

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN-MANAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN-MANAGUA

Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz

**Tesis para optar al título de Especialista en Pediatría**

Asociación clínica y radiológica con el resultado de galactomanano en pacientes con aspergilosis pulmonar en el servicio de pediatría del Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz en el período Enero 2020 -Diciembre 2022

**Autor:**

Dra. Yuri Raquel Blandón González  
Médico residente de Pediatría

**Tutor Clínico.**

Dra. Isabel Marín Pediatra infectologa

**Tutor Metodológico**

Dra. Yurisa Gómez Pediatra

## **Agradecimientos**

Quiero hacer un agradecimiento especial a Dios por haber permitido darme fuerzas que va más allá de lo normal, para poder realizar mis proyectos de vida, sin él no somos nada, a mis padres quienes han sido mis compañeros, han estado a mi lado para enseñarme a no claudicar, ni rendirme y sin menos importancia a MIS MAESTROS TUTORES quienes, sin su ayuda y dirección, no hubiese concluido con esta tarea.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a mis amigos, por apoyarme cuando más lo necesito, por extender su mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día.

## **Dedicatoria**

A Dios que con su inmenso amor y bondad me ayudo a una lograr una meta más en vida.

A mis padres por enseñarme los valores del buen proceder en la vida y que con gran amor me enseñaron a darle valor a mis sueños de convertirme en una persona de bien, para así poder contribuir al desarrollo de nuestro país.

A la población pediátrica quienes me han enseñado que en las situaciones más difíciles se puede sonreír.

## **Resumen**

Con el propósito de conocer la asociación clínica, radiológica con el resultado de galactomanano en pacientes con aspergilosis pulmonar en el servicio de pediatría del Hospital Fernando Vélez Paiz en el período Enero-diciembre 2020-2022, se realiza el siguiente estudio, observacional, de tipo descriptivo, en 11 pacientes, Se utilizó frecuencia para las variables numéricas y porcentaje para las variables categóricas. Para valorar asociación, se realizó la prueba de Chi-cuadrado con su respectivo intervalo de confianza y considerando significancia estadística al valor de P menor de 0.05. Los análisis se realizaron en el programa SPSS observándose que la población que predominio fue de sexo masculino, adolescentes, de origen urbano, que el 100% de los pacientes se asociaba a los síntomas clásicos de esta patología, así mismo observamos que estos eran de condición previamente sano, y un 18% con diagnóstico de asma pulmonar, que el 73% encontramos de los pacientes se diagnosticaron principalmente con aspergilosis pulmonar invasiva, y del 100% de los pacientes un 73% obtuvo resultado positivo de galactomanano, con un corte mayor a 0.5, y de los pacientes en estudio el 100% de ellos tenían asociación clínica, y radiológica en cuanto al diagnóstico definitivo.

**Palabras claves:** Aspergilosis pulmonar, asociación clínica, radiológica, galactomanano, antecedentes personales patológicos.

## **Abstract**

With the purpose of knowing the clinical, radiological association with the result of galactomannan in patients with pulmonary aspergillosis in the pediatric service of the Fernando Vález Paiz Hospital in the period January-December 2020-2022, the following observational study of type descriptive, in 11 patients, frequency was used for numerical variables and percentage for categorical variables. To assess association, the Chi-square test was performed with its respective confidence interval and considering statistical significance at P value less than 0.05. The analyzes were carried out in the SPSS program, observing that the population that predominated was male, adolescents, of urban origin, that 100% of the patients were associated with the classic symptoms of this pathology, likewise we observed that these were of condition previously healthy, and 18% with a diagnosis of pulmonary asthma, that 73% of the patients were diagnosed mainly with invasive pulmonary aspergillosis, and of 100% of the patients, 73% obtained a positive result for galactomannan, with a cutoff greater than 0.5, and of the patients in the study, 100% of them had a clinical and radiological association in terms of the definitive diagnosis.

## **Glosario de abreviaturas**

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar Alérgica.

API: Aspergilosis pulmonar invasiva.

TAC: Tomografía computariza

LAB: lavado broncoalveolar.

FEV1: Volumen espirado en el primer segundo

GM: Galactomanano

AST: prueba cutánea de aspergilosis.

IgE: inmunoglobulina E

ABPA-S ABPA serológico

ABPA-B Bronquiectasias ABPA

ABPA-HAM ABPA- Moco de alta atenuación

ABPA-CPF ABPA-Chronic pleuropulmonary fibrosis

AMB-L anfotericina B lipídica

## Índice

I. <b>Introducción</b> .....	1
II. <b>Justificación</b> .....	2
<b>Relevancia metodológica</b> .....	2
<b>Relevancia social</b> .....	2
<b>Conveniencia institucional</b> .....	2
III. <b>Antecedentes</b> .....	4
<b>Internacionales</b> .....	4
<b>A nivel nacional</b> .....	6
IV. <b>Planteamiento del Problema</b> .....	8
<b>Caracterización del problema</b> .....	8
<b>Delimitación del problema</b> .....	8
Formulación del problema de investigación .....	8
Preguntas de sistematización .....	9
V. <b>Objetivos</b> .....	10
VI. <b>Marco teórico</b> .....	11
VII. <b>Diseño Metodológico</b> .....	26
Tipo de estudio:.....	26
<b>Área de estudio</b> .....	26
<b>Población y muestra:</b> .....	26
<b>Fuente de información</b> .....	27
<b>Método de recolección de la información</b> .....	27
<b>Plan de tabulación y análisis.</b> .....	28
<b>Consideraciones éticas:</b> .....	28
Operacionalización de variables. ....	29
VIII. <b>Resultados</b> .....	33
IX. <b>Discusión</b> .....	42
X. <b>Conclusiones</b> .....	44
XI. <b>Recomendaciones</b> .....	45
XII. <b>Referencias Bibliográficas</b> .....	46
XIV <b>Anexos</b> .....	49

## Índice de tablas

Tabla 1 sexo de los pacientes.....	33
Tabla 2. edad de los pacientes.....	34
Tabla 2.1 Media, Moda, Mediana, de las edades.....	34
Tabla 3 Antecedentes personales patológicos.....	<b>35</b>
Tabla 4 Factores de riesgos asociados a la patología.....	<b>35</b>
Tabla 5 hallazgos tomográficos de los pacientes.....	36.
Tabla 6 valor del galactomanano .....	37.
Tabla 6.1 Valor galactomanano media mediana, mínima y máxima.....	<b>38</b>
Tabla 7 promedio de días de estancia total pacientes con aspergilosis pulmonar HFVP Estadísticos .....	<b>39</b>
Tabla 8 de contingencia tomografía(Bronquiectasias)*Valor galactomanano aspergilosis pulmonar HFVP .....	40.
Tabla 9 contingencia tomografía (nódulo pulmonar con halo) *Valor galactomanano aspergilosis pulmonar HFVP .....	40.
Tabla 9.1 Medidas simétricas nódulo pulmonar con halo/ valor galactomanano.....	41.
Tabla 10 Aspergilosis broncopulmonar alergica .....	41.
Tabla 11 Aspergilosis broncopulmonar invasiva.....	<b>42</b>



## I. Introducción

La incidencia de las infecciones micóticas ha aumentado en las últimas décadas como consecuencia de la inmunosupresión provocada por el uso indiscriminado de antibióticos, aumento en la prevalencia en enfermedades crónicas, que comprometen la respuesta inmunológica y una mayor estancia intra hospitalaria de los pacientes en condición crítica, todo esto ligado a un abordaje terapéutico más específico y efectivo en las unidades de cuidados intensivos.

