

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TITULO  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE DE PACIENTES CON ASPERGILOSIS**

TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGÍA

PRESENTA:  
**DR. ROBERTO CANALES ROMERO**

TUTOR PRINCIPAL:  
**DRA. ALMA MARIANA JAIMES VELEZ**



---

---

CIUDAD DE MÉXICO; FEBRERO 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DESENLACE DE PACIENTES CON ASPERGILOSIS**

---

**DOCTORA**

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

---

**DOCTORA**

**ALMA MARIANA JAIMES VELEZ**

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD**

---

**DOCTORA**

**ALMA MARIANA JAIMES VELEZ**

**TUTOR DE LA TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COPEPRIS 17 CI 09 013 034  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 04 de julio de 2023**

**Licenciado (a) ALMA MARIANA JAIMES VELEZ**

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

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACE DE PACIENTES CON ASPERGILOSIS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

<p>Número de Registro Institucional</p> <p>R-2023-3601-182</p>
--

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## Índice

1. Título.....	5
2. Identificación de autores .....	5
3. Resumen estructurado .....	6
4. Marco teórico.....	8
5. Justificación.....	22
6. Planteamiento del problema.....	22
7. Objetivo .....	22
8. Material y métodos .....	23
9. Aspectos éticos .....	29
10. Recursos, financiamiento y factibilidad .....	34
11. Cronograma de actividades.....	35
12. Resultados.....	36
13. Discusión.....	40
14. Conclusión .....	43
15. Referencias bibliográficas .....	44

## 1. Título

Características clínicas y desenlace de pacientes con aspergilosis.

## 2. Identificación de autores

### **Tesista:**

Nombre: Roberto Canales Romero.

Adscripción: Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Área de trabajo: Infectología.

Teléfono: (+52) 55 5627 6900 Ext. 21547.

Correo electrónico: roberto\_sh16@msn.com

### **Asesor de tesis:**

Nombre: Alma Mariana Jaimes Vélez.

Adscripción: Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Área de trabajo: Infectología.

Teléfono: (+52) 55 5627 6900 Ext. 21547.

Correo electrónico: alma.m.jaimes.v@gmail.com

### 3. Resumen estructurado

**Título:** Características clínicas y desenlace de pacientes con aspergilosis.

**Introducción:** La aspergilosis invasiva (AI) es una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes inmunodeprimidos. *Aspergillus* es un hongo filamentososaprofita y ubicuo presente en el ambiente. La gran mayoría de los encuentros humanos con los conidios inhalados resultan en colonización. Sin embargo, en los pacientes con inmunocompromiso los conidios no pueden ser eliminados de forma fisiológica; por lo que resultan en angioinvasión y necrosis del tejido.

**Objetivo:** Describir los factores de riesgo, presentación clínica y desenlace de los pacientes con aspergilosis invasiva en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

**Material y métodos:** Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasiva probada, probable y posible, atendidos en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI de enero del 2020 a diciembre del 2023.

**Recursos e infraestructura:** Los recursos materiales utilizados fueron los expedientes de pacientes y las computadoras con acceso al sistema de laboratorio e imagen del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

**Experiencia del grupo:** Los investigadores son un médico infectólogo y un residente de infectología, con formación académica y experiencia tanto en las áreas de medicina interna e infectología, durante los cuales han tratado directamente a pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasiva.

**Resultados:** Se registraron 44 casos, con una media de edad de 47 ( $\pm 17.5$ ) años. El sexo masculino fue el más frecuente con 31 (70.5%) casos. La neoplasia hematológica fue la comorbilidad más común, presente en 31.8% de los pacientes. La aspergilosis pulmonar invasiva fue la forma clínica de presentación más común en 35 (79.5%) pacientes. A 36 (81.8%) pacientes se les realizó radiografía de tórax, observando infiltrados en 26 (59.1%) pacientes. La tomografía de tórax se realizó a 30 (68.2%) pacientes, siendo la presencia de consolidaciones y nódulos pulmonares las alteraciones más frecuentes. La determinación de galactomanano sérico fue mayor a 0.5 en 2.3% de los casos. La especie aislada más frecuente fue *A. fumigatus* en 3 (6.8%) casos. En 21 (47.7%) casos se cumplieron los criterios para aspergilosis probable y en 5 (11.4%) casos para aspergilosis probada. La mayoría de los casos (52.2%) recibió voriconazol y en 14 (31.8%) casos ocurrió un desenlace fatal.

**Conclusión:** La aspergilosis invasiva es una infección fúngica con una alta mortalidad, en este estudio fue del 31% que es muy similar a lo reportado en estudios internacionales. Los

principales factores de riesgo son las neoplasias hematológicas, la neutropenia severa y el estado crítico, que en conjunto son responsables de > 75% de los casos. La principal forma de presentación es la aspergilosis pulmonar invasiva, por lo que ante la sospecha es necesario realizar una TAC de tórax y considerar que el signo del halo es muy poco frecuente. En nuestro estudio una gran proporción de casos fueron clasificados como aspergilosis posible, por lo que es necesario realizar el protocolo diagnostico completo en busca de los criterios micológicos, que nos permitan tener una mayor certeza en el diagnostico.

**Palabras clave:** aspergilosis, *Aspergillus*, AI.

## 4. Marco teórico

### 4.1 Introducción

La aspergilosis invasiva (AI) continúa es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos. Esta infección es causada por *Aspergillus*, un hongo filamentoso que puede causar una amplia gama de síndromes que incluyen la colonización por el microorganismo (bolas fúngicas también denominadas aspergilomas), respuestas alérgicas como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y las infecciones semi invasivas e invasivas, que van desde la neumonía necrosante crónica hasta la aspergilosis pulmonar invasiva (API) y otros síndromes de invasión tisular.

Los conidios de *Aspergillus* (esporas) son ubicuos en el ambiente e inevitables. La gran mayoría de los encuentros humanos con los conidios inhalados no resultan en colonización.<sup>1</sup> La aspergilosis pulmonar invasiva es una enfermedad severa, que se presenta no solo en pacientes con inmunocompromiso severo, sino también en pacientes críticamente enfermos y aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>2</sup>

### 4.2 Epidemiología

El número de casos de aspergilosis continúa aumentando cada año. El aumento en la población con inmunosupresión como resultado de los nuevos tratamientos para cáncer y/o enfermedades autoinmunes con agentes inmunoterapéuticos que incrementan la susceptibilidad para infecciones fúngicas invasivas.<sup>1</sup>

Durante décadas se ha reconocido un mayor riesgo de aspergilosis en los pacientes que han sido sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, especialmente en el periodo temprano de neutropenia y durante el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped, y en los receptores de trasplante de órgano sólido tratados con glucocorticoides sistémicos u otros agentes inmunosupresores.

Concretamente, las especies del género *Aspergillus* son actualmente la principal causa de enfermedades fúngicas invasoras (EFI) por hongos filamentosos en los enfermos más inmunodeprimidos (receptores de trasplante de órgano sólido y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos), seguidas a mayor distancia por otros considerados emergentes y con mayor o menor protagonismo según áreas geográficas y tipos de pacientes, como *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*, o los zigomicetos.<sup>3</sup>

Las neumonías virales también incrementan la susceptibilidad del paciente para infecciones fúngicas, incluyendo la aspergilosis pulmonar invasiva. Se han reportado numerosos casos de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19, debido a que el virus SARS-CoV-2 causa un daño directo en el epitelio respiratorio permitiendo la invasión por *Aspergillus*, lo que constituye un factor adicional que aumenta la mortalidad (44% vs 19%).<sup>4</sup>

La distribución de los agentes patógenos causantes de EFI oportunista varía en función de las condiciones previas de los pacientes y de la unidad de hospitalización, tal y como se ha observado en un reciente estudio multicéntrico en el que han participado 23 hospitales americanos (tabla 1).<sup>5,6,7</sup>

Unidad de hospitalización o enfermedad de base (n)	% de Infecciones
Medicina general (3640)	8.3
Hematología (1010)	33.8
TPH (377)	50.7
VIH (263)	4.9
UCI Neo (54)	1.9
TOS (886)	26
Neoplasia (863)	4.9
Cirugía (1906)	3.4
Total (6031)	12.3

Tabla 1. Porcentaje de infecciones fúngicas invasivas causadas por *Aspergillus* según la unidad de hospitalización o condiciones previas del paciente (adaptado de Pfaller & Diekema<sup>5</sup>). TOS: receptor de trasplante de órgano sólido; TPH: receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos; UCI neo: unidad de cuidados intensivos neonatales; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En relación con la frecuencia de aspergilosis invasiva en México, se realizó un estudio sobre la frecuencia de las infecciones fúngicas invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad, donde se revisaron los casos probados diagnosticados en un lapso de 21 años (1993-2013), identificando 43 casos de aspergilosis, en 10 pacientes se identificó *A. fumigatus* (23.2%), en 10 *A. favus* y en cuatro casos *A. niger* (9.3%). En 19 aislados solo fue posible determinar el género.<sup>8</sup>

En otro estudio retrospectivo de prevalencias realizado en un hospital de enfermedades infecciosas en México, donde se revisaron los casos de fungemia en un lapso de 10 años (2005-2014), se encontraron dos casos de fungemia por *Aspergillus*, siendo un caso de *A. fumigatus* y un caso de *A. flavus*.<sup>9</sup>

#### 4.3 Micología

*Aspergillus* es un hongo filamentoso saprofito y ubicuo, sus esporas provienen de varias fuentes como tierra, material orgánico en descomposición, plantas, flores, comida, polvo en las casas y materiales de construcción. La aerolización de altos niveles de esporas provocan brotes epidémicos de infección, y han sido reportados en condiciones geoclimáticas específicas como después de trabajos de construcción o mal funcionamiento en sistemas de filtración de aire.<sup>10</sup>

En 1729, el sacerdote Micheli, observó que el hongo se parecía a la forma de un aspergillum (aspersor de agua bendita), de ahí el nombre *Aspergillus*. La macromorfología del género presenta colonias de crecimiento rápido, desarrollan colores que van de blanco, amarillo, amarillo-café, café a negro o tonos del verde grisáceo o verde-azulado. La micromorfología presenta hifas especializadas, llamadas conidióforos. El conidióforo característico de *Aspergillus*, posee una célula pie de une el conidióforo con el micelio, un estipe que es una forma cilíndrica situada debajo de la vesícula y una vesícula que está cubierta parcialmente o en su totalidad por una empalizada de fiálides (uniseriada, biseriada o mixta). En muchas especies, entre la vesícula y las fiálides se encuentran otras células denominadas métulas.

