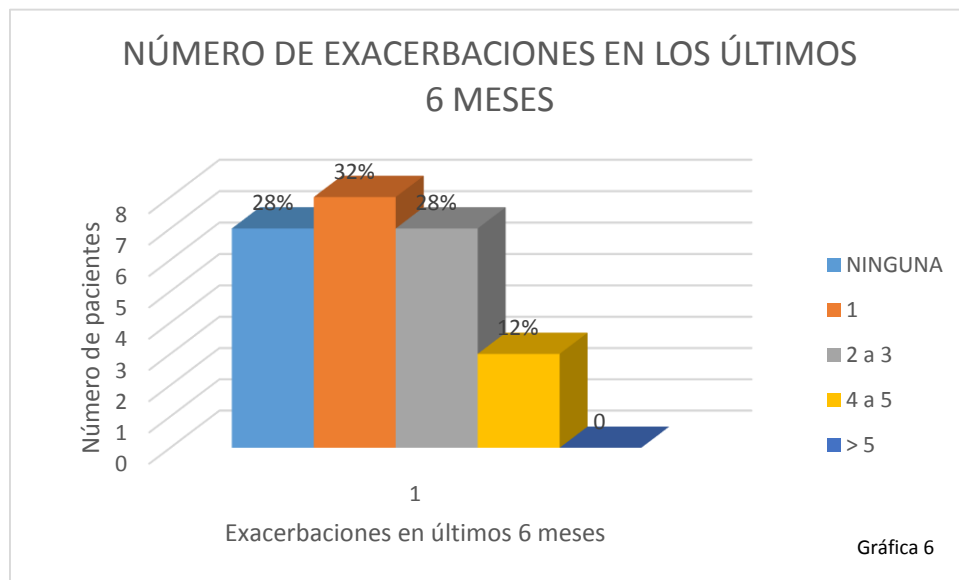
De todos los pacientes analizados, solo 3 (12%) tenían tratamiento antibiótico al momento de estudio, sea nebulizado y/o vía oral. (Gráfica 5).



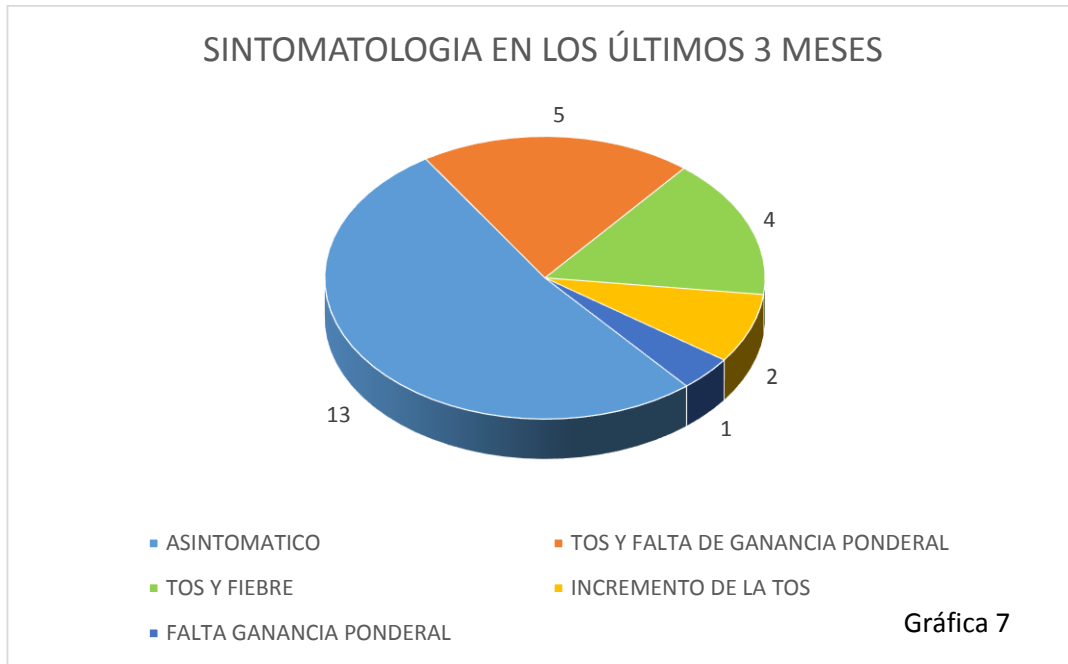


## EXACERBACIONES EN LOS ULTIMOS 6 MESES

Se interrogó sobre el número de exacerbaciones en los últimos 6 meses, encontrando que 7 (28%) de los pacientes no habían presentado ninguna exacerbación, 8 (32%) presentaron 1 exacerbación, 7 (28%) pacientes habían presentado 2-3 exacerbaciones y 3 (12%) pacientes presentaron 4-5 exacerbaciones en los últimos 6 meses. (Gráfica 6)