*Aspergillus* spp. se convirtió en el patógeno más común que causa la enfermedad fúngica invasiva (EFI) en pacientes inmunocomprometidos con IA tienen una mortalidad alta del 40 % al 50 % y se ha informado una mortalidad de hasta el 70 % en pacientes pediátricos con cáncer con IA. Dada la alta mortalidad de la AI y el mejor pronóstico con un diagnóstico precoz y tratamiento antifúngico, se ha recomendado la terapia antifúngica empírica o preventiva con agentes antifúngicos con efecto antimoho en pacientes inmunocomprometidos con factores de riesgo de AI. (Seung Beom Han, 2015)

Como consecuencia de lo expuesto, se realizará el presente estudio no solo con el propósito de poder estratificar a aquellos pacientes con aspergilosis y lograr tener una búsqueda activa de infecciones fúngicas en estos pacientes, sino que de esta manera poder mejorar su pronóstico y disminuir los altos costos de hospitalización y terapia médica prolongada.

Así mismo esta investigación será el primer paso para poder desarrollar un mejor abordaje, planificar estrategias de prevención de infecciones fúngicas en esta población y terapia empírica. Al mismo tiempo, sería la base para en un futuro contar con estudios nacionales multicéntricos de vigilancia de aspergilosis e identificación de riesgos locales para poder recomendar de mejor forma estrategias para disminuir la frecuencia de aspergilosis pulmonar.

## **II. Justificación**

La creciente emergencia de las enfermedades infecciosas y el aumento de pacientes que tiene afectado su competencia inmunológica se ha convertido en un reto. Consideramos el género *Aspergillus*, como un agente etiológico de infección, causa muy importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. (González, 29 Noviembre 2020)

*Aspergillus* spp. es un organismo ubicuo y patógeno que causa infecciones oportunistas en huéspedes inmunocomprometidos. Cursa con una variedad de síndromes clínicos en el pulmón, que incluyen la aspergilosis invasiva, la aspergilosis pulmonar necrótica crónica, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y el aspergiloma, y dependen del tipo de relación con el huésped. (Sonia M. Restrepo-Gualteros<sup>1</sup>, 2015)

### **Relevancia metodológica**

Es de interés abordar una investigación donde se establezca la correlación clínica y de estudios de laboratorio en cuanto a aspergilosis pulmonar en los pacientes de este centro hospitalario ya que será el primer paso para en un futuro establecer recomendaciones prácticas sobre abordaje diagnóstico, tratamiento y prevención.

Así mismo servirá como punto de partida para nuevos estudios de investigación, siendo este el primer estudio realizado en el servicio de pediatría.

### **Relevancia social**

Brindar conocimientos para prevenir con eficiencia los posibles problemas de salud y transformar su modo de actuación acorde con las necesidades sociales en que están inmersos, poder dar un abordaje y tratamiento adecuado a los pacientes con esta patología, disminuirá las complicaciones crónicas, brindando una mejor calidad de vida para el paciente, y disminuir los gastos familiares.

### **Conveniencia institucional**

Conocer las formas diagnósticas existente en estas patologías, y las pruebas más sensibles, beneficiara al paciente, así como a la institución, debido a que se disminuiría el envío de estudios innecesarios, disminuirá costos en cuanto a uso de medicamentos adecuados, así como disminuir los altos costos por días de hospitalización y terapia medica prolongada secundario al diagnóstico de una micosis invasora de prevalencia incierta

### III. Antecedente

#### Internacionales

En un estudio realizado en 2010 con el nombre de: Un método alternativo para clasificar la aspergilosis broncopulmonar alérgica según la mucosidad de alta atenuación En este estudio, evaluamos la gravedad y los resultados clínicos de ABPA con diferentes clasificaciones radiológicas. Se analizó la gravedad clínica, espirométrica y serológica (niveles de IgE total y específica de *A. fumigatus* , recuento de eosinófilos) de la enfermedad y los resultados clínicos en varias clasificaciones. De los 234 (123 hombres, 111 mujeres; edad media, 34,1 años) pacientes, 55 (23,5 %) tenían TCAR normal, 179 (76,5 %) tenían CB, 49 (20,9 %) tenían HAM y 27 (11,5 %) tenían ORF. Todos los marcadores inmunológicos fueron consistentemente más altos en la clasificación HAM, mientras que en otras clasificaciones estos hallazgos fueron inconsistentes. En el análisis multivariante, los factores que predijeron recaídas frecuentes fueron la presencia de HAM (OR 7,38; IC 95 %, 3,21–17,0) y CB (OR 3,93; IC 95 %, 1,63–9,48) después de ajustar por ORF. (Ritesh Agarwal, 2010)

Casilda Olivera, Fuster en 2014 describió las características radiológicas más comunes obteniendo que La TACAR de tórax fue normal en 24 pacientes. 86 pacientes demostraron bronquiectasias centrales con predilección por los lóbulos superior y medio. Se observaron nódulos centrolobulillares con o sin opacidades lineales (patrón de árbol en brote), mucoceles y mocos de alta atenuación en el 86%, 59% y 36% de los pacientes respectivamente por lo cual concluye que las bronquiectasias centrales combinadas con nódulos centrolobulillares e impactación de moco (especialmente moco de alta atenuación) favorecen fuertemente el diagnóstico de ABPA. (CASILDA OLVEIRA FUSTER, 2014)

Seung Beom Han Jong-Seo Yoon 2015 realizaron un estudio Características clínicas y pronóstico de la aspergilosis pulmonar invasiva en niños coreanos con enfermedades hematológicas/oncológicas fue en un grupo de 166 niños entre ellos se diagnosticaron dos API comprobada, que equivale a un 0.08% 35 casos de API probable 13.2%, 52 casos posible con 19.6% y mostro signos de halo en la tomografía de torax 78.4%. Se administró desoxicolato de

anfotericina B como agente antifúngico de primera línea en 33 (89,2 %) episodios del grupo IPA y, finalmente, se administró voriconazol en 27 (73,0 %) episodios. (Seung Beom Han, 2015)