Las especies del género *Aspergillus* pueden reproducirse asexual y sexualmente, en embargo, de las 339 especies aceptadas de *Aspergillus*, aproximadamente el 64% de éstas, no se conoce su reproducción sexual, aunque a través de una serie de criterios o <<pruebas de entrecruzamiento>>, proporcionan evidencia de que varias de estas especies asexuales podrían tener un potencial para la reproducción sexual, sin embargo, probablemente algunas han perdido la habilidad para realizar la meiosis.

El género *Aspergillus* se divide en subgéneros, secciones y especies. Los estudios taxonómicos más recientes se han agrupado a nivel de sección, esto ha dado como resultado una clasificación bien establecida en el género *Aspergillus*, en este aspecto, Samson et al.<sup>11</sup> publicó que el género *Aspergillus*, consta de 5 subgéneros, 23 secciones y 339 especies reconocidas. La sección *Fumigati* es la más significativa desde el punto de

vista clínico, y comprende *A. fumigatus*, *A. lentulus* y *A. udagawae*, entre otras. Las especies más relevantes fuera de la sección *Fumigati* son *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. terreus* y *A. niger*. *A. fumigatus* es la especie que más frecuentemente causa enfermedad en humanos en América y Europa, mientras que en algunos países asiáticos es *A. flavus*, principalmente en las infecciones rino-orbita-cerebrales.

Bajo condiciones apropiadas de temperatura y humedad, las especies de *Aspergillus* crecen en hifas, y eventualmente producen conidios, la forma que puede diseminarse por vía aérea con potencial infeccioso. Por esta razón la contaminación con este hongo ocurre principalmente por la vía aérea, siendo los pulmones el primer sitio de AI.

#### 4.4 Patogenia

Aunque todos los pacientes están expuestos a las esporas, solo los que tienen un inmunocompromiso severo desarrollan AI. *Aspergillus* no es un componente normal del microbioma pulmonar, por lo que debe ser eliminado de forma fisiológica por la respuesta inmune.

La primera línea de defensa está dada por la inmunidad innata, los neutrófilos tienen un rol crucial en la defensa contra el hongo a través de varios procesos que incluyen la fagocitosis, la producción de especies reactivas de oxígeno y las descritas recientemente trampas extracelulares de los neutrófilos.

Estos mecanismos de primera línea desencadenan la inmunidad adaptativa, resultando en una respuesta de las células T cooperadoras TH1, asociada con un aumento en la producción de interferón, IL-2, IL-12 y estimulación de las células efectoras. Por otro lado, la tolerancia es mediada por TH2 a través de IL-4 e IL-10. La respuesta inmune normal resultara en la eliminación de los conidios antes de que se desarrollen y sin provocar una reacción inflamatoria excesiva.<sup>10</sup>

El grado de falla en la respuesta inmune normal explica la amplia presentación de formas clínicas de colonización e infección en *Aspergillus*. La hiperreactividad inmune se puede encontrar en asma o fibrosis quística, resultando en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

Las formas crónicas de aspergilosis pulmonar que incluyen el aspergiloma y la aspergilosis pulmonar crónica (CPA), se caracterizan por la ausencia de angiainvasión y las hifas están

confinadas a una cavidad pulmonar preexistente. Por lo tanto, se asocian con una enfermedad pulmonar estructural preexistente y solo una alteración inmunológica menor, observándose en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o sarcoidosis. Cuando se agrega un cierto grado de inmunosupresión, como el tratamiento con corticoesteroides en EPOC, las hifas pueden aparecer en el tejido resultando en una forma invasiva de CPA, o como una aspergilosis pulmonar invasiva sin angioinvasión.

La aspergilosis necrotizante crónica o la aspergilosis invasiva subaguda son un paso posterior en la historia natural de la enfermedad. La aspergilosis invasiva es el punto final en este continuum, asociada a inmunosupresión mejor descrita en pacientes neutropénicos, que se caracteriza por la presencia de hifas en el tejido e imágenes de angioinvasión, necrosis e infartos hemorrágicos.<sup>10</sup>

#### 4.5 Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la AI no son específicos y se recomienda ajustar el índice de sospecha de acuerdo con el nivel de riesgo de cada paciente con la finalidad de realizar un abordaje oportuno. La presencia de fiebre refractaria o recrudescente a pesar de los antibióticos es generalmente la primera y muchas veces el único síntoma de la AI. También debe considerarse que la fiebre puede perderse en algunos pacientes, como en aquellos que reciben corticoesteroides.

La manifestación más frecuente de la AI es la API. La API casi nunca se manifiesta antes de 10-12 días de una neutropenia intensa, que es el principal factor de riesgo para desarrollar la infección. Los síntomas de API son tos seca progresiva, disnea, dolor torácico pleurítico, fiebre a pesar del tratamiento con antibióticos de amplio espectro e infiltrados pulmonares. Otras características clínicas de la API son la hemoptisis, el derrame pleural y el neumotórax. En las pruebas de laboratorio pueden aparecer aumentos de la bilirrubina, de la lactato deshidrogenasa y de la proteína C reactiva, así como anomalías de la coagulación.

La infección por *Aspergillus* de los senos y las cavidades nasales se manifiesta en forma de rinosinusitis invasiva, que se suele asociar con API.<sup>12</sup> Las manifestaciones clínicas, inespecíficas de *Aspergillus*, son fiebre, tos, epistaxis, exudado nasal y cefaleas. Los signos clínicos tampoco son diagnósticos, aunque el hallazgo de una lesión ulcerativa nasal,

acompañada de una escara o de una zona insensible, puede ser una clave para establecer el diagnóstico de la infección micótica.<sup>13</sup>

La aspergilosis cerebral es el síndrome de AI asociado a la mayor mortalidad, que alcanza en la mayoría de las series tasas superiores al 90%.<sup>14,15</sup> Las lesiones en el sistema nervioso central son más comunes en pacientes con una inmunodeficiencia genética subyacente (ej. CARD9).<sup>16</sup>

#### 4.6 Características radiológicas

La radiografía de tórax es un procedimiento obsoleto cuando se dispone de la tomografía computarizada de tórax. Los medios de contraste generalmente no son necesarios para el diagnóstico, pero pueden ser de utilidad en evaluar el riesgo de hemoptisis si la lesión esta cercana a un vaso grande.

##### 4.6.1 Tomografía de tórax

La AI puede presentarse con dos patrones diferentes en la tomografía de tórax, dependiendo de su mecanismo de extensión: patrón angioinvasivo y patrón invasivo de la vía aérea, y ambos patrones pueden estar presentes en el mismo paciente.

Es la traducción radiológica de la penetración de las hifas a la pared de los vasos sanguíneos, que provoca trombos fúngicos causando necrosis y diseminación hematogena. Esta forma clásicamente se ha asociado con neutropenia severa y consiste en nódulos generalmente rodeados por una opacidad en vidrio esmerilado, traduciendo en hemorragia perilesional y formando el signo del halo.

El signo del halo se considera muy sugestivo de AI relacionada a neutropenia, pero no es específico y puede observarse en otras condiciones como infecciones fúngicas invasivas, infecciones bacterianas, cánceres primarios o metastásicos, granulomatosis con poliangeitis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, o lesión pulmonar focal. Además, el signo del halo clásicamente desaparece después de 5 a 10 días.

El patrón de invasión de la vía aérea generalmente se observa en pacientes no neutropénicos. Este patrón tomográfico refleja la diseminación endobronquial de la infección, con paredes bronquiales engrosadas con múltiples nódulos centrolobulillares, resultando en el patrón típico de árbol en gemación. Este patrón también se observa en

otras infecciones pulmonares como micobacterias y virus, y se asocia con un peor curso funcional con requerimiento de ventilación mecánica.

#### 4.7 Broncoscopia

Se debe realizar una broncoscopia siempre que el paciente se encuentra en una condición adecuada (sin hipoxia severa o sangrado), para ayudar a establecer el diagnóstico a través del lavado broncoalveolar. El líquido del lavado broncoalveolar (BAL) debe ser enviado para citología, tinción de Gram y de hongos, cultivo de bacterias y hongos, de micobacterias de ser relevante. Los biomarcadores y PCR deben solicitarse de estar disponibles: galactomanano, beta-D-glucano, PCR para *Aspergillus* y Mucorales, *Pneumocystis jirovecii* o PCR de *Toxoplasma* y PCR viral.