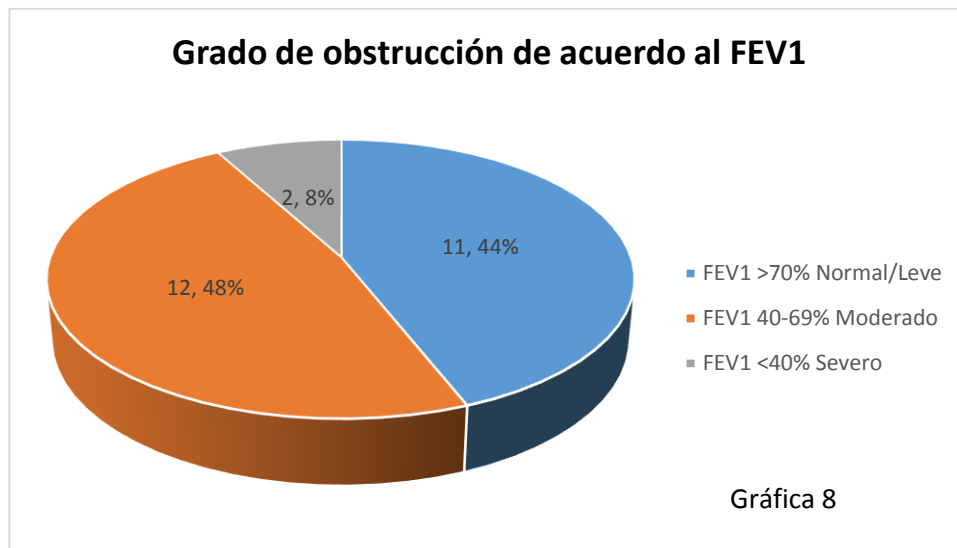


Se interrogó sobre la sintomatología en los últimos 3 meses, con la finalidad de conocer si existía síntomas que pudieran asociarse a la presencia de *Aspergillus fumigatus* encontrando que de los 25 pacientes, 13 (52%) permanecían asintomáticos; los 12 restantes presentaban diversa sintomatología, el 20% incremento de la tos y pobre ganancia ponderal, el 16% tos y fiebre, el 8% tos y en un 3% solo pobre ganancia ponderal. (Gráfica 7)



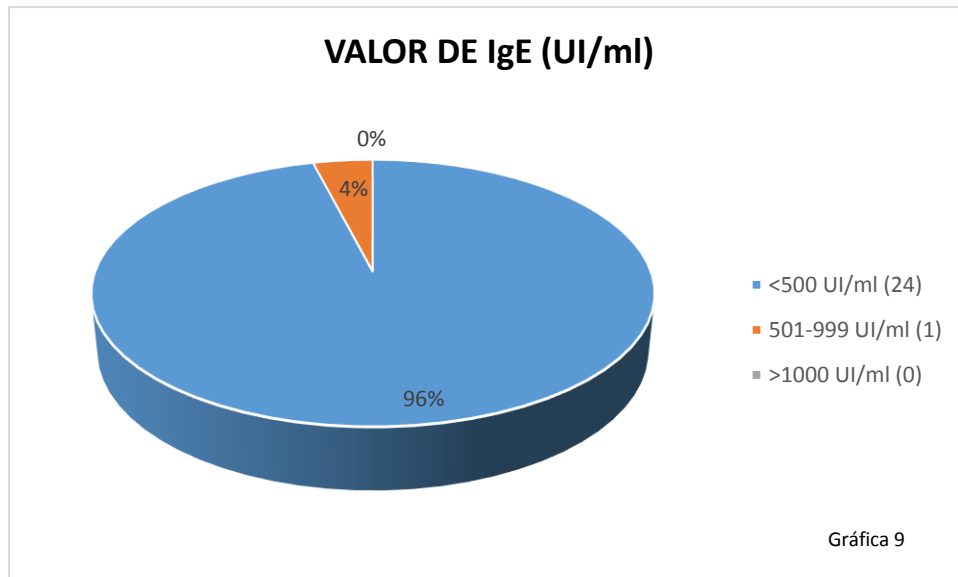
### PATRÓN ESPIROMÉTRICO

Se realizó prueba de espirometría a los 25 pacientes, y de acuerdo a la clasificación de la Cystic Fibrosis Foundation, se observó según los valores predichos para la edad, 11 pacientes (44%) con patrón normal/obstruccion leve ( $FEV_1 \geq 70\%$ ); 12 pacientes con obstrucción moderada ( $FEV_1 69-40\%$ ); y 2 con obstrucción severa ( $FEV_1 < 40\%$ ). (Gráfica 8)