Diez (27,0%) niños en el grupo IPA murieron dentro de las 12 semanas de terapia antimicótica. En conclusión, el uso temprano de la tomografía computarizada de tórax para identificar signos de halo en niños inmunocomprometidos que se espera que tengan una neutropenia prolongada puede ser útil para el diagnóstico temprano de API y mejorar el pronóstico de los niños con API. (Seung Beom Han, 2015)

En 2015 Se realizó un estudio con el título de Medición de los niveles séricos de galactomanano en pacientes con aspergilosis invasiva en paciente inmunocomprometidos. En la revisión se incluyeron 54 estudios (50 en los metanálisis) con 5660 pacientes, de los cuales 586 presentaban aspergilosis invasiva comprobada o probable. (Leeflang MMG, 2015). Al utilizar un índice de densidad óptica (IDO) de 0,5 como valor de corte, la sensibilidad de la prueba fue del 78% (70% al 85%) y la especificidad del 85% (78% al 91%). Con un IDO de 1,0 como valor de corte, la sensibilidad fue del 71% (63% al 78%) y la especificidad del 90% (86% al 93%). Con un IDO de 1,5 como valor de corte, la sensibilidad fue del 63% (49% al 78%) y la especificidad del 93% (89% al 97%). Ninguna de las posibles fuentes de heterogeneidad tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la sensibilidad o la especificidad. Los autores de los diferentes estudios definieron la prueba del galactomanano como positiva cuando el IDO fue superior a 0,5, 1,0 o 1,5. (Leeflang MMG, 2015)

Walicka-Serzysko K, Sands D. (2016) realizaron un estudio en niños con fibrosis quística Se diagnosticó infección por *Aspergillus* (IA) en 9 casos (2,4%) y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) en 3 (0,8%). Un paciente fue tratado con corticoides, por aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) ya los 8 meses desarrolló infección por *Aspergillus* (AI). La mayoría de los niños eran homo o heterocigotos para la mutación F508. Se reconoció insuficiencia pancreática en todos los niños con ABPA, la mayoría con IA (8/9) y en un niño con ABPA e IA. La mayoría de los pacientes presentaban colonización respiratoria crónica por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. (Walicka-Serzysko K, 2017)

Presentar nuestra experiencia en el diagnóstico y manejo de la ABPA en niños portadores de enfermedad pulmonar crónica (EPC) postviral y fibrosis quística (FQ). Encontraron 6 pacientes

con ABPA diagnosticados entre los años 2000-2003, de 9 a 17 años de edad (promedio 13 años), 4 de sexo masculino y 2 femenino. El estudio se realizó en pacientes con EPC postviral o FQ que presentaban un cuadro clínico sugerente y se confirmó con dos o más cultivos positivos para *Aspergillus sp*, con la presencia de hifas y al menos un criterio primario. La totalidad de los pacientes presentaron IgG específica elevada, 5 con test cutáneo positivo y eosinofilia. Los 6 niños mostraron nuevos infiltrados pulmonares y en 2 bronquiectasias centrales. Fueron tratados con prednisona 2 mg/kg/d durante un mes, luego igual dosis en días alternos por 4 meses e itraconazol 2-5 mg/kg/d durante 5 meses. Evolucionaron con mejoría clínica, de la saturometría y flujometría, y en 4 pacientes la espirometría. Todos disminuyeron los infiltrados pulmonares, negativizaron los cultivos y la IgG específica. No observamos efectos adversos con el tratamiento empleado. En pediatría la ABPA es poco frecuente, sin embargo, empeora la función pulmonar, por lo que debe ser considerada en niños portadores de asma bronquial, EPC o FQ. Nuestros pacientes se beneficiaron con el tratamiento utilizado. (Julio Maggiolo M.1, 2010)

#### **A nivel nacional**

En Nicaragua en el 2021 López, realizó un estudio titulado Aspergilosis Pulmonar Asociada a COVID-19 (CAPA) en un Hospital de Nicaragua: Prevalencia y Factores de Riesgo de Mortalidad. Se incluyeron en el estudio un total de 325 pacientes. Noventa y un pacientes fueron diagnosticados de CAPA probable, lo que supone una prevalencia del 28%. La edad media fue de  $56,6 \pm 15,0$  años. Las comorbilidades identificadas más importantes fueron hipertensión arterial (44,2%), diabetes mellitus (29,4%) y EPOC (14,8%). (Armando J López-Gaitán, 2021)

La linfopenia fue un hallazgo destacable (56% de los pacientes). El patrón radiológico más frecuente en la TAC de tórax fue: "pavimento loco" (56,0%), opacidades en vidrio deslustrado (28,5%) e infiltrados reticulonodulares difusos (10,9%). La tasa de mortalidad en los pacientes con CAPA fue del 42,9%. Los factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes con CAPA fueron: ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (OR: 17,3; IC95%: 3,6-81,9), cualquier condición médica crónica (OR: 9,28; IC95%: 1,13-75,90), EPOC (OR: 6,41; IC95%: 1,64-24,90), uso de esteroides. (Armando J López-Gaitán, 2021)

En relación con la población pediátrica, no se encontraron estudios publicados en repositorio universitario nacional y centroamericano, así mismo a nivel local en el hospital infantil no se ha realizado ningún estudio que aborde la aspergilosis pulmonar en ninguna índole.

## **IV. Planteamiento del Problema**

### **Caracterización del problema**

Es conocido que la Aspergillosis en sus diferentes presentaciones es principalmente en pacientes inmunocomprometidos, así como con enfermedades crónicas, sin embargo ante las nuevas terapias con uso de corticoides sistémicos, hospitalizaciones prolongadas en cuidados intensivos, y la aparición de enfermedades agudas que cursan con algún tipo de inmunosupresión, provoca que pacientes inmunocompetentes puedan presentar esta patología, conocer el abordaje adecuado, incluyendo sospecha clínica, factores de riesgos, y envío de estudios paraclínicos, uso de tratamiento, y la relación de ellos mismos, permitirá hacer manejos clínicos adecuados.

### **Delimitación del problema**

Datos sobre la correlación clínica, radiológica y resultado de galactomanano son escasos, sin embargo, mediante una exhaustiva búsqueda de información bibliográfica, se evidenció que efectivamente existe un proceso de seguimiento de abordaje terapéutico de esta patología el cual aún no ha sido estudiado, es por tanto que se plantea la siguiente pregunta principal del estudio.

Formulación del problema de investigación

¿Cuál es la asociación clínica radiológica y el resultado de galactomanano en pacientes con aspergilosis pulmonar en el servicio de pediatría del Hospital Fernando Velez Paiz en el período Enero-diciembre 2020- 2022?