#### 4.8 Biomarcadores y reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

El galactomanano es un componente polisacárido de la pared celular del *Aspergillus*. La detección de galactomanano está validada en suero, BAL y LCR, con una mayor sensibilidad que el cultivo, pero no validado en esputo y biopsias de tejido. El punto de corte para positividad en suero es controversial: un valor único  $>0.5$  es recomendado por el fabricante, mientras que expertos sugieren un punto de corte  $>0.7$  para una prueba única o  $>0.5$  para dos pruebas consecutivas. En LBA tampoco hay consenso entre  $>0.5$  y  $>1$ , aunque un metaanálisis reciente que incluyó 19 artículos concluyó a favor del punto de corte  $>0.5$  con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 79%.<sup>17</sup>

La sensibilidad del galactomanano sérico es mayor en pacientes neutropénicos que en los no neutropénicos. Aunque es muy específico, puede haber reactividad cruzada con otros hongos filamentosos y dimórficos como son *Fusarium sp.*, *Alternaria sp.*, *Acremonium sp.*, *Penicillium sp.*, *Paecilomyces sp.*, *Wangiella dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis*.

El beta-D-glucano es un componente de la pared celular de la mayoría de los hongos, excepto Mucorales y *Cryptococcus*, por lo que su utilidad se ve limitada por su falta de especificidad.

#### 4.9 Estudios microbiológicos

Las muestras de expectoración y los aspirados traqueales pueden llevar a confusión entre infección y colonización si no se interpretan adecuadamente. Los hemocultivos positivos son excepcionalmente raros a pesar de la capacidad angioinvasiva de las especies de *Aspergillus*.

El examen microscópico debe realizarse en todas las muestras respiratorias (expectoración, aspirado traqueal y BAL) a pesar de su bajo rendimiento. Su rentabilidad se puede aumentar con el uso de blanco de calcofluor. *Aspergillus* se identifica como hifas septadas con ramificaciones en ángulo agudo.

El cultivo generalmente se realiza en Sabouraud-dextrosa, infusión cerebro-corazón y agar papa-dextrosa. Los cultivos se deben incubar a 30°C por 21 días en un medio húmedo. La identificación por espectrometría de masas (MALDI-TOF) o secuenciación genómica puede utilizarse en cultivos positivos si la microscopia no permite la identificación de especies. Además, un cultivo positivo permite verificar la sensibilidad de la cepa a los antifúngicos.

#### 4.10 Tomografía por emisión de positrones (PET-CT)

La tomografía por emisión de positrones ayuda en la evaluación de la extensión de la enfermedad y puede ser un criterio para discontinuar el tratamiento, ya que permite diferenciar lesiones activas de secuelas.

#### 4.11 Diagnóstico

Debido a la gran heterogeneidad en las características de la aspergilosis invasiva reportadas en la literatura internacional, en 2002 la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer / Grupo de Estudio de Micosis (EORTC-MSG), publicaron criterios con la determinación de tres niveles de certeza diagnóstica. Por las mejoras en las pruebas diagnósticas y la creciente variabilidad en los hallazgos radiológicos, se han publicado actualizaciones en 2008 y 2020.

La aspergilosis invasiva se considera probada en los casos donde se cuenta con estudios micológicos o histopatológicos positivos obtenidos de una muestra estéril obtenida con un método estéril, como aspiraciones con aguja y biopsias. Los estudios micológicos positivos incluyen cultivo positivo, PCR o secuenciación del ADN.

Los otros niveles de diagnóstico requieren un examen más profundo de la situación del paciente. Los criterios del huésped incluyen la presencia de un factor de riesgo conocido como: neutropenia reciente (neutrófilos  $<0.5$  G/L por más de 10 días), neoplasia hematológica activa, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico, trasplante de órgano sólido, uso prolongado de corticoesteroides a una dosis mínima de 0.3 mg/kg/día de prednisona o equivalente por más de 3 semanas, enfermedad injerto contra huésped activa, supresores de células T y B, e inmunodeficiencia primaria severa.

Los criterios clínicos para la aspergilosis pulmonar se consideran infiltrados pulmonares densos, lesiones bien circunscritas con o sin signo del halo, signo del aire creciente, cavitación, o consolidaciones lobares o segmentarias con bordes definidos, mientras que los criterios clínicos para traqueobronquitis requieren de ulceración traqueobronquial, nódulo, pseudomembrana, placa o escara observados durante la broncoscopia. Los criterios micológicos son microscopia directa positiva o cultivo en esputo, BAL, cepillado bronquial o aspirado, galactomanano sérico  $\geq 1$  o en BAL  $\geq 1$ , o ambos sérico  $\geq 0.7$  y BAL  $\geq 0.8$ , dos PCR positivas en sangre o BAL o una PCR positiva en ambas suero y BAL.

El diagnóstico de aspergilosis invasiva se considera probable si se cumplen todos los criterios del huésped, los criterios clínicos y los criterios micológicos. Se considera posible solo si solo se cumplen los criterios del huésped y los criterios clínicos.

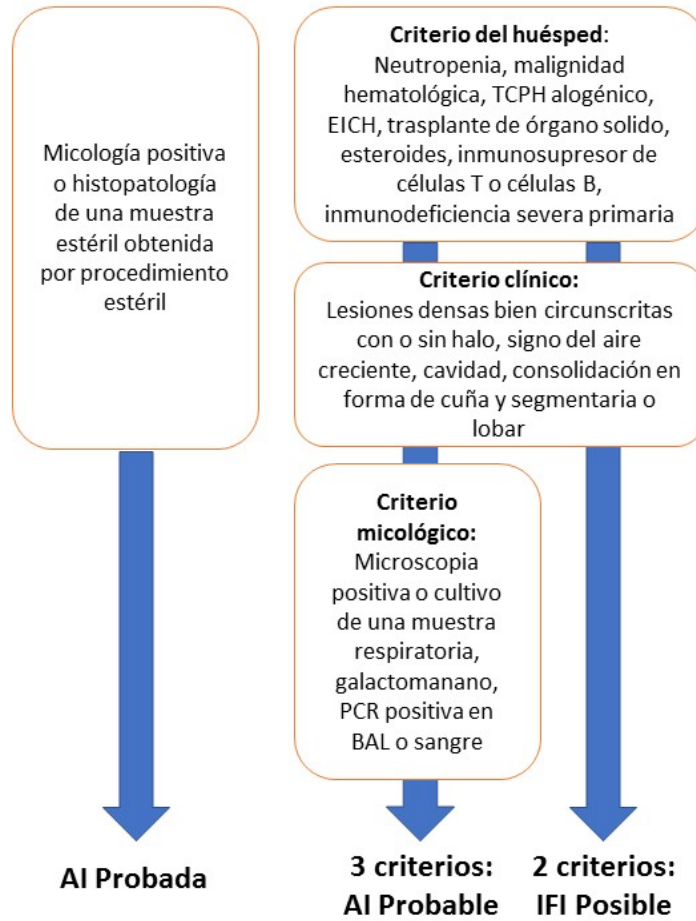


Figura 1. Criterios diagnósticos de aspergilosis pulmonar invasiva. AI: aspergilosis invasiva; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; EICH: enfermedad injerto contra huésped; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; BAL: lavado broncoalveolar; IFI: infección filamentosa invasiva.

#### 4.11.1 Diagnóstico de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 (CAPA)

La aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 sospechada se define como (i) presencia de factores de riesgo clínicos, y (ii) hallazgos tomográficos anormales. Debido a que esta categoría carece de evidencia micológica, necesita posteriormente clasificarse como posible o probable con estudios adicionales para considerar el tratamiento antifúngico.

Un CAPA posible se define como CAPA sospechada con un galactomanano positivo o manoproteína en BAL, lavado no broncoscópico o sérico, como evidencia micológica de infección por *Aspergillus*. Si no es posible realizar la tomografía en el paciente, la positividad del galactomanano o la manoproteína junto con la presencia de factores de riesgo clínicos pueden ser considerados como indicativos de CAPA posible. Debido a que representa una certeza intermedia de la enfermedad que incluye evidencia micológica, se puede considerar para el tratamiento antifúngico empírico.

Un CAPA probable representa una alta certeza de diagnóstico de CAPA. Su definición incluye (i) presencia de factores de riesgo clínicos, (ii) hallazgos tomográficos anormales, (iii) positividad de galactomanano o manoproteína en BAL, lavado no broncoscópico o suero, y (iv) microscopia directa o PCR detectando especies de *Aspergillus* en BAL, lavado no broncoscópico o sangre. El diagnóstico de CAPA probable es suficiente para iniciar tratamiento antifúngico dirigido.<sup>18</sup>