## VALOR DE IgE EN SUERO

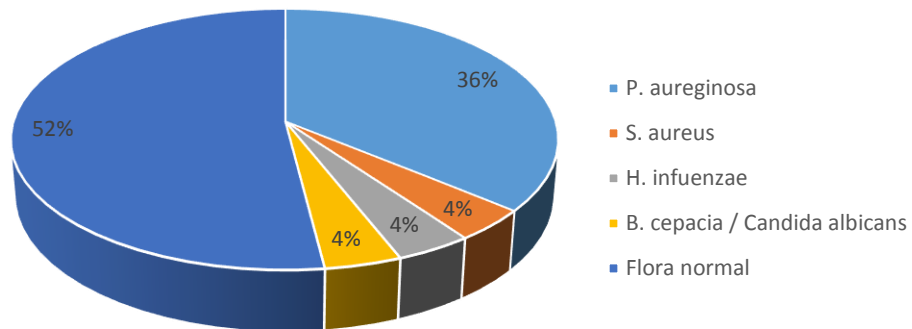
Se realizó determinación de IgE en suero a todos los pacientes, para identificar pacientes con riesgo de aspergilosis broncopulmonar alérgica. Encontrando que solo un paciente (4%) tenía niveles significativos (entre 500-1000 UI/ml) para pensar en dicha enfermedad, 25 pacientes con niveles menor a 500 UI/ml y ninguno con niveles arriba de >1000 UI/ml. (Gráfica 9)



## AI SLAMI EN TO MICROBIOLÓ GICO

De todos los pacientes analizados, se encontró que el 52% no desarrollaron microorganismos patógenos, 36% tuvieron desarrollo de *Pseudomonas aureginosa*, 4% *Staphylococcus aureus*, 4% *H. influenzae*, y solo 1 paciente que corresponde al 4% tuvo desarrollo tanto de *Burkholderia cepacia* y *Cándida albicans*. Ningún cultivo se reportó con desarrollo de *Aspergillus fumigatus*. (Gráfica 10)

### AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO

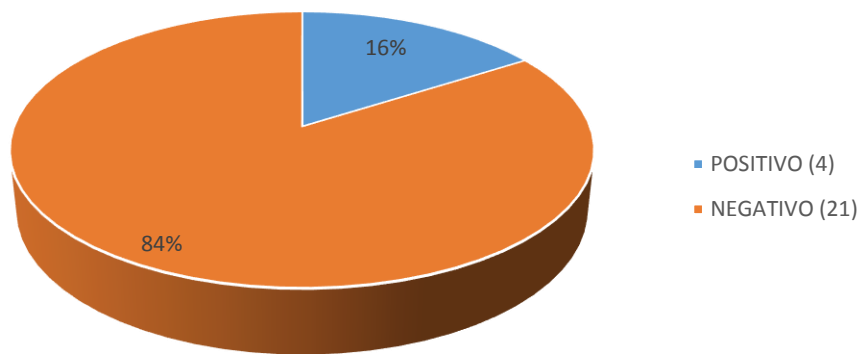


Gráfica 10

### GALACTOMANANO EN SUERO

Se realizó prueba de determinación de galactomanano en suero a los 25 pacientes que entraron al estudio, encontrando 4 pacientes (16%) con niveles positivos (índice mayor a 0.500), y el 84% restantes con determinación negativa (Gráfica 11). Con un índice mínimo de 0.131 y máximo de 3.244.