## Preguntas de sistematización

- 1- ¿Cuáles son las características socio demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes en estudio?
- 2- ¿Cuáles fueron los hallazgos radiológicos y paraclínicos de los pacientes con aspergilosis pulmonar?
- 3- ¿Cuál fue el comportamiento de Galactomanano en la población en estudio
- 4- ¿existe correlación entre la clasificación radiológica y clínica con el resultado de galactomanano en pacientes incluidos en el estudio?

## V. Objetivos

### **Objetivo General:**

1- Determinar la asociación existente entre la clínica, interpretación radiológica y el resultado galactomanano en pacientes con aspergilosis pulmonar en el servicio de pediatría del Hospital Fernando Vélez Paiz en el período Enero 2020 - Diciembre 2022

### **Objetivos específicos:**

- 2- Describir las características socio demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes en estudio.
- 3- Detallar los hallazgos radiológicos y paraclínicos de los pacientes con aspergilosis pulmonar.
- 4- Identificar el comportamiento de Galactomanano en la población en estudio
- 5- Correlacionar la relación existente entre la clasificación radiológica y clínica con el resultado de galactomanano en pacientes incluidos en el estudio.

## VI. Marco teórico

Micosis: Se define como micosis a las infecciones producidas por hongos que a su vez suelen ser sistémicas o superficiales. Dentro de las infecciones sistémicas se encuentra el *Aspergillus*. (Espinoza, 2018)

### Aspergilosis

Las aspergilosis son varias enfermedades causadas por algunas especies de *Aspergillus*. Las especies de *Aspergillus* son saprofitos ubicuos en la naturaleza, los cuales tienen lugar en todo el mundo. Este moho produce abundantes conidios pequeños que forman aerosol con facilidad. Después de inhalar estos conidios las personas atópicas casi siempre desarrollan reacción alérgica grave a los antígenos conidiales. En los pacientes inmunodeficientes sobre todo con leucemia, con trasplantes de médula ósea y a personas a quienes se administran corticosteroides, los conidios pueden germinar para producir hifas que invaden los pulmones y otros tejidos. Hasta hace poco tiempo se han utilizado las características fenotípicas para identificar las diferentes especies de *Aspergillus spp.* En la actualidad, el uso de técnicas moleculares ha completado esta identificación y ha incrementado el número de especies y subespecies conocidas. Algunas de estas especies no son distinguibles por métodos fenotípicos. (Espinoza, 2018)

Considerado hasta el momento como una causa inusual de infección, el género *Aspergillus* se ha revelado como una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. En la actualidad, la aspergilosis invasiva constituye la causa más frecuente de mortalidad por neumonía infecciosa en pacientes por infección diseminada y respiratoria oportunista en otros pacientes inmunocomprometidos. Además, el género *Aspergillus* también produce una amplia variedad de enfermedades crónicas, saprofitas y alérgicas. (Espinoza, 2018)

### **Etiología**

Las especies de *Aspergillus* son mohos que están presentes de forma ubicua en el medio ambiente, especialmente en la materia orgánica. Hay más de 100 especies en todo el mundo, pero la mayoría de las enfermedades son causadas por *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*

y *Aspergillus clavatus*. Una infección por especies de *Aspergillus* provoca un amplio espectro de enfermedades en humanos y depende del estado inmunitario del huésped, que van desde reacciones de hipersensibilidad hasta angioinvasión directa. (Luis Alcalá, 2018)

*Aspergillus fumigatus* es el hongo ubicuo más común causante de ABPA. Los conidios de *Aspergillus*, debido a su pequeño diámetro (2 a 3 micrómetros), alcanzan fácilmente los alvéolos pulmonares y se depositan allí. (Luis Alcalá, 2018)

### **Fisiopatología**

La eliminación de conidias inhaladas tiene lugar por células epiteliales de la vía aérea y fundamentalmente por macrófagos alveolares. Éstos realizan el aclaramiento de las conidias y tras reconocer determinados antígenos fúngicos de la pared celular, secretan mediadores inflamatorios que favorecen el reclutamiento de neutrófilos y la activación de la inmunidad celular, determinantes en la eliminación de hifas y en la constitución de la respuesta inmunológica. (Jesús Fortún\*, 2015)

Desde un punto de vista histológico, la aspergilosis invasiva (AI) produce disrupción de planos tisulares e invasión vascular por adhesión de componentes de la superficie celular fúngica a los componentes de la pared vascular, incluida la membrana basal, la matriz extracelular y los constituyentes celulares. Ello produce infarto e isquemia de estructuras distales. Se manifiesta como producción de IgE, eosinofilia, desgranulación de mastocitos y bronquiectasias. (Jesús Fortún\*, 2015)

Las proteasas de *A. fumigatus* liberan citocinas proinflamatorias, como la IL-8, que causa daño en las células epiteliales y la ruptura de las barreras protectoras. También libera citocinas interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, lo que aumenta los eosinófilos en la sangre y las vías respiratorias, así como la IgE. (Jesús Fortún\*, 2015)

Las personas inmunocompetentes eliminan fácilmente los conidios de *Aspergillus* de las vías respiratorias por los mecanismos innatos del sistema inmunitario; por lo tanto, no hay

manifestaciones de infecciones fúngicas pulmonares. Si se aísla en secreciones respiratorias como esputo o lavado broncoalveolar, entonces solo refleja colonización, no una infección.

Las personas inmunocomprometidas no eliminan los conidios de *Aspergillus* debido al desequilibrio de las defensas inmunitarias del huésped; por lo tanto, colonizan las vías respiratorias y germinan en hifas somáticas que estimulan una respuesta inflamatoria que da como resultado lesión tisular. (Jesús Fortún\*, 2015)

En individuos atópicos (asmáticos), pacientes con fibrosis quística y pacientes con enfermedades pulmonares cavitarias, la inhalación de esporas de *Aspergillus fumigatus* desencadena una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE en el tracto respiratorio que causa síntomas respiratorios como tos con expectoración y disnea. (Jesús Fortún\*, 2015)

Formas de presentación

### **Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

La sintomatología clínica de la ABPA conlleva episodios recurrentes de obstrucción bronquial en pacientes asmáticos, con fiebre, malestar, expectoración de moldes mucosos oscuros, eosinofilia y en ocasiones hemoptisis. Los hallazgos radiológicos suelen mostrar infiltrados parenquimatosos (habitualmente en lóbulos superiores), atelectasias por impacto mucoso y signos característicos de bronquiectasias. Los pacientes muestran signos de obstrucción de la vía aérea, con atrapamiento aéreo y disminución de FEV1 e incremento del volumen residual. (Jesús Fortún\*, 2015)

### **Aspergilosis pulmonar crónica**

La aspergilosis pulmonar crónica incluye varios cuadros clínicos, como el aspergiloma, la aspergilosis crónica cavitada, la aspergilosis crónica fibrosante y la aspergilosis crónica necrotizante. La duración de los síntomas en estos cuadros es, a diferencia de la aspergilosis pulmonar aguda, superior a tres meses. Suelen afectar a pacientes inmunocompetentes o con inmunosupresión débil, por lo que es bastante característico que presentan en suero precipitinas positivas frente a *Aspergillus* spp., a diferencia de los pacientes con aspergilosis invasiva, severamente inmunodeprimido (Jesús Fortún\*, 2015)

## **Aspergilosis invasiva**

Las formas clínicas locales más frecuentes de aspergilosis invasiva (AI) tienen lugar a nivel pulmonar y en los senos paranasales, aunque también pueden afectar al tracto gastrointestinal o a la piel, por inoculación directa.