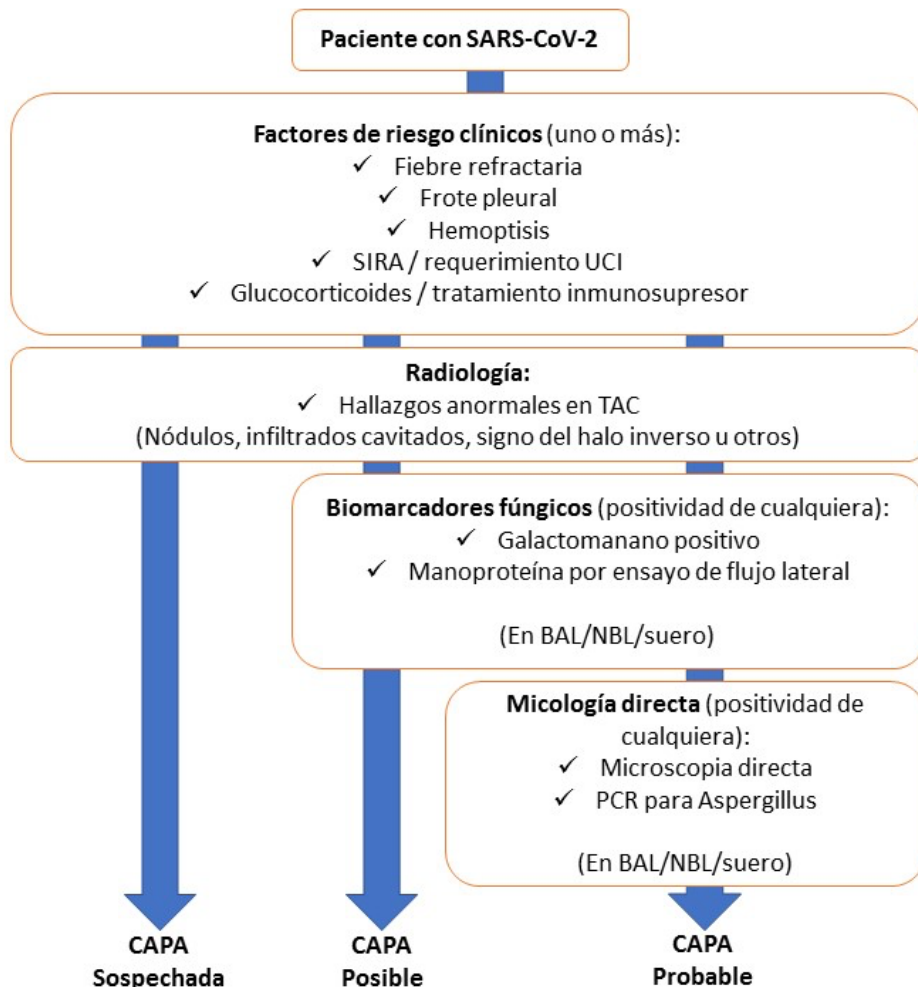


Figura 2. Criterios diagnósticos de aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19. SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo; CAPA: aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19; SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos; TAC: tomografía computarizada; BAL: lavado broncoalveolar; NBL: lavado no broncoscópico.

#### 4.12 Tratamiento

Incluso fuera de los criterios diagnósticos anteriormente descritos, los cuales estaban destinados con fines de investigación clínica, se debe de considerar el inicio del tratamiento antifúngico si el diagnóstico de AI parece consistente con los hallazgos clínicos, radiológicos y si están disponibles, micológicos.

Se han publicado guías para el tratamiento por varias sociedades profesionales, recomendando voriconazol o isavuconazol como la primera línea de tratamiento. Un ensayo clínico publicado en 2021 apoya el uso de posaconazol como tratamiento de primera línea.<sup>19</sup>

El voriconazol que sufre metabolismo hepático por enzimas del citocromo P-450 (CYP), interactúa con varios medicamentos que comparte esas vías metabólicas. Los efectos adversos durante el tratamiento con voriconazol incluyen fotopsias, alteraciones del sistema nervioso central (asociados con niveles séricos >5.5 mcg/ml), fotosensibilidad, periostitis, prolongación del intervalo QT y cambios en cabello y uñas.<sup>20</sup>

El isavuconazol es una opción terapéutica primaria alternativa para la aspergilosis invasiva. Este agente se evaluó en un ensayo clínico fase 3, doble ciego, de no inferioridad, publicado en 2016. La mortalidad por todas las causas al día 42 fue similar para isavuconazol y voriconazol (19% vs 20% respectivamente), aunque los eventos adversos relacionados con el fármaco fueron menos frecuentes en el grupo de isavuconazol (42% vs 60%; P<0.001).<sup>21</sup>

El tratamiento combinado con voriconazol y una equinocandina puede proporcionar un beneficio sobre la monoterapia en algunos grupos de pacientes.<sup>22</sup>

Además, se ha observado un fenómeno importante relacionado con el incremento de la resistencia de *Aspergillus* a los azoles, sobre todo en zonas del Reino Unido y de Holanda. Un estudio holandés, que incluyó casi 2000 cepas aisladas de *A. fumigatus* durante un periodo de 14 años, mostró que 30 de 32 aislamientos que exhibían un aumento de la resistencia a todos los azoles evaluados, poseían el mismo mecanismo de resistencia dominante.<sup>23</sup> Todos mostraban un cambio de aminoácido único en el gen *cyp51A* (el cual codifica la enzima diana del citocromo P450, la esterol-14- $\alpha$ -demetilasa) y una alteración en la región del promotor de este gen.

#### 4.13 Pronóstico

Las mejoras en los procedimientos diagnósticos microbiológicos, como la determinación del galactomanano o del beta-D-glucano y las modernas técnicas moleculares basadas en la detección de ácidos nucleicos, junto con las nuevas técnicas de imagen como la tomografía computarizada de alta resolución (TC-AR) y la angio-TC, además de la disponibilidad de nuevos agentes antifúngicos más potentes, eficaces y mejor tolerados, han mejorado en

conjunto el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con EFI por hongos filamentosos.<sup>24</sup>

Hoy en día, la evolución final de la AI y de las EFI por mohos depende de diferentes factores concurrentes como la enfermedad subyacente, los procedimientos a los que es sometido el paciente, el estado neto de inmunosupresión, la localización geográfica, virulencia y sensibilidad antifúngica del propio patógeno, así como la estrategia terapéutica seleccionada y del agente antifúngico elegido en el marco de una terapia integral.

La AI se ha asociado durante décadas a una alta tasa de mortalidad; sin embargo, existen evidencias de que las tasas de supervivencia se han mejorado en los últimos años, al menos en la población de pacientes oncohematológicos y en los sometidos a TPH, tal vez influidas por los regímenes de acondicionamiento menos mieloablativos, el uso de fuentes de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, los medios de diagnóstico más precoces y el empleo de regímenes de profilaxis y de tratamiento antifúngico más eficaces y mejor tolerados.<sup>25</sup>

Aun así, las tasas de mortalidad de la AI son altas, oscilando entre un 35% en enfermos con leucemia mieloide aguda hasta un 95% en determinados pacientes sin neutropenia.<sup>26,27</sup> Se han aportado datos muy interesantes en los últimos años en relación a la epidemiología de la AI en pacientes con EPOC, entre ellos, se describen tasas de mortalidad cercanas al 100%.<sup>28</sup>

La mortalidad de la AI varía en relación con la forma de presentación y localización anatómica. En el trabajo de Lin et al.<sup>29</sup> la tasa de mortalidad media global fue del 57%, y la mayor mortalidad correspondió a las formas localizadas en sistema nervioso central (88%), seguidas de las formas diseminadas multifocales (67%) y de las aspergilosis pulmonares invasivas (60%). En relación al pronóstico y supervivencia entre los distintos grupos de población de enfermos, la mortalidad más alta fue en los pacientes con TPH (86,7%), seguida de los pacientes infectados por el VIH o con sida (85,7%), con trasplante hepático (67,6%), trasplante renal (62,5%), oncohematológicos con leucemias o linfomas (49%) y, por último, los trasplantados de corazón/pulmón (43%). Probablemente estas tasas de mortalidad han cambiado en la actualidad, dependiendo de cada centro y área geográfica, así como de la complejidad de los pacientes y de la introducción de nuevos antifúngicos.<sup>30</sup>

## 5. Justificación

La aspergilosis invasiva es una causa importante de morbimortalidad en los pacientes inmunodeprimidos. La población inmunosuprimida en México ha venido en aumento como en otras regiones del mundo y con ello el número de casos de aspergilosis invasiva que son diagnosticados, sin embargo, son pocos los estudios donde se revisan los factores de riesgo, la presentación clínica y el desenlace de estos pacientes en la población mexicana, por lo que este trabajo busca contribuir en ampliar el conocimiento de la aspergilosis en México considerando los recursos disponibles para el diagnóstico y el tratamiento.

## 6. Planteamiento del problema

En nuestra unidad contamos con recursos limitados para realizar estudios serológicos y de biología molecular, los cuales a su vez tienen un tiempo de reporte de resultados rezagado por lo que nos parece importante identificar cuáles son los factores asociados y presentación clínica más frecuente de aspergilosis invasiva en nuestra unidad. Con lo anterior establecer el diagnóstico oportuno, y así ofrecer el tratamiento inmediato, que mejore el pronóstico de la enfermedad y con ello disminuya la morbimortalidad asociada a esta enfermedad.

### 6.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo y características clínicas de los pacientes con aspergilosis invasiva diagnosticados en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI?

## 7. Objetivo

### 7.1 Objetivo general

Describir los factores de riesgo y características clínicas de los pacientes con aspergilosis invasiva diagnosticados en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

### 7.2 Objetivos específicos

Evaluar los desenlaces asociados con mayor frecuencia en los cuadros de Aspergilosis invasiva y la tasa de mortalidad.

Determinar cuáles fueron los métodos diagnósticos empleados en los cuadros de Aspergilosis invasiva.

Describir las especies identificadas con mayor frecuencia.

## 8. Material y métodos

### 8.1 Lugar donde se desarrollará el estudio

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### 8.2 Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, analítico y retrospectivo.

### 8.3 Universo de trabajo

Expedientes de pacientes con diagnóstico de aspergilosis invasiva en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI del 01 de enero del 2020 al 31 de diciembre del 2023.

## 8.4 Criterios de selección

### 8.4.1 Criterios de inclusión

-Expedientes de pacientes mayores de 18 años.

-Diagnóstico de Aspergilosis invasiva probada:

- Contar con estudios micológicos o histopatológicos positivos obtenidos de una muestra estéril, obtenida con un método estéril, como aspiraciones con aguja y biopsias. Los estudios micológicos positivos incluyen cultivo positivo, PCR o secuenciación del ADN.