### PRUEBA DE GALACTOMANANO EN SUERO

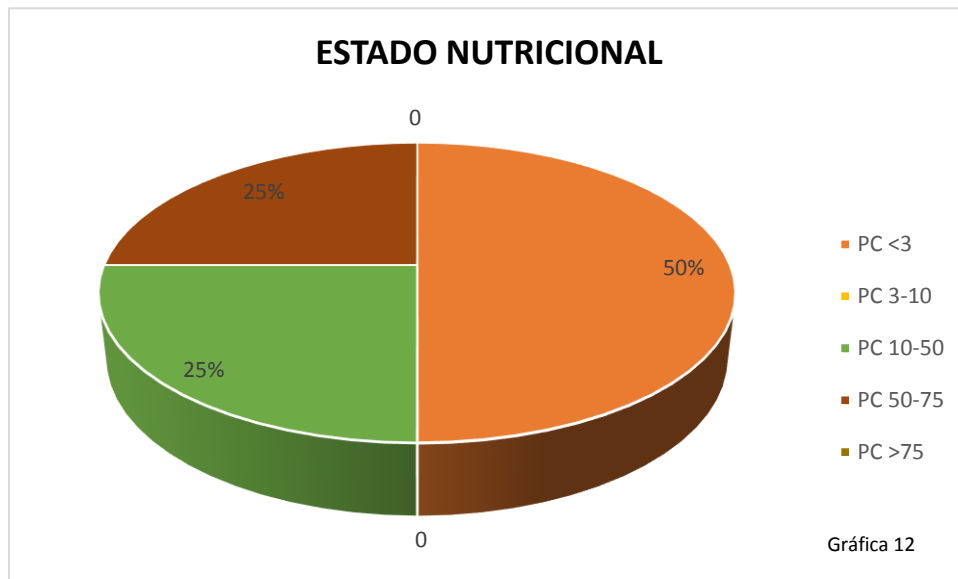


Gráfica 11

## PACIENTES CON GLACTOMANANO POSITIVO:

### ESTADO NUTRICIONAL

De los pacientes que tuvieron prueba de galactomanano en suero positiva, se estudió si tenían relación con las variables descritas previamente, encontrando, respecto al estado nutricional que 2 de los 4 pacientes estudiados tenían un IMC en el PC <3, 1 de los pacientes se encontraba en el PC10-50 y otro más en el PC50-75. (Gráfica 12) sin diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2 p=0.4$ ).

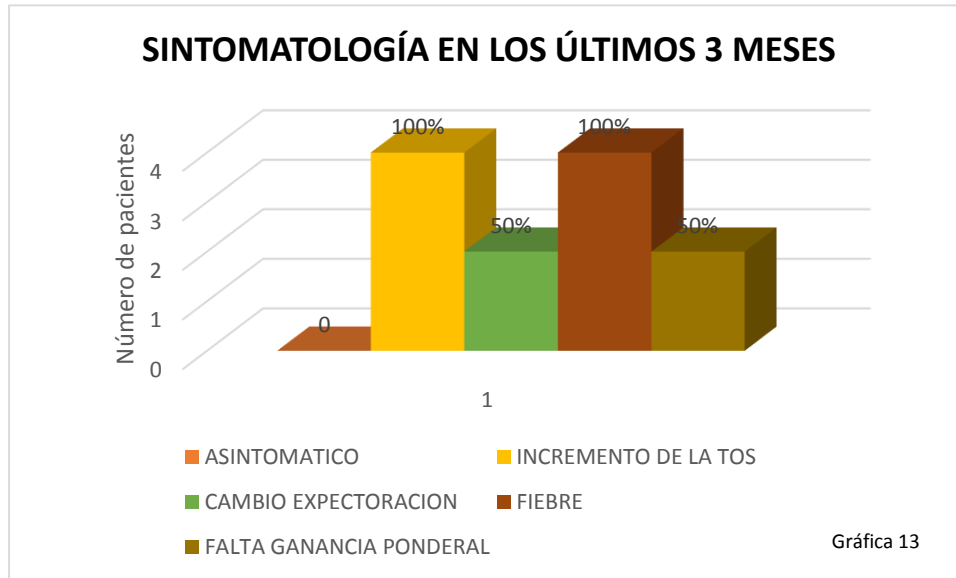


### USO DE ANTIBIÓTICOS

Ninguno de los pacientes de este grupo se encontraba bajo tratamiento antibiótico ya sea vía oral o nebulizado al momento del estudio.

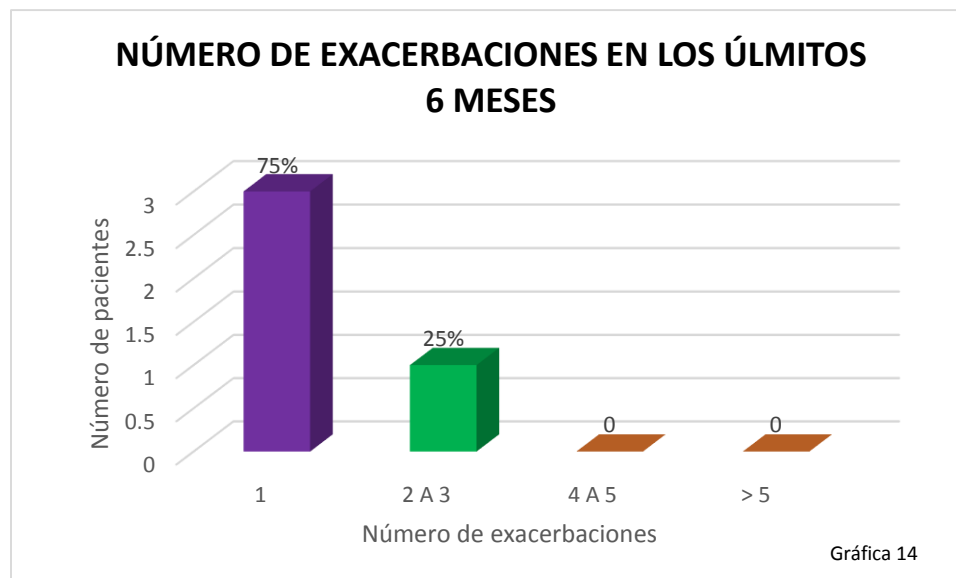
### SINTOMATOLOGIA

En este estudio solo los pacientes que tuvieron la prueba de galactomanano positiva presentaron dentro de los 3 meses previos la asociación de tos y fiebre (100%) con diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2 p= -0.01$ ); el 50% restante presentaban cambio en la característica de la expectoración y falta de ganancia ponderal. (Gráfica 13)