La aspergilosis pulmonar puede cursar con una sintomatología inespecífica. La clásica triada descrita en pacientes neutropénicos asocia: fiebre, dolor pleurítico y hemoptisis. No obstante, en cualquier paciente con factores de riesgo (ver más adelante) la presencia de síntomas respiratorios junto a la presencia de nódulos o infiltrados pulmonares deben hacer pensar en una aspergilosis pulmonar. (Luis Alcalá, 2018)

### **Manifestaciones clínicas**

- Historia de episodios recurrentes de sibilancias con evidencia radiológica de infiltrados pulmonares fugaces parcheados y bronquiectasias. Las sibilancias no siempre son evidentes y algunos pacientes presentan consolidación pulmonar asintomática.
- Antecedentes de asma no controlada con mayor frecuencia y gravedad a pesar de los medicamentos óptimos para el asma.
- Historia de la fibrosis quística.
- Una presentación de tos, disnea, dolor torácico pleurítico, esputo con sangre o esputo con tapones de moco marrón.
- Hay quejas no específicas como anorexia, fatiga, dolores y molestias generalizadas, febrícula y pérdida de peso.

### En el examen físico:

- En pacientes asmáticos con ABPA, sibilancias y/o ronquidos presentes en la auscultación.
- En pacientes con fibrosis quística y ABPA, se presentan crepitaciones a la auscultación debido a bronquiectasias.
- La taquipnea puede presentarse en caso de exacerbación del asma o debido a una infección pulmonar secundaria. (Thomas F. Patterson, 2016)

Los signos y síntomas clínicos de la AI en los niños suelen ser inespecíficos y no se pueden distinguir fácilmente de otras infecciones causadas por bacterias, virus y otros hongos o de ciertas complicaciones no infecciosas causadas por la enfermedad subyacente o las secuelas de la enfermedad. su tratamiento. Es importante destacar que la fiebre durante la neutropenia que no responde a los antibióticos de amplio espectro puede ser el único signo de IA. Otros síntomas clínicos dependen del sitio de la infección: como la IA afecta con mayor frecuencia al pulmón, los pacientes pueden quejarse de dolor pleural o de espalda o disnea, mientras que el dolor de cabeza, el estado mental alterado, las convulsiones o los signos neurológicos focales pueden indicar un sistema nervioso central. (Thomas Lehrnbecher 1\*, 2018)

### **Exámenes complementarios**

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas clásicas, los hallazgos radiográficos y los hallazgos inmunológicos.

- **Aspergilosis invasora probada:** hallazgos histopatológicos, citopatológicos o por microscopía directa de un espécimen obtenido mediante aspiración con aguja o biopsia, en los cuales se encuentren formas micóticas junto con evidencia de daño tisular. Cultivo de material obtenido de un sitio estéril y a través de un procedimiento estéril, en el cual se identifique el moho, acompañado por evidencia clínica o radiológica de alteración patológica compatible con un proceso infeccioso. Se excluyen el LBA, un espécimen de senos paranasales y la orina. (Jesús Fortún\*, 2015)

- **Aspergilosis invasora probable:** se requiere cumplir con un factor del hospedero, un criterio clínico y un criterio micológico:

- a) Factores del hospedero: historia de neutropenia reciente (< 500 neutrófilos por más de 7 a 10 días) con relación temporal con el inicio de la enfermedad fúngica, receptor de trasplante de células madre alogénico, uso prolongado de corticosteroides por más de 3 semanas con una dosis promedio mínima de 0,3 mg/kg/día de prednisolona y tratamiento con supresores reconocidos de células T como ciclosporina, anti factor de necrosis tumoral, etc. (Jesús Fortún\*, 2015)

b) Criterios clínicos: enfermedad respiratoria baja fúngica (1 de los siguientes 3 signos en TAC: lesiones densas bien circunscritas con o sin signo de halo, signo del aire creciente y cavidad).

- Traqueobronquitis con ulceración traqueal, nódulo, pseudomembrana o placas vistas en la broncoscopia.
- Infección de senos paranasales por imagen compatible con sinusitis, más 1 de los siguientes signos: dolor agudo localizado, úlcera nasal con costra negra, extensión más allá de senos paranasales pasando la barrera ósea, incluyendo la órbita.
- Infección del sistema nervioso central, representado por 1 de los siguientes 2 signos: lesiones focales o realce meníngeo en TAC o resonancia magnética nuclear. (Jesús Fortún\*, 2015)

c) Criterios micológicos: prueba directa como citología, microscopía directa o cultivo, que demuestre el moho en el esputo, LBA, cepillado bronquial o aspirado de senos paranasales. (Jesús Fortún\*, 2015)

- Pruebas indirectas como GM en plasma, suero, LBA o líquido cefalorraquídeo

Aspergilosis invasora posible: Debe cumplir al menos con

1 criterio de factor de riesgo del huésped, más

1 criterio clínico más

Criterio micológico ausente.

Criterios diagnósticos para



. Criterios diagnósticos de aspergilosis invasora. (Rabagliati, 2018)

**Tabla 4. Criterios diagnósticos de aspergilosis invasora seleccionados de criterios de enfermedad fúngica invasora según EORTC/MSG<sup>41,42</sup>**

Factores del hospedero	Neutropenia Receptor de TPH Corticosteroides por más de tres semanas Uso de inmunosupresores Inmunodeficiencia primaria
Criterios clínicos	Compromiso imagenológico pulmonar (al menos uno): <ul style="list-style-type: none"><li>• Nódulos con o sin halo, creciente aéreo o cavidad</li><li>• Traqueobronquitis</li><li>• Rinosinusitis</li><li>• Infección de sistema nervioso central</li></ul>
Criterios micológicos	Directos: tinciones o cultivos positivos Indirectos: Galactomamano y $\beta$ -D-glucano
Definición de infección	
Posible	Factores del hospedero + criterios clínicos
Probable	Factores del hospedero + criterios clínicos + micológicos
Probada	<i>Aspergillus</i> en cultivos de cavidad estéril o sangre o estudio histológico que demuestre invasión fúngica

#### Prueba cutánea de Aspergillus:

La prueba cutánea de Aspergillus (AST) es la prueba más utilizada para diagnosticar la sensibilización a *A. fumigatus*. Revela hipersensibilidad cutánea inmediata a *A. fumigatus*.