-Diagnóstico de Aspergilosis invasiva probable:

- Cumplir con los tres criterios siguientes:
  1. **Criterio del huésped:** presencia de un factor de riesgo conocido para Aspergilosis (neutropenia  $<500$  por más de 10 días, neoplasia hematológica activa, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico, enfermedad injerto contra huésped, trasplante de órgano sólido, uso de esteroide a una dosis mayor de 0.3 mg/kg/día de prednisona o equivalente por más de tres semanas, tratamiento inmunosupresor de células T o B, inmunodeficiencia severa primaria).
  2. **Criterio clínico:** observar en tomografía de tórax infiltrados pulmonares densos, lesiones bien circunscritas con o sin signo del halo, signo del aire creciente, cavitación, consolidaciones lobares o segmentarias con bordes definidos, o presencia de ulceración traqueobronquial, nódulo, pseudomembrana, placa o escara observados por broncoscopia.
  3. **Criterio micológico:** microscopia directa positiva o cultivo positivo en esputo, BAL, cepillado bronquial o aspirado, galactomanano sérico  $\geq 1$  o en BAL  $\geq 1$ , o ambos sérico  $\geq 0.7$  y BAL  $\geq 0.8$ , dos PCR positivas en sangre o BAL o una PCR positiva en ambas suero y BAL.

-Diagnóstico de aspergilosis invasiva posible:

- Cumplir con los dos criterios siguientes:
  1. **Criterio del huésped:** presencia de un factor de riesgo conocido para Aspergilosis (neutropenia  $<500$  por más de 10 días, neoplasia hematológica activa, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico, enfermedad injerto contra huésped, trasplante de órgano sólido, uso de esteroide a una dosis mayor de 0.3 mg/kg/día de prednisona o equivalente por más de tres semanas, tratamiento inmunosupresor de células T o B, inmunodeficiencia severa primaria).

**Criterio clínico:** observar en tomografía de tórax infiltrados pulmonares densos, lesiones bien circunscritas con o sin signo del halo, signo del aire creciente, cavitación, consolidaciones lobares o segmentarias con bordes definidos, o presencia de ulceración traqueobronquial, nódulo, pseudomembrana, placa o escara observados por broncoscopia.

#### 8.4.2 Criterios de exclusión

-Expedientes de pacientes con registros incompletos para la captura de la información.

#### 8.5 Cálculo para el tamaño de la muestra

Muestra calculada con base en la fórmula de Freeman (Eventos de interés por variable), considerando una prevalencia de expuestos del 50.7%:

$$n = \frac{10 \times (N + 1)}{\text{Prevalencia expuestos}}$$

Donde:

n = muestra

N = número de variables = 8

Prevalencia expuestos = 0.507

Se despejo la formula con el siguiente resultado:

$$n = \frac{10 \times (8 + 1)}{0.507} = \frac{90}{0.507} = 177.5$$

#### 8.6 Técnica de recolección de la muestra:

La selección de los expedientes de pacientes se realizará de forma:

- **Aleatoria simple.**

## 8.7 Definición de variables

Nombre de la variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
<b>Variable independiente</b>					
<b>Aspergilosis invasiva</b>	Infección micótica causada por hongos filamentosos del género <i>Aspergillus</i> .	Pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos del EORTC-MSG 2020 para aspergilosis invasiva probada, probable y posible.	Cualitativa.	Nominal.	-Aspergilosis invasiva probada. -Aspergilosis invasiva probable. Aspergilosis invasiva posible.
<b>Variables dependientes</b>					
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa.	Discreta.	Años.
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Masculino. Femenino.	Cualitativa.	Nominal.	Masculino. Femenino.
<b>Comorbilidades</b>	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Condiciones asociadas a inmunosupresión que aumentan el riesgo de padecer aspergilosis invasiva.	Cualitativa.	Nominal.	-Trasplante de células madre hematopoyéticas. -Trasplante de órgano sólido. -Neoplasia hematológica. -Inmunodeficiencia primaria o adquirida. -Tumores sólidos. -Paciente en estado crítico. -Neumonía viral. -Enfermedades autoinmunes e inflamatorias -Uso de esteroides -Tuberculosis en últimos 5 años

					-Uso de tratamiento biológico en últimos 6 meses. -Uso de broncodilatadores esteroideos.
<b>Presentación clínica</b>	Signos y síntomas que presenta el paciente como manifestación de la enfermedad.	Síndromes clínicos que se asocian con la aspergilosis invasiva aguda.	Cualitativa	Nominal	-Aspergilosis pulmonar invasiva. -Traqueobronquitis. -Sinusitis. -Infección diseminada. -Aspergilosis cerebral. -Aspergilosis ósea. -Infección cutánea. -Oftálmica
<b>Mortalidad</b>	Personas que mueren en un lugar y en un periodo de tiempo determinados.	Pacientes que murieron en los primeros 30 días del diagnóstico de aspergilosis invasiva.	Cualitativa	Dicotómica	Falleció. Sobrevivió.
<b>Proteína C reactiva</b>	Proteína sérica de fase aguda, sustituto de la interleucina proinflamatoria IL-6.	Nivel sérico de PCR expresado en mg/L.	Cuantitativa	Continua	PCR sérica en mg/L.
<b>Galactomanano</b>	Polisacárido que es el mayor constituyente de la pared celular de <i>Aspergillus</i> .	Nivel de galactomanano sérico o en líquido de lavado broncoalveolar.	Cuantitativa	Continua	Galactomanano sérico o en líquido de BAL.
<b>Linfocitos</b>	Célula inmunitaria presente en la sangre y el tejido linfático, elaboran anticuerpos y ayudan a controlar las respuestas inmunitarias.	Cuenta de linfocitos en muestra de sangre periférica.	Cuantitativa	Continua	Número de linfocitos por microlitro.

### 8.8 Descripción general del estudio

El protocolo fue registrado para su revisión y aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud. Una vez aprobado el protocolo se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de aspergilosis del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, del periodo comprendido del 01 de enero del 2020 al 31 de diciembre del 2023, se seleccionaron aquellos que cumplieran con los criterios diagnósticos para aspergilosis invasiva probada, probable o posible del EORTC-MSG 2020 y los criterios de selección previamente definidos. Se llenó la cedula de recolección de datos obteniendo la información requerida del expediente clínico y los sistemas de laboratorio e imagen del hospital. Posteriormente se elaboró una base de datos electrónica con las variables de interés.

### 8.9 Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo univariado para variables numéricas con distribución normal para obtener medias y desviación estándar. Las variables nominales u ordinales se expresan en porcentajes. Se midieron los OR y RR, de las variables descritas para describir la magnitud de la relación entre estas y el desenlace. Se realizó un modelo de regresión logística con las variables recolectadas para predecir mortalidad en los pacientes evaluados. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$  y se calcularon intervalos de confianza de 95%. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 28.0 para Windows.

## 9. Aspectos éticos

### 9.1 Valor científico

El presente estudio ampliara el conocimiento sobre la forma de presentación y el desenlace de la aspergilosis invasiva en la población mexicana, para identificar los casos de forma oportuna, instaurar un tratamiento inmediato y disminuir las complicaciones y la mortalidad asociadas a esta infección.

### 9.2 Pertinencia científica

El presente estudio se apega al **Código de Núremberg** que establece los principios para la experimentación con seres humanos. Respeto el consentimiento voluntario del sujeto humano para participar en el estudio, porque a pesar de que no se obtuvo un consentimiento informado de cada paciente debido a que se trabajó con expedientes de pacientes y en su lugar se solicitó una carta de dispensa al Comité Local de Ética en Investigación, si en algún momento del estudio alguno de los titulares del expediente clínico solicitaba que su información no sea incluida en el estudio se respetó su decisión. Esta investigación tiene como finalidad el generar un nuevo conocimiento útil para el bien de la sociedad y en ningún momento se generará algún sufrimiento físico, mental y daño porque se trabajará con los expedientes de los pacientes. Los investigadores tienen experiencia en la elaboración de protocolos de investigación con lo que se hicieron las preparaciones cuidadosas y se establecieron las condiciones adecuadas para proteger al sujeto contra cualquier remota posibilidad de daño que dada la naturaleza de esta investigación pudiera ser la publicación de información sensible y confidencial de los participantes, por lo que se hace especial énfasis en que no se publicara ningún dato que pueda permitir la identificación de alguno de los expedientes de pacientes.

Esta investigación también se apega a la **Declaración de Helsinki** hasta su última revisión en 2013, motivo por el cual el diseño y realización del presente protocolo se presenta a la consideración, comentario y guía del Comité Local de Ética en Investigación. Se respeta el derecho de las personas a salvaguardar su integridad por lo que se adoptan todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de los participantes y evitar algún impacto sobre su integridad física, mental y su personalidad. Los resultados de la investigación se publicarán preservando la exactitud de los mismos sin realizar modificaciones por conveniencia ya que los autores declaran no tener conflictos de interés. Todos los titulares de los expedientes clínicos son libres de no participar en el estudio si así

lo manifiestan, no se otorgó consentimiento informado por el tipo de estudio sin embargo se solicitó una carta de dispensa al Comité Local de Ética en Investigación.