### EXACERBACIONES EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES

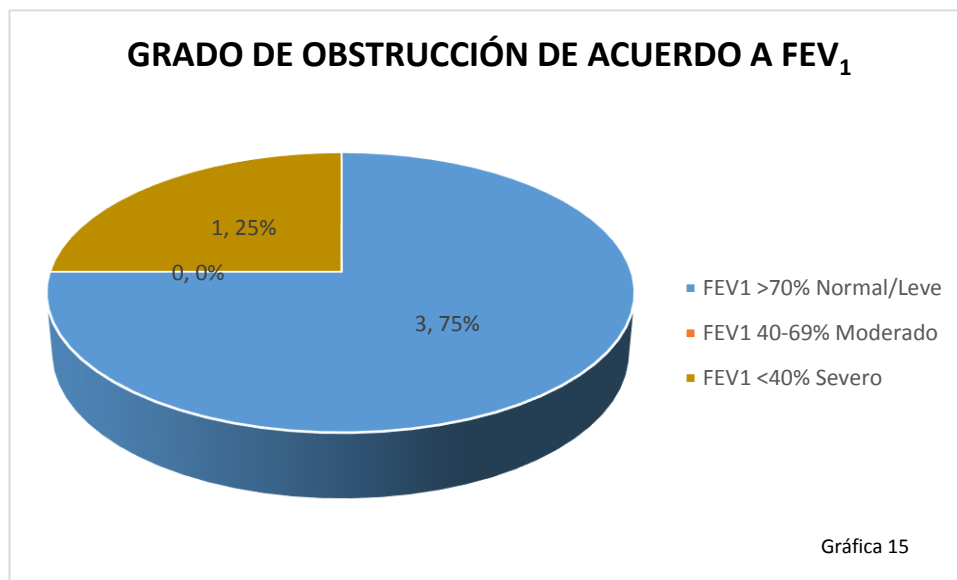
Todos los pacientes con prueba positiva a galactomanano presentaron por lo menos una exacerbación del proceso infeccioso pulmonar en los últimos 6 meses, tres de ellos 1 exacerbación y 1 paciente presentó 2 eventos, sin diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes con prueba negativa ( $\chi^2$   $p=0.2$ ) (Gráfica 14)



## PATRÓN ESPIROMÉTRICO

Solo un paciente con galactomanano positivo presentó un patrón espirométrico de obstrucción severa (25%), mientras que los 3 pacientes restantes tuvieron un valor de FEV1 clasificado como normal/leve (75%). (Gráfica 15)

Sin observarse una diferencia significativa respecto a los pacientes con prueba negativa ( $\chi^2 p= 0.2$ )



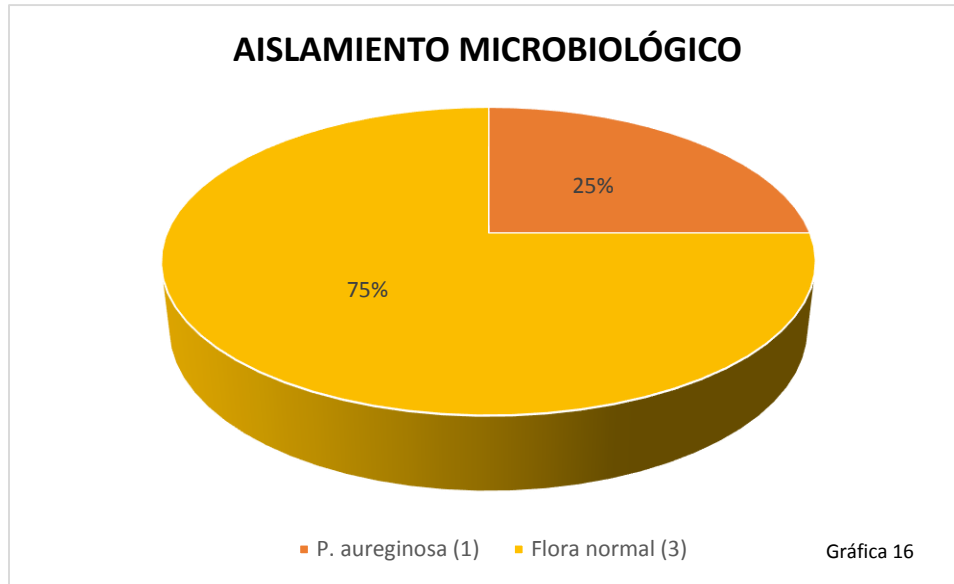
## DETERMINACIÓN DE IgE EN SUERO

De los pacientes estudiados que tuvieron prueba de galactomanano positiva en suero, ninguno tuvo niveles de IgE en rangos significativos para sospechar en aspergilosis broncopulmonar alérgica.

## AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO

El cultivo de esputo de tres pacientes con prueba de galactomanano positiva se reportó sin desarrollo de microorganismos patógenos, y en un paciente se aisló *Pseudomonas aureginosa*. (Gráfica 16).

No hubo una diferencia estadísticamente significativa con los pacientes de prueba negativa ( $X^2 p=0.9$ ).



## CORRELACION

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el índice de galactomanano y las variables IMC, edad, relación FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>1</sub>, FVC ni la IgE sérica. (Cuadro 1)

Variable	Índice de Galactomanano	
	Coefficiente de correlación*	p*
IMC	-0.05	0.4
Edad	0.17	0.2
Rel FEV <sub>1</sub> /FVC	-0.18	0.2
FEV <sub>1</sub>	-0.14	0.2
FVC	-0.14	0.3
IgE	-0.14	0.2

\* rho de Spearman

Cuadro 1



## DISCUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad que se diagnóstica cada vez con mayor frecuencia en nuestro país, y se están llevando a cabo diversos estudios respecto al tratamiento para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Uno de los principales objetivos del control de la enfermedad es frenar el deterioro de la función pulmonar y evitar la colonización crónica e infección de la vía respiratoria.

Es bien conocido que la presencia del hongo *Aspergillus fumigatus* en el pulmón de pacientes con fibrosis quística tiene un impacto negativo en el tratamiento de la enfermedad y el control de las infecciones, propiciando de esta manera el deterioro de la función pulmonar.

En el único estudio encontrado en la literatura mundial, que habla sobre galactomanano sérico en pacientes con fibrosis quística<sup>xviii</sup>, se refiere que a pacientes con al menos un cultivo positivo para *Aspergillus fumigatus* que se les realizó dicha prueba y encontraron que ninguno de estos tenía índices positivos de galactomanano en suero, reportando índices entre 0.14 – 0.45 con una media de 0.24, lo cual difiere de lo encontrado en nuestra muestra, ya que el 16% de los pacientes con fibrosis quística tuvieron determinación de galactomanano en suero en índices positivos, en un rango de 0.543 – 3.244, con una media 2.030 pero en ninguno de ellos se aisló *Aspergillus fumigatus* en el cultivo de esputo. Respecto a los pacientes con resultado negativo, tanto el rango como la media fueron muy parecidos a los del estudio previamente mencionado, con un rango de 0.131 – 0.424, y una media de 0.205.

En el estudio mencionado no hubo relación entre el aislamiento del hongo y la positividad de la prueba de galactomanano sérico, si bien en nuestra población no se logró aislar dicho hongo, pero todos los que presentaron la asociación de tos y fiebre en los 3 meses previos tuvieron galactomanano positivo, lo que podría indicar la posibilidad de que a pesar de no haberse aislado el hongo, éste pudiera estar presente en el pulmón de pacientes con FQ por lo que habría que realizarse

estudios de extensión o bien repetir los cultivos, porque la especificidad y sensibilidad del aislamiento de *Aspergillus fumigatus* en cultivo de esputo es muy variable de una literatura a otra. Y debido al alto porcentaje de pacientes con galactomano positivo encontrados en este estudio, otra posibilidad sería que el índice se asocie con un periodo de tiempo determinado posterior al contacto del huésped con el hongo, porque llama la atención que en este estudio solo los 4 pacientes positivos presentaron fiebre, sin llegar a un proceso séptico.

No existe ningún estudio que hable sobre la relación entre los valores de IgE y la positividad de la prueba de galactomano, y como los pacientes con FQ pueden presentar aspergilosis broncopulmonar alérgica, se analizó la asociación entre estas dos variables, sin embargo no encontramos alguna relación entre los mismos, ya que solo un paciente tuvo valores de IgE en rangos de criterio para ABPA pero con prueba de galactomano negativa y sin desarrollo de *aspergillus fumigatus* en el cultivo de esputo; y todos los pacientes que tuvieron positivos los niveles de galactomano en suero presentaron valores de IgE sérica dentro de rangos normales.

Con lo observado en esta investigación podemos darnos cuenta que aún no existen estudios suficientes para determinar si la prueba de galactomano en suero puede ser útil como método de escrutinio en pacientes con fibrosis quística; si bien en esta muestra tuvimos un porcentaje de positividad considerable, no logramos aislar el hongo en ninguno de ellos, y como la prueba de galactomano sérica puede presentar falsos positivos incluso en la población sana, es de interés que los pacientes con índice positivo hayan presentado sintomatología caracterizada por fiebre y tos en los 3 meses previos a la prueba, por lo que consideramos que los resultados encontrados pueden ser un campo de investigación a futuro para detectar de manera temprana a los pacientes con FQ que pudieran presentar alguna de las formas de enfermedad provocada por *Aspergillus fumigatus* y así realizar intervenciones oportunas para disminuir el deterioro de la función pulmonar.