Una reacción de hipersensibilidad tipo I positiva es típica de ABPA y representa la presencia de anticuerpos IgE específicos de *A. fumigatus*. Las pruebas cutáneas intradérmicas son más sensibles que la prueba cutánea para el diagnóstico de sensibilización a Aspergillus. (1, 2015)

### Anomalías de la sangre:

- IgE sérica total elevada (generalmente más de 1000 UI/mL)
- IgE sérica específica elevada para *A. fumigatus* (Af)
- Presencia de precipitinas séricas (por difusión en gel) o aumento de IgG sérica específica para *A. fumigatus*
- Eosinofilia en sangre periférica (a menudo ausente, especialmente si el paciente está tomando corticosteroides orales o inhalados) (Rodríguez1, 2021)

### Manifestaciones radiológicas de la ABPA:

La radiografía de tórax tiene una sensibilidad del 50% para el diagnóstico de ABPA. Puede presentar cambios de infiltrado parenquimatoso y bronquiectasias principalmente en los lóbulos superiores; sin embargo, todos los lóbulos pueden mostrar afectación. (Hurtado1, 2013)

La TCAR de tórax es la investigación de elección para detectar la distribución de las bronquiectasias y otras anomalías que son indetectables en una radiografía de tórax, como nódulos centrolobulillares y apariencia de árbol en brote. (Hurtado1, 2013)

### Las siguientes sombras pueden presentarse radiológicamente:

- Opacidad en “dedo en guante”: sugestiva de impactación mucoide en bronquios dilatados.
- “Sombras de carril”: sugestivas de sombras lineales paralelas que se extienden desde el hilio en distribución bronquial y reflejan vistas longitudinales de bronquios inflamados y edematosos
- “Sombras de pasta de dientes”: representando la impactación mucoide de los bronquios
- “Sombras anulares”: reflejando bronquios dilatados con paredes bronquiales inflamadas (Hurtado1, 2013)

Clasificación radiológica revisada de la aspergilosis broncopulmonar alérgica basada en los hallazgos de una tomografía computarizada de alta resolución del tórax.

- ABPA-S (ABPA serológico): Cumple los criterios diagnósticos de ABPA con ausencia de cualquier hallazgo radiológico de ABPA en la TCAR de tórax.
- ABPA-B (Bronquiectasias ABPA): Satisface los requisitos diagnósticos de ABPA junto con la presencia de bronquiectasias.
- ABPA-HAM (ABPA- Moco de alta atenuación): ABPA, junto con la presencia de moco de alta atenuación en TCAR de tórax.
- ABPA-CPF (ABPA-Chronic pleuropulmonary fibrosis): Cumple los criterios diagnósticos de ABPA con al menos dos características radiológicas sugestivas de fibrosis (incluyendo lesiones fibrocavitarias, fibrosis pulmonar, engrosamiento pleural) sin la presencia de impactación mucoide (o HAM). (1, 2015)

Como los datos de la autopsia demuestran que el pulmón está afectado en casi el 90 % de los pacientes, las imágenes del pulmón son una herramienta importante en el diagnóstico temprano de la infección, los hallazgos de TC como el "signo de halo", el "signo de la media luna de aire" o "cavitación" se han incluido en las definiciones actuales. (Thomas Lehrnbecher 1\*, 2018)

No está claro si los diferentes resultados entre los estudios simplemente reflejan diferentes puntos de tiempo de las imágenes de TC o se deben a otras razones aún desconocidas. No obstante, la aparición de cualquier nuevo infiltrado en la TC de tórax en niños con neutropenia febril prolongada que no responde a antibióticos de amplio espectro debe considerarse como posible enfermedad pulmonar fúngica y desencadenar procedimientos diagnósticos. (Thomas Lehrnbecher 1\*, 2018)

Pruebas de función pulmonar:

Ayuda a medir la gravedad del deterioro de la función pulmonar y monitorear la mejora de la función pulmonar en el seguimiento.

Defecto ventilatorio obstructivo: Etapas I, III, IV y, a menudo, V y es posible que no se correlacionen con la duración de la ABPA o el asma.

Los pacientes con enfermedad en estadio V también suelen tener un defecto ventilatorio restrictivo y una DLCO reducida. (Espinoza, 2018)

#### Broncoscopia:

La impactación mucoide puede ser evidente y el cepillado bronquial puede revelar moco que contiene agregados de eosinófilos, hifas fúngicas y cristales de Charcot-Leyden derivados de eosinófilos. El hallazgo de tapones mucosos llenos de hifas se considera patognomónico de ABPA. Análisis de líquido LAB de pacientes con ABPA: eosinofilia moderada (especialmente en pacientes sin tratamiento previo con esteroides) y niveles elevados de IgE e IgA específicas de *Aspergillus*, pero no de IgG. (Espinoza, 2018)

Cultivos de esputo para *A. fumigatus*: no es diagnóstico, pero si revela un organismo, entonces ayuda en la prueba de susceptibilidad a las drogas. (Espinoza, 2018)

#### **Los siguientes criterios se utilizan para el diagnóstico y tipificación de ABPA.**

1) Criterios de Rosenberg-Patterson: Tiene ocho criterios mayores y tres menores. (Rodrigo Collado-Chagoya, 2021)

#### Criterios mayores.

- Asma.
- Presencia de infiltrados pulmonares transitorios (sombras fugaces).
- Reactividad cutánea inmediata a *A.f* (*A. fumigatus*).
- IgE sérica total elevada. Precipitación de anticuerpos contra *A.f*.
- Eosinofilia en sangre periférica.
- IgE e IgG séricas elevadas a *A.f*.
- Bronquiectasia central/proximal con estrechamiento normal de los bronquios distales

#### Criterios menores.

- Expectoración de tapones de esputo marrón dorado.
- Cultivo de esputo positivo para especies de *Aspergillus*.
- Reactividad cutánea tardía (tipo Arthus) a *Af*

**Criterios propuestos por el grupo de trabajo de ISHAM:** (Rodrigo Collado-Chagoya, 2021)

Condiciones predisponentes

1. Asma bronquial
2. Fibrosis quística

Criterios obligatorios (ambos deben estar presentes)