Los investigadores también se apegan a los cinco principios del **Informe de Belmont**, el cual define los principios éticos fundamentales y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación, definiendo cada uno a continuación conforme a este protocolo:

1. **Respeto** a las personas: testifica dos convicciones éticas, que toda persona debe ser tratada como agente autónomo y que todas las personas con autonomía disminuida deban ser protegidas, en este estudio se reconoce la autonomía otorgando a cada sujeto titular del expediente clínico la libertad de participar o no en el estudio, y protegiendo los datos de los expedientes de aquellos sujetos más vulnerables.
2. **Beneficencia y No maleficencia**: en este estudio no se causa daño físico, orgánico, metabólico o inmunológico ya que se trabajará con expedientes de pacientes.
3. **Justicia**: este trabajo comprende equidad e igualdad hacia todos los expedientes mediante una selección sin distinción por edad, sexo, nivel socioeconómico o procedencia.

De acuerdo con el **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, que en su artículo 17 establece la clasificación del riesgo en las investigaciones, el riesgo del presente estudio se considera como investigación **SIN RIESGO** debido a que únicamente se realizó la revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los pacientes sin realizar ningún tipo de intervención.

Con base en lo dispuesto por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, con fecha de última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación el 02 de abril del 2014, a continuación, se detalla la descripción de como este estudio cumple con cada uno de los artículos:

ARTÍCULO 13: reconociendo que en este estudio el ser humano es el sujeto de estudio, prevalece el respeto a su dignidad y la protección de sus derechos, al no publicar información sensible y confidencial de los expedientes clínicos que pudiera permitir la identificación de alguno de los sujetos.

ARTÍCULO 14: en este estudio prevalece la probabilidad de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles ya que es mayor el beneficio que se obtendrá al aumentar el conocimiento sobre la forma de presentación y desenlace de la aspergilosis invasiva en la población mexicana, contra el posible daño que pudiera generarse con el manejo de la información de alguno de los expedientes a estudiar. El estudio fue realizado por profesionales de la salud, bajo la responsabilidad del Instituto Mexicano del Seguro Social que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, previo dictamen favorable por los comités locales de ética e investigación.

ARTÍCULO 15: Los expedientes de pacientes se seleccionarán garantizando equidad y justicia en su selección.

ARTÍCULO 16: Se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.

ARTÍCULO 17: esta investigación se considera como **investigación sin riesgo** ya que se trata de una investigación documental retrospectiva que consiste en la revisión de expedientes de pacientes.

Todos los procedimientos están apegados a la norma oficial mexicana **NOM-012-SSA3-2012** que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos de la siguiente manera:

Apartado 6: Este estudio se llevará a cabo previo dictamen favorable del Comité Local de Investigación en Salud y el Comité Local de Ética en Investigación. Por el tipo de estudio se solicitará una carta de dispensa del consentimiento informado al Comité Local de Ética en Investigación.

Apartado 8: Esta investigación se realizará en el Instituto Mexicano del Seguro Social, que es una institución que cuenta con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente ante la presencia de cualquier efecto adverso del protocolo de investigación.

Apartado 10: En esta investigación no se contará con carta de consentimiento informado, en su lugar se solicitará una carta de dispensa al Comité Local de Ética en Investigación.

Apartado 11: El titular del expediente clínico sujeto de estudio puede solicitar en cualquier momento dejar de participar en la investigación negándose a que su información sea analizada e incluida en el estudio.

Apartado 12: En todo momento se protegerá la identidad y los datos personales de los expedientes clínicos sujetos de investigación, tanto en el desarrollo de la investigación como en las fases de publicación o divulgación de los resultados.

En este estudio se asegurará la confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos de los pacientes en estudio de conformidad en lo dispuesto por la **Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares** publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación. Los datos generados en esta investigación serán utilizados únicamente con fines científicos y guardados con absoluta confidencialidad como a continuación se describe:

Artículo 7: Los datos personales se recabarán de manera lícita al solicitar por escrito al director de la unidad mediante una carta de no inconveniencia el poder tener acceso a los expedientes y registros de los pacientes en la unidad hospitalaria.

Artículo 9: La base de datos que se creará no contará con datos personales sensibles, no incluirá nombre, iniciales del nombre o número de seguridad social que permitan la identificación del sujeto.

Artículo 11: Los investigadores procurarán que los datos personales contenidos en la base de datos sean pertinentes, correctos y actualizados para el fin que fueron recabados. Una vez terminada la investigación cuando los datos hayan dejado de ser necesarios, se eliminará la base de datos.

Artículo 12: El uso que se dará a los datos personales contenidos en la base de datos será única y exclusivamente con fines de esta investigación, no utilizándolos para un fin distinto.

### 9.3 Proporcionalidad en los riesgos y beneficios

En el presente estudio los beneficios son mayores a los riesgos al ampliar el conocimiento sobre la presentación clínica de la aspergilosis invasiva en la población mexicana, para identificar los posibles casos de forma oportuna, permitiendo instaurar el tratamiento temprano y mejorar el pronóstico de los pacientes con esta infección. Los riesgos son mínimos que pudieran presentarse por la divulgación de los datos sin embargo la información de los participantes fue manejada con absoluta confidencialidad y no se publicarán datos que permitan la identificación de estos.

### 9.4 Evaluación independiente

Los autores de este protocolo no presentan conflicto de intereses alguno.

### 9.5 Respeto a los participantes

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron manejados con absoluta confidencialidad, solo los investigadores tuvieron acceso a los datos individuales de cada paciente y no se divulgará ningún dato que permita la identificación de los sujetos, si alguno de los participantes solicita que su información no se incluya en el presente estudio esto se realizará respetando la autonomía de cada persona.

### 9.6 Consentimiento informado

Debido al carácter retrospectivo del presente estudio en el que únicamente se realizó la revisión de expedientes clínicos de los pacientes sin realizar ningún tipo de intervención no se otorgó una carta de consentimiento informado a cada participante, en su lugar se solicitó una **carta de dispensa al comité de ética** por tratarse de una investigación **SIN RIESGO** de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo 17.

### 9.7 Información

Los resultados del presente estudio son publicados en una tesis, además se buscará que los resultados sean publicados en una revista médica de impacto nacional y/o internacional.

### 9.8 Conflictos de interés

Los autores no reportan conflictos de interés.

## 10. Recursos, financiamiento y factibilidad

### 10.1 Recursos humanos

<b>Nombre</b>	<b>Capacitación</b>	<b>Participación específica</b>
Alma Mariana Jaimes Vélez.	Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología.	Revisión del protocolo y tesis, asesoría en el análisis y publicación de resultados.
Roberto Canales Romero.	Médico Especialista en Medicina Interna y Residente de Infectología.	Elaboración del protocolo y tesis, selección y registro de los participantes, análisis de resultados y publicación de resultados.

### 10.2 Recursos físicos

Los recursos materiales que se utilizarán serán:

- Los expedientes clínicos de los pacientes.
- Computadoras del servicio de Infectología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con acceso al sistema de laboratorio e imagen.
- Computadora personal.

### 10.3 Financiamiento

El estudio no requerirá de financiamiento.

### 10.4 Factibilidad

El Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI es un hospital de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social, que cuenta con tomógrafo, broncoscopio, determinación de galactomanano sérico y en líquido de lavado broncoalveolar, laboratorio de micología y servicio de patología, que permiten realizar el protocolo para el diagnóstico de aspergilosis invasiva, así como contar con antifúngicos para su tratamiento, siendo además un centro de referencia para trasplante de células madre hematopoyéticas, trasplante de órgano sólido, tratamiento de neoplasias hematológicas, inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunes.

## 11. Cronograma de actividades

Título:

Semestre	1er Semestre						2do Semestre						1er Sem.	
Año	2023						2023						2024	
Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2
Actividad														
Elaboración del protocolo	R	R	R	R	R	R								
Registro del proyecto ante el CEI						R	R							
Recolección de pacientes							R	R	R	R	R	R	R	
Elaboración de base de datos							R	R	R	R	R	R	R	
Captura de información							R	R	R	R	R	R	R	
Análisis estadístico													R	R
Presentación de resultados														R

P: Programado; R: Realizado.

Elaboró: Roberto Canales Romero, médico residente de infectología.

## 12. Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron 44 casos con el diagnóstico de aspergilosis invasiva. La media de edad fue de 47 ( $\pm 17.5$ ) años y el sexo masculino fue el más frecuente con 31 (70.5%) casos. La neoplasia hematológica fue la comorbilidad más común, estuvo presente en 31.8% de los pacientes. En segundo lugar, las comorbilidades más frecuentes fueron la neutropenia severa y el estado crítico, presentes en 22.7% de los pacientes cada uno. Del total de pacientes, 8 (18.2%) usaban esteroides y 5 (11.4%) tuvieron una neumonía viral. En relación a los trasplantes el más frecuente fue el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas presente en 4 (9.1%) casos, en comparación con el trasplante de órgano sólido presente en 3 (6.8%) casos. La tuberculosis pulmonar fue la comorbilidad menos frecuente al registrarse en solo 1 (2.3%) caso (Tabla 2).

Variable	N (%)
Sexo	
• Masculino	31 (70.5)
Edad (media)	47 ( $\pm 17.5$ )
Comorbilidades:	
• EPOC	• 4 (9.1)
• TCPH alogénico	• 4 (9.1)
• TOS	• 3 (6.8)
• Neoplasia hematológica	• 14 (31.8)
• Neutropenia (<500 células/mm <sup>3</sup> )	• 10 (22.7)
• Inmunodeficiencia	• 2 (4.5)
• Estado crítico	• 10 (22.7)
• Neumonía viral	• 5 (11.4)
• Uso de esteroide	• 8 (18.2)
• EICH	• 2 (4.5)
• Tuberculosis	• 1 (2.3)

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. TPCH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. TOS: trasplante de órgano sólido. EICH: enfermedad injerto contra huésped.