Consideramos que la prueba de galactomanano debe realizarse de rutina en pacientes con FQ que presenten tos y fiebre por más de una semana, para poder detectar de manera temprana aquellos en los que pudiera presentarse alguna de las formas de enfermedad y realizar intervenciones oportunas para disminuir el deterioro de la función pulmonar y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## CONCLUSIONES

1. En el presente estudio la frecuencia de la prueba de galactomanano en suero fue del 16%, con un rango de positividad entre 0.543 – 3.244.
2. En esta muestra no se observó relación entre los niveles de IgE y la positividad de la prueba de galactomanano en suero.
3. Ninguno de los pacientes con galactomanano sérico positivo tuvo aislamiento del hongo en el cultivo de esputo, sin embargo, no puede excluirse la presencia de este, ya que la positividad del cultivo para dicho hongo no es del 100% aun cuando existe la presencia del hongo, siendo frecuentes las contaminaciones o bien no se detecta por la presencia de otros microorganismos, lo cual es frecuente en pacientes con fibrosis quística.
4. El 100% de los pacientes con galactomanano en suero positivos tuvieron sintomatología caracterizada por tos y fiebre en los 3 meses previos y el 50% presentaba cambios en la característica del esputo y falta de ganancia ponderal.
5. El patrón espirométrico y el estado nutricional no se correlacionaron significativamente con el índice de galactomanano.
6. Todo esto lleva a realizar un análisis sobre cómo se está haciendo escrutinio en los pacientes con fibrosis quística para detectar la presencia de *Aspergillus fumigatus* en cualquiera de sus formas de presentación, y debemos hacer énfasis en que debe ser un diagnóstico integral, apoyado tanto de la prueba de galactomanano en suero, como de cultivos con búsqueda intencionada de hongos, idealmente IgE específica para Apeergilosis, sin dejar de lado la clínica, exploración física y factores de riesgo.

7. Se sugiere que la prueba de gactomanano en suero debe realizarse de manera rutinaria en pacientes con fibrosis quística y proceso febril, no solo a los que tengan IgE >500UI/ml, o a los que tengan aislamiento del hongo en cultivo de esputo.

## ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

DATOS GENERALES						
Nombre						
NSS						
Edad						
Genero	1. Masculino					
	2. Femenino					
Talla (cm)		Peso (kg)		IMC		
Estado nutricional	1. PC <3	2. PC 3-10	4. PC 10-50	5. PC 50-95	6. PC >95	
FIBROSIS QUISTICA						
Edad al diagnóstico		Tipo de mutación		Insuficiencia pancreática	1. Si	
					2. No	
EXACERBACIONES						
Exacerbaciones por año	1. <1	Germen aislado en ultima exacerbación		Ultimo tratamiento antibiótico		
	2. 2-3					
	3. 3-5					
	4. >5					
TRATAMIENTO ACTUAL PULMONAR						
Alfadornasa	1. Si	Salbutamol	1. Si	Solución hipertónica	1. Si	
	2. No		2. No		2. No	
FUNCIÓN PULMONAR						
FEV1/FVC		FEV1		FVC		
INTERPRETACIÓN	1. Normal	2. Obstrucción leve	3. Obstrucción moderada	4. Obstrucción moderadamente grave	5. Obstrucción grave	6. Obstrucción muy grave
Galactomanano	Positivo.			Negativo.		
Valor de IgE (U/ml)						

## ANEXO 2. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	"FRECUENCIA DE LA PRUEBA DE GALACTOMANANO POSITIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUISTICA".
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Lugar y fecha:	Marzo-Julio 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p><i>La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria, multisistémica, que tiene un gran impacto en el aparato respiratorio, siendo esta afección, la principal causa de su morbimortalidad. En el servicio de Neumología Pediátrica del Hospital General del CMN La Raza tenemos una amplia población de pacientes en seguimiento y control por esta enfermedad. Estos pacientes pueden estar colonizados crónicamente por Aspergillus fumigatus e incrementar el proceso infeccioso pulmonar con el consecuente deterioro de la función pulmonar, o desarrollar Aspergilosis broncopulmonar alérgica, la prueba de galactomanano es útil para diagnosticar pacientes con aspergilosis invasiva, sin embargo existe poca evidencia sobre su utilidad en pacientes con fibrosis quística colonizados por este hongo.</i></p> <p><b>OBJETIVO GENERAL:</b> Medir cuál es la frecuencia de la prueba de galactomanano positiva en niños con fibrosis quística atendido en el CMN La Raza IMSS y su correlación clínica.</p>
Procedimientos:	Toma de sangre para determinación serológica y en esputo de galactomanano e Ig E, Cultivo de esputo para búsqueda de aspergillus fumigatus. Realización de espirometría para valorar estado funcional respiratorio.
Posibles riesgos y molestias:	Dolor y equimosis en el sitio de venopunción. Broncoespasmo en la espirometría
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Detección temprana de colonización por Aspergillus fumigatus y tratamiento oportuno
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informara a los familiares sobre el resultado de los estudios
Participación o retiro:	Se dará respuesta a cualquier duda a los familiares de los pacientes con alteración en la oscilometría de impulso y se dará la libertad a los familiares para que puedan retirarse en cualquier momento del estudio, si ellos así lo requieren.
Privacidad y confidencialidad:	Se garantiza la privacidad de la información de los participantes.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	