1. Tipo I - prueba cutánea de *Aspergillus* positiva (hipersensibilidad cutánea inmediata al antígeno de *Aspergillus*) o niveles elevados de IgE contra *Af*.
2. Niveles elevados de IgE total (superior a 1000 UI/mL)

Otros criterios (al menos dos de tres)

1. Presencia de anticuerpos precipitantes o IgG contra *Af* en suero.
2. Opacidades pulmonares radiográficas compatibles con ABPA.
3. Recuento total de eosinófilos superior a 500 células/microlitro en pacientes sin tratamiento previo con esteroides (si el paciente cumple con todos los demás criterios, un valor de IgE inferior a 1000 UI/mL puede ser aceptable)

**Cystic Fibrosis Foundation ha revisado los criterios para el diagnóstico de ABPA en pacientes con fibrosis quística. La ABPA se diagnostica y debe tratarse si se presenta lo siguiente:** (Rodrigo Collado-Chagoya, 2021)

1. Deterioro de la tos, sibilancias, esputo o deterioro de las funciones pulmonares
2. Nivel sérico total de IgE superior a 1000 UI/ml o superior al doble del valor inicial
3. Precipitaciones de *Aspergillus* o aumento de IgG o IgE específicas de *Aspergillus*
4. Nuevos infiltrados en radiografía de tórax o tomografía computarizada

Si los pacientes tienen nuevos hallazgos radiográficos, síntomas o un aumento de la IgE inicial a más de 500 UI/ml, incluso entonces se debe administrar el tratamiento de ABPA a los pacientes con fibrosis quística.

## **Tratamiento**

El objetivo principal del tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica es controlar los episodios de inflamación aguda y limitar la lesión pulmonar progresiva. (Thomas F. Patterson, 2016)

### **Objetivos del tratamiento:**

- Control de los síntomas
- Prevención de las exacerbaciones
- Preservación de la función pulmonar normal

### **Fármacos utilizados para el tratamiento de la ABPA:**

1. Medicamentos antiinflamatorios: corticoides
2. Fármacos antimicóticos
3. Terapia anti IgE
4. Antibióticos

**Corticosteroides:** los corticosteroides sistémicos son la terapia primaria para ABPA. Los esteroides ayudan a aliviar los síntomas y disminuyen la obstrucción del flujo de aire, disminuyen la IgE sérica y reducen los eosinófilos en sangre periférica. Además, se resuelve la inflamación pulmonar, los infiltrados pulmonares y se previene el daño pulmonar irreversible. (Thomas F. Patterson, 2016)

La prednisolona es un fármaco de uso común para el tratamiento. Dosis: 0,5 a 1 mg/kg al día durante dos semanas, seguido de 0,5 mg/kg en días alternos durante 6 a 8 semanas. Una disminución posterior (de 5 a 10 mg cada dos semanas) durante 3 a 5 meses. La duración del tratamiento depende de la actividad y la gravedad de la enfermedad. Es posible que se requiera una dosis de mantenimiento baja (5,0 a 7,5 mg/d) a largo plazo para controlar la enfermedad y prevenir la recurrencia en algunos pacientes. (Thomas F. Patterson, 2016)

Los niveles de IgE deben controlarse a los pocos meses de un episodio agudo o una exacerbación y requieren un seguimiento cada dos meses. La escalada de la terapia con esteroides debe ser una opción si los niveles de IgE aumentan más del 100%.

Los corticosteroides inhalados pueden ayudar a controlar el broncoespasmo y pueden minimizar la dosis de esteroides sistémicos. (Thomas F. Patterson, 2016)

**Agentes antifúngicos orales:** Los agentes antifúngicos actúan disminuyendo la carga fúngica que reduce la actividad inflamatoria y actúan como agentes ahorradores de esteroides. La terapia antimicótica puede ayudar a disminuir las exacerbaciones.

- El itraconazol es un fármaco de uso común para el tratamiento.
- El itraconazol conduce a reducciones significativas en la dosis de corticosteroides, disminuye los niveles de IgE, resuelve los infiltrados pulmonares, mejora la tolerancia al ejercicio y mejora la función pulmonar.
- El tratamiento con itraconazol generalmente se recomienda para pacientes con ABPA que dependen de los esteroides, tienen recaídas frecuentes y donde los beneficios del tratamiento superan los riesgos.
- Otros agentes antimicóticos, como la nistatina, la anfotericina B, el miconazol, el clotrimazol y la natamicina, por lo general son ineficaces para controlar la ABPA. El ketoconazol puede ser eficaz, pero la hepatotoxicidad limita su utilidad.
- Fármaco antimicótico más nuevo: Voriconazol o posaconazol muestran mejoría clínica con una reducción en el requerimiento de glucocorticoides orales, mejoría en el control del asma y disminución en los niveles de IgE. El costo es una importante limitación actual; sin embargo, la alta tasa de eficacia muestra que el tratamiento con estos agentes como terapia de segunda línea está justificado en pacientes específicos.
- La anfotericina B lipídica nebulizada (AMB-L) requiere más estudios para determinar la eficacia; por lo tanto, en este momento, no se usa para el tratamiento de ABPA. (Thomas F. Patterson, 2016)

**Antibióticos:** para prevenir o tratar una infección bacteriana secundaria asociada. (Thomas F. Patterson, 2016)

**Omalizumab:** un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE que previene la unión de IgE al receptor Fc-epsilon RI en mastocitos y basófilos. Se utiliza principalmente para tratar el asma no controlada en la pauta de tratamiento Paso 4 GINA. Medicamento muy caro. Según diversos estudios y casos, es una buena opción alternativa en pacientes de ABPA con FQ en los que hay dependencia de esteroides y con contraindicaciones a los esteroides. También tiene un efecto ahorrador de esteroides y disminuye los marcadores inflamatorios sistémicos. La dosis depende del nivel de IgE total en suero. En ABPA, a pesar de un nivel alto de IgE, la dosis habitual de omalizumab es suficiente. (Thomas F. Patterson, 2016) (Espinoza, 2018)

**Medidas de apoyo:** El tratamiento de despeje de la vía aérea en pacientes con bronquiectasias relacionadas con ABPA debe prescribirse mediante nebulización con solución salina hipertónica con salbutamol y válvulas de depuración de mucosidad o chalecos de percusión.

Evite las áreas y las condiciones ambientales con una gran cantidad de moho, como materiales orgánicos en descomposición y ambientes interiores con moho.