En relación con la forma clínica de presentación, la aspergilosis pulmonar invasiva fue la más común en 35 (79.5%) pacientes. En segundo y tercer lugar se ubicaron la forma

diseminada y la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19, en 10 (22.7%) y 7 (15.9%) pacientes respectivamente. Las presentaciones más raras fueron la sinusal, cutánea y oftálmica (Tabla 3).

<b>Forma clínica de presentación</b>	<b>N (%)</b>
Sinusal	6 (13.6)
Pulmonar invasiva	35 (79.5)
Diseminada	10 (22.7)
Cutánea	2 (4.5)
Oftálmica	1 (2.3)
CAPA	7 (15.9)

*Tabla 3. Forma de presentación clínica de la aspergilosis. CAPA: aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19.*

Con respecto a los métodos diagnósticos de imagen, a 36 (81.8%) pacientes se les realizó radiografía de tórax, observando infiltrados pulmonares en 26 (59.1%) pacientes. La tomografía de tórax se realizó a 30 (68.2%) pacientes, siendo la presencia de consolidaciones y nódulos pulmonares las alteraciones más frecuentes en 10 (22.7%) pacientes en cada caso. Las cavitaciones se observaron en solo 6 (13.6%) pacientes y el signo del halo en 1 (2.3%) paciente. La tomografía fue normal en 3 casos que representa el 10% del total que se les realizó tomografía de tórax (Tabla 4).

En los estudios de laboratorio, la media de neutrófilos totales fue de 6,300 neutrófilos/microL y de linfocitos totales de 1,680 linfocitos/microL. También se observó una media de proteína C reactiva de 81.68 mg/dL y una media de lactato deshidrogenasa de 384.46 UI/L. La determinación de galactomanano sérico se realizó en 5 (11.3%) pacientes, de los cuales solo en 1 (2.3%) caso fue mayor de 0.5 (Tabla 4).

Métodos diagnósticos	N (%)
Radiografía de tórax con infiltrados	26 (59.1)
TAC de tórax <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal</li> <li>• Signo del halo</li> <li>• Cavitación</li> <li>• Consolidación</li> <li>• Nódulos</li> <li>• No se realizó</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 (6.8)</li> <li>• 1 (2.3)</li> <li>• 6 (13.6)</li> <li>• 10 (22.7)</li> <li>• 10 (22.7)</li> <li>• 14 (31.8)</li> </ul>
Neutrófilos totales, media (DE)	6.3 (5.72)
Linfocitos totales, media (DE)	1.68 (3.66)
Proteína C reactiva, media (DE)	81.68 (120.7)
DHL media, (DE)	384.46 (429.5)
Examen directo positivo	9 (20.5)
Cultivo positivo	13 (29.5)
Galactomanano sérico <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se realizo</li> <li>• 0.10 a 0.49</li> <li>• 0.5 a 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 39 (88.6)</li> <li>• 4 (9.1)</li> <li>• 1 (2.3)</li> </ul>
Especie aislada <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aspergillus spp.</i></li> <li>• <i>A. fumigatus</i></li> <li>• <i>A. niger</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 (20.5)</li> <li>• 3 (6.8)</li> <li>• 1 (2.3)</li> </ul>

Tabla 4. Métodos diagnósticos utilizados para el diagnóstico de aspergilosis. TAC: tomografía computarizada. DE: Desviación estándar. DHL: lactato deshidrogenasa.

De los estudios microbiológicos realizados, en 9 (20.5%) pacientes se observaron las hifas septadas con ramificaciones en ángulo agudo en el examen directo y se obtuvo el aislamiento en cultivo en 13 (29.5%) pacientes. Solo en 4 casos fue posible la identificación de la especie, siendo *A. fumigatus* la más frecuentemente encontrada en 3 (6.8%) casos, seguida de *A. niger* identificada en 1 (2.3%) caso (Tabla 4).

También se clasificaron los casos de acuerdo a los tres niveles de certeza diagnóstica establecidos por la EORTC-MSG, observando que 21 (47.7%) casos cumplieron los

criterios para aspergilosis probable, 5 (11.4%) casos para aspergilosis probada y 18 (40.9%) casos quedaron como aspergilosis posible (Tabla 5).

<b>Certeza diagnóstica</b>	<b>N (%)</b>
Aspergilosis probada	5 (11.4)
Aspergilosis probable	21 (47.7)
Aspergilosis posible	18 (40.9)

Tabla 5. Certeza diagnóstica de acuerdo a la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer / Grupo de Estudio de Micosis (EORTC-MSG).

El tratamiento se otorgó a 41 (93.1%) pacientes, la mayoría recibió voriconazol que represento el 52.2% de los casos, seguido de anfotericina B que se administró al 22.7% de los casos. En el caso de 8 (18.1%) pacientes primero fueron tratados con anfotericina B y posteriormente se cambió el tratamiento a voriconazol. Finalmente, en 14 (31.8%) casos ocurrió un desenlace fatal (Tabla 6).

	<b>N (%)</b>
<b>Fármaco</b>	
• Voriconazol	• 23 (52.2%)
• Anfotericina B	• 10 (22.7%)
• Combinado	• 8 (18.1%)
<b>Defunción</b>	14 (31.8%)
• Pulmonar invasiva	• 12 (27.2%)
• Sinusal	• 1 (2.2%)
• Diseminada	• 5 (11.3%)
• Cutánea	• 1 (2.2%)
• CAPA	• 3 (6.8%)

Tabla 6. Tratamiento y desenlace de los pacientes. CAPA: aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19.

Los predictores de mortalidad según el análisis de regresión logística fueron el sexo masculino con OR 1.07 (IC95% 0.26 – 4.86), la aspergilosis diseminada con OR 2.70 (IC95% 0.59 – 12.47), la aspergilosis pulmonar invasiva con OR 1.80 (IC95% 0.33 – 14.37),

el uso de esteroides con OR 1.35 (IC95% 0.23 – 6.95) y la neutropenia severa con OR 0.46 (IC95% 0.05 – 2.41), aunque ninguno de ellos tuvo significancia estadística (Tabla 7).

<b>Factor de riesgo</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>RR (IC95%)</b>	<b>X<sup>2</sup> (valor de p)</b>
Sexo masculino	1.07 (0.26 – 4.86)	1.54 (0.41 – 5.69)	0.009 (0.92)
Aspergilosis diseminada	2.70 (0.59 – 12.47)	1.89 (0.81 – 4.35)	1.97 (0.16)
Aspergilosis pulmonar invasiva	1.80 (0.33 – 14.37)	1.5 (0.41 – 5.69)	0.48 (0.48)
Uso de esteroide >3 mg/Kg/día	1.35 (0.23 – 6.95)	1.22 (0.44 – 3.40)	0.14 (0.70)
Neutropenia <500 células/mm <sup>3</sup>	0.46 (0.05 – 2.41)	0.56 (0.15 – 2.12)	0.83 (0.36)

Tabla 7. Factores de riesgo para mortalidad. OR: Razón de momios. RR: Razón de riesgo. X<sup>2</sup>: Chi cuadrada.

### 13. Discusión

En este estudio se observó que la mayoría de los casos de aspergilosis invasiva ocurrieron en hombres (70.5%), lo cual coincide con estudios previos que han mostrado una relación hombre/mujer de 1.6:1. Así mismo, la media de edad en pacientes con aspergilosis invasiva en otros estudios ha sido de 52 años, que es muy similar a la encontrada en nuestro estudio que fue de 47 años.<sup>27</sup>

Las neoplasias hematológicas son la enfermedad subyacente que más frecuentemente se encuentra en los pacientes con aspergilosis invasiva, en algunas series han reportado que se encuentra en el 57% de los casos, lo cual también se observó en este estudio epidemiológico de nuestra institución al ser la principal comorbilidad encontrada en el 31.8% de los pacientes. Este incremento en las infecciones fúngicas invasivas que se presenta en los pacientes con malignidades hematológicas se atribuye a la alteración en la defensa del huésped secundaria a las quimioterapias citotóxicas intensivas, trasplante de células madre hematopoyéticas, radioterapia ablativa, uso de corticoesteroides, ciclosporina y nuevos agentes inmunosupresores.

También se ha observado una alta frecuencia de aspergilosis invasiva en pacientes no neutropénicos que han sido hospitalizados por enfermedades subyacentes como EPOC, asma, artritis reumatoide, arteritis de células gigantes y vasculitis. En este estudio observamos que el 77.2% de los casos ocurrieron en pacientes no neutropénicos. Incluso las dosis bajas de esteroides (<15 mg de prednisona al día o su equivalente) son suficientes para el desarrollo de aspergilosis invasiva cuando el medicamento se administra de forma continua, en este estudio siendo un factor de riesgo en el 18.2% de los casos.

En los pacientes con una inmunosupresión moderada, la colonización por *Aspergillus* puede contribuir a la aparición de aspergilosis invasiva, particularmente en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Es de destacar que en este estudio 4 pacientes (9.1%) con enfermedad pulmonar obstructiva crónica desarrollaron aspergilosis pulmonar invasiva en ausencia de tratamiento con corticoesteroides.

La proporción de pacientes con aspergilosis invasiva probada más probable difiere en este estudio con los hallazgos de un estudio retrospectivo realizado por Meersseman et al., en el que se incluyeron pacientes sin malignidad diagnosticados con aspergilosis invasiva en una unidad de cuidados intensivos. Dicho estudio reportó que los pacientes con aspergilosis invasiva probada más probable representó el 75% de todos los pacientes diagnosticados con aspergilosis invasiva, en comparación con el 59% encontrada en nuestro estudio.<sup>31</sup> Una probable razón para esta discrepancia es el hecho de haber una mayor preocupación por la aspergilosis invasiva en la unidad de cuidados intensivos con el consiguiente abordaje diagnóstico más intensivo.