No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

Determinar el grado de afección pulmonar y establecer cifras basales para su seguimiento y control.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Elizabeth Hernández Alvírez, Tel:57245900 ext 23517

Correo:elizabeth.hernandez@imss.gob.mx

Colaboradores:

Dra. Karen Shantal Trejo Rivera karen.trejo22@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o

tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**



---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>i</sup> Lezana J, Bustamante A, Ovando J, Boites R, Ruiz H. Antecedentes y epidemiología. En: Fibrosis quística, guías para el diagnóstico y tratamiento. Intersistemas; 2015: 3-4.
- <sup>ii</sup> Stoltz D, Meyerholz D, Welsh M. Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 351-62.
- <sup>iii</sup> Cutting, G. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nature Reviews Genetics*. 2014; 16(1):45-56.
- <sup>iv</sup> Anselmo, M. and Lands, L. Cystic Fibrosis. In: L. Taussing, ed., *Pediatric Respiratory Medicine*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier. 2008:pp.845-957.
- <sup>v</sup> Lezana J, Bustamante A, Ovando J, Boites R, Ruiz H. Genética y biología molecular. En: Fibrosis quística, guías para el diagnóstico y tratamiento. Intersistemas; 2015: 5-8.
- <sup>vi</sup> Salcedo A, Girón R, Beltrán B, Sequeiros A. Manifestaciones respiratorias de la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza E. ed. *Tratado de Neumología Infantil*. 2º Edición. Madrid. Ergon. 2009:pp.809-34.
- <sup>vii</sup> Farrell P, White T, Ren C, Hempstead S, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics*. 2017: 181; pp.S4-S15.
- <sup>viii</sup> Davis P. Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis. In: Kending's. Disorders of the respiratory Tract in Children. Philadelphia. Elsevier. 2006:pp.873-86.
- <sup>ix</sup> Quintana E, Delgado I and Calero C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*. 2014;50(4): pp.146-50.
- <sup>x</sup> Felton I and Simmonds N. Aspergillus and cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2014; 20(6): pp.632-38.
- <sup>xi</sup> Katarzyna W and Sands D. The clinical presentations of pulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Dev Period Med*. 2015;19(1):pp.66-79.
- <sup>xii</sup> Saunders R, Modha D, Claydon A and Gaillard E. Chronic *Aspergillus fumigatus* colonization of the pediatric cystic fibrosis airway is common and may be associated with a more rapid decline in lung function. *Medical Mycology*. 2016;54(5): pp.537-43.

- 
- <sup>xiii</sup> King J, Brunel S and Warris A. Aspergillus infections in cystic fibrosis. *Journal of Infection*. 2016;72:pp.50-5.
- <sup>xiv</sup> Noni M, Katelari A, Dimopoulos G, Doudounakis S, Tzoumaka-Bakoula C and Spoulou V. Aspergillus fumigatus chronic colonization and lung function decline in cystic fibrosis may have a two-way relationship. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016;34(11):pp.2235-41.
- <sup>xv</sup> Maturu V and Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(12): pp.1765-78.
- <sup>xvi</sup> Jones A, Horsley A and Denning D. What is the importance of classifying Aspergillus disease in cystic fibrosis patients?. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2014;8(4):pp.389-92.
- <sup>xvii</sup> Jarque I, Andreu R, Salavert M, Gómez D, Pemán J, Gobernado M. Valor de la detección del antígeno galactomanano de Aspergillus en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol*. 2003; 20:pp.116-18.
- <sup>xviii</sup> Warren T, Yau Y, Ratjen F, Tullis E and Waters V. Serum galactomannan in cystic fibrosis patients colonized with Aspergillus species. *Medical Mycology*. 2012;50(6):pp.658-60.
- <sup>xix</sup> Benítez-Pérez R, Torre-Bouscoulet L, Villca-Alá N, Del-Río-Hidalgo R, Pérez-Padilla R, Vázquez-García J, y cols. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax*. 2016;75(2):pp.173-190.