Recomendaciones sobre el tratamiento de aspergilosis (Thomas F. Patterson, 2016)



Condition	Primary	Alternative	Comments
<b>Invasive syndromes of Aspergillus</b>			
IPA	Voriconazole 6 mg/kg IV every 12h for 1d, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200–300 mg every 12h or weight based dosing on a mg/kg basis; see text for pediatric dosing	Primary: Liposomal AmB (5–6 mg/kg/day IV, itraconazole 200 mg every 8 h for 6 doses, then 200 mg daily Salvage: ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg/day IV x 1, then 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100–150 mg/day IV, posaconazole oral suspension: 200 mg TID, strobil: 300 mg BID on day 1, then 200 mg daily, IV: 300 mg BID on day 1, then 200 mg daily, itraconazole suspension (200 mg PO every 12 h)	Primary combination therapy is not routinely recommended; addition of another agent or switch to another drug class for salvage therapy may be considered in individual patients; dosage in pediatric patients for voriconazole and for caspofungin is different than that of adults; limited clinical experience is reported with and/or long-term dosage of posaconazole in pediatric patients has not been defined
Invasive sinus aspergillosis	Similar to IPA	Adjunctive inhaled AmB may be useful	Surgical debridement as an adjunct to medical therapy
Tachyarrhythmial aspergillosis	Similar to IPA		Similar to IPA
Aspergillosis of the CNS	Similar to IPA	Surgical resection may be beneficial in selected cases	This infection is associated with the highest mortality among all of the different patterns of IA; drug interactions with anticonvulsant therapy
Aspergillus infections of the heart (endocarditis, pericarditis, and myocarditis)	Similar to IPA	Similar to IPA	Endocardial lesions caused by Aspergillus species require surgical resection; Aspergillus pericarditis usually requires pericardiectomy
Aspergillus osteomyelitis and septic arthritis	Similar to IPA	Similar to IPA	Surgical resection of debridement of bone and cartilage is important for curative intent
Aspergillus infections of the eye (endophthalmitis and keratitis)	Systemic IV or oral voriconazole plus intravitreal AmB or voriconazole instilled with partial vitrectomy	Similar to invasive pulmonary aspergillosis; limited data with echinocandins and poor ocular penetration by this class	Systemic therapy may be beneficial in management of Aspergillus endophthalmitis; ophthalmologic intervention and management is recommended for all forms of ocular infections; topical therapy for keratitis is indicated
Cutaneous aspergillosis	Similar to IPA	Similar to IPA	Surgical resection is indicated when feasible
Aspergillus peritonitis	Similar to IPA	Similar to IPA	Removal of peritoneal dialysis catheter is essential
Empiric and preemptive antifungal therapy	For empiric antifungal therapy, Liposomal AmB (3 mg/kg/day IV, caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter) for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200–300 mg every 12 h or 3–4 mg/kg q 12 h)	Similar to IPA	Preemptive therapy is a logical extension of empiric antifungal therapy in defining a high-risk population with evidence of invasive fungal infection (eg, pulmonary infiltrates or positive GM assay result)
Prophylaxis against IA	Posaconazole: Oral suspension: 200 mg TID Tablet: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily IV: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily	Voriconazole (200 mg PO BID), itraconazole suspension (200 mg PO every 12 h), micafungin (50–100 mg/day), caspofungin (50 mg/day)	Efficacy of posaconazole prophylaxis demonstrated in high-risk patients (patients with GVHD and neutropenic patients with AML or MDS)
<b>Saprophytic or colonizing syndromes of Aspergillus</b>			
Aspergilloma	No therapy or surgical resection	Itraconazole or voriconazole, similar to IPA	The role of medical therapy in the treatment of aspergillomas is uncertain; penetration into preexisting cavities may be minimal for AmB
Chronic cavitary pulmonary aspergillosis	Similar to IPA	Similar to IPA	Intralesional debridement demonstrated in most of these patients; long-term therapy may be needed; surgical resection may lead to significant complications; anecdotal response to IFN- $\gamma$ ; Trisacetic acid may be helpful in management of hemoptysis
<b>Allergic syndromes of Aspergillosis</b>			
ABPA	Itraconazole	Oral voriconazole (200 mg PO every 12 h) or posaconazole (dosage depends on formulation)	Corticosteroids are a cornerstone of therapy for aspergilloma; itraconazole has a demonstrable corticosteroid-sparing effect
Allergic rhinitis caused by Aspergillus	Polypectomy and sinus washout with intranasal corticosteroids	Antifungal therapy reserved for refractory or relapsing cases	

Abbreviations: ABLC, amphotericin B lipid complex; ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; AmB, amphotericin B; AML, acute myelogenous leukemia; BID, twice daily; CNS, central nervous system; GM, galactomannan; GVHD, graft-versus-host disease; IA, invasive aspergillosis; IFN- $\gamma$ , interferon gamma; IPA, invasive pulmonary aspergillosis; IV, intravenous; MDS, myelodysplastic syndrome; PO, oral; TID, 3 times daily.

## VII. Diseño Metodológico

Tipo de estudio:

Según el nivel de profundidad del conocimiento el presente estudio es descriptivo. De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, el tipo de estudio es observacional. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retrospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal. En el ámbito de la investigación clínico-epidemiológico, la presente investigación es un estudio de serie de casos, el cual se fundamenta en la aplicación del Enfoque Mixto, promueve la integración completa, es de carácter correlacional y se orienta por una generalización analítica o naturalista para construir y probar teorías.

En el ámbito (clínico-quirúrgico o epidemiológico o salud pública o humanidades o ciencias sociales, etc.), la presente investigación es una serie de casos (Piura, 2012), el cual se fundamenta en la aplicación del Enfoque Mixto, promueve la integración completa, es de carácter explicativo y se orienta por una generalización analítica o naturalista para construir y probar teorías (Hernández, Fernández y Baptista 2014).

### Área de estudio

Hospital Occidental Fernando Vélez Paíz

### Población y muestra:

Para el desarrollo de esta investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio será definida *por todos los pacientes* diagnosticado con Aspergilosis, atendidos en el Hospital Fernando Velez Paiz, durante el período de enero 2020 a diciembre de 2022.

El tamaño de la muestra en el presente estudio se corresponderá con el *criterio de censo* (Hernández, Fernández y Baptista, 2016. Pp 172), es decir, todos los pacientes disponibles, quienes

cumplan los criterios de inclusión y exclusión. El total de pacientes a ser incluidos o número de repeticiones en esta investigación será de 11 pacientes, según los datos facilitados por el departamento de estadísticas y registros médicos del HFVP, en el período enero 2020 a febrero 2022.

**Muestreo:** De tipo censo.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

#### Criterios de inclusión

- 1- Menores de 15 años.
- 2- Diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica
- 3- Expediente completo

#### Criterios de exclusión

- 1- Coinfección bacteriana pulmonar
- 2- Expediente incompleto

### **Fuente de información**

Secundaria obtenida de expedientes clínicos

### **Método de recolección de la información**

Para aplicar este instrumento primeramente se solicitó permiso al director médico y se explicó a las autoridades