En el presente estudio a 30 (68.1%) de 44 pacientes se les realizó tomografía computarizada de tórax. Solo 1 paciente (3.3%) con neutropenia y malignidad hematológica presentó el signo del halo. Este número es inferior a la sensibilidad reportada del signo del halo del 24% en pacientes sin malignidad hematológica y del 82% en pacientes neutropénicos con malignidad hematológica. Otro estudio encontró el signo del halo presente en el 61% de pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva.<sup>32</sup>

El tipo y grado de inmunosupresión en los pacientes hematológicos generalmente es muy diferente de los pacientes con EPOC y esteroides, receptores de trasplante o pacientes con cirrosis hepática. En los pacientes en quienes aún hay neutrófilos presentes, el signo del halo es raro. La ausencia del signo del halo en esta población no tiene valor predictivo negativo. También se observaron cavitaciones en la tomografía de tórax de 6 pacientes

(13.6%), una cavitación puede dirigir la atención hacia una aspergilosis invasiva pero tiene muy baja especificidad.<sup>33</sup>

Maertens et al. realizaron un estudio prospectivo en pacientes con neutropenia prolongada y trasplante de células madre hematopoyéticas donde determinaron una sensibilidad y especificidad del galactomanano sérico del 89.7% y el 98.1% respectivamente, para el diagnóstico de aspergilosis invasiva. En el presente estudio, el galactomanano fue realizado solo en el 11.3% de los pacientes, siendo positivo en el 20% de los estudios realizados.

Con respecto a las especies de *Aspergillus*, en un estudio epidemiológico previo de 21 años realizado en este hospital, las dos especies más frecuentes fueron *A. fumigatus* y *A. flavus* identificadas en el 23.2% de los aislados cada una, seguida de *A. niger* presente en el 9.3% de los aislamientos. Esto contrasta con los resultados de este nuevo estudio donde la especie más prevalente fue *A. fumigatus* identificada en el 23% de los aislamientos, seguida de *A. niger* en el 7.6% de los aislados, sin identificarse ningún caso de *A. flavus*. En este estudio en 69.2% de los aislados solo fue posible determinar el género en comparación con el 44.1% del estudio previo.<sup>8</sup>

La mortalidad de los pacientes con aspergilosis invasiva en este estudio fue del 31.8%. Es importante mencionar que la mortalidad de la aspergilosis invasiva varía en relación con las comorbilidades, la forma de presentación y la localización anatómica. En el estudio de Lin et al. la tasa de mortalidad media global fue del 57%.<sup>29</sup> La mayor mortalidad correspondió a las formas localizadas en sistema nervioso central (88%), seguidas de las formas diseminadas multifocales (67%) y de las aspergilosis pulmonares invasivas (60%). En nuestro estudio la forma pulmonar invasiva y la diseminada fueron las de mayor mortalidad con el 27.2% y el 11.3% de los casos respectivamente, sin casos de aspergilosis cerebral que se asocian a la mayor mortalidad.

Entre las limitaciones que tuvo nuestro estudio fue el alto porcentaje de pacientes con aspergilosis posible, ya que al no contar con estudios micológicos que nos apoyen el diagnóstico queda la duda en el diagnóstico. Esto se puede ver contrarrestado por el hecho de que los criterios diagnósticos de la EORTC/MSG son estrictos y poco sensibles en pacientes críticamente enfermos, no inmunosuprimidos o en quienes no se cuenta con tomografía de tórax, por lo que con el uso de algoritmos diagnósticos alternativos se clasifican más pacientes con aspergilosis invasiva que con el uso de los criterios del EORTC/MSG.<sup>34</sup>

#### 14. Conclusión

La aspergilosis invasiva es una infección fúngica con una alta mortalidad que en nuestro estudio fue del 31%, lo que es muy similar a lo reportado en otros estudios internacionales. Por esta razón es que se requiere de un alto índice de sospecha para la identificación oportuna de los casos y el inicio temprano del tratamiento. Los principales factores de riesgo identificados son las neoplasias hematológicas, la neutropenia severa y el estado crítico, que en conjunto son responsables de > 75% de los casos.

La principal forma de presentación es la aspergilosis pulmonar invasiva, por lo que ante la sospecha es necesario realizar una tomografía de tórax en búsqueda de consolidaciones, nódulos o cavitaciones que son las alteraciones más comunes y considerar que el signo del halo es muy poco frecuente, principalmente en los pacientes no neutropénicos, por lo que su ausencia no tiene valor predictivo negativo.

Observamos que en nuestro estudio una gran proporción de casos fueron clasificados como aspergilosis posible, por lo que es necesario realizar el protocolo diagnóstico completo siempre que se sospeche en aspergilosis invasiva, solicitando microscopia directa, cultivos y determinación de galactomanano sérico y en LBA, con la finalidad de contar con los criterios micológicos que nos permitan poder clasificar mejor a los pacientes y tener una mayor certeza en el diagnóstico.

## 15. Referencias bibliográficas

1. Thompson GR, Young J-AH. Aspergillus Infections. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1496-1509. doi:10.1056/NEJMra2027424
2. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):156 LP - 174. doi:10.1183/09059180.00001011
3. Pemán J, Salavert M. Epidemiología general de la enfermedad fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(2):90-98. doi:10.1016/j.eimc.2011.09.004
4. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):e149-e162. doi:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1
5. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol*. 2010;36(1):1-53. doi:10.3109/10408410903241444
6. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, 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):265-273. doi:10.1086/595846
7. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(3):220-229. doi:https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00492.x
8. Méndez-tovar LJ, Mejía-mercado JA, Manzano-gayosso P. Frecuencia de micosis invasivas en un hospital mexicano de alta especialidad. Experiencia de 21 años. 2016;54(5):581-587.
9. Gaona-Flores VA, Campos-Navarro LA, Cervantes-Tovar RM, Alcalá-Martínez E. The epidemiology of fungemia in an infectious diseases hospital in Mexico city: A 10-year retrospective review. *Med Mycol*. 2016;54(6):600-604. doi:10.1093/mmy/myw017
10. Ledoux M. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Fungi*. 2023;9(2):1-24.
11. Samson RA, Visagie CM, Houbraken J, et al. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Stud Mycol*. 2014;78:141-173. doi:10.1016/j.simyco.2014.07.004
12. Thompson GR 3rd, Patterson TF. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):321-326. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.039

13. de Carpentier JP, Ramamurthy L, Denning DW, Taylor PH. An algorithmic approach to aspergillus sinusitis. *J Laryngol Otol.* 1994;108(4):314-318. doi:10.1017/s0022215100126635
14. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;50(12):1559-1567. doi:10.1086/652768
15. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Reed E, Troke P, Thiel E. Poor efficacy of amphotericin B-based therapy in CNS aspergillosis. *Mycoses.* 2007;50(3):196-200. doi:10.1111/j.1439-0507.2007.01345.x
16. Drummond RA, Collar AL, Swamydas M, et al. CARD9-Dependent Neutrophil Recruitment Protects against Fungal Invasion of the Central Nervous System. *PLoS Pathog.* 2015;11(12):e1005293. doi:10.1371/journal.ppat.1005293
17. Li C, Sun L, Liu Y, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan assay for invasive pulmonary aspergillosis in adults: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(12):1913-1922. doi:https://doi.org/10.1111/jcpt.13792
18. Hashim Z, Neyaz Z, Marak RSK, Nath A, Nityanand S, Tripathy NK. Practice Guidelines for the Diagnosis of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in an Intensive Care Setting. *J Intensive Care Med.* 2021;37(8):985-997. doi:10.1177/08850666211047166
19. Maertens JA, Rahav G, Lee D-G, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021;397(10273):499-509. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00219-1
20. Thompson III GR. Antifungal drugs: azoles. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9th. ed. Philadelphia: Saunders; 2020:501-508.
21. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2016;387(10020):760-769. doi:10.1016/S0140-6736(15)01159-9
22. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;63(4):e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326

23. Snelders E, van der Lee HAL, Kuijpers J, et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med.* 2008;5(11):e219. doi:10.1371/journal.pmed.0050219
24. Livio Pagano, Luana Fianchi, Morena Caira. Pulmonary aspergillosis in hematologic malignancies: lights and shadows. *Haematologica.* 2008;93(11 SE-Editorials):1611-1616. doi:10.3324/haematol.12939
25. Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(6):531-536. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.08.010
26. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006;91(8):1068-1075.
27. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43(5):577-584. doi:10.1086/505870
28. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;30(4):782 LP - 800. doi:10.1183/09031936.00062206
29. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):358-366. doi:10.1086/318483
30. Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O, Wu CO, Young NS, Walsh TJ. Decreased Infection-Related Mortality and Improved Survival in Severe Aplastic Anemia in the Past Two Decades. *Clin Infect Dis.* 2011;52(6):726-735. doi:10.1093/cid/ciq245
31. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):621-625. doi:10.1164/rccm.200401-093OC
32. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W, et al. Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):373-379. doi:10.1086/509917
33. Brown MJ, Worthy SA, Flint JD, Müller NL. Invasive aspergillosis in the immunocompromised host: utility of computed tomography and bronchoalveolar lavage. *Clin Radiol.* 1998;53(4):255-257. doi:10.1016/s0009-9260(98)80122-0
34. Taccone FS, Van den Abeele A-M, Bulpa P, et al. Epidemiology of invasive

aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care*. 2015;19(1):7. doi:10.1186/s13054-014-0722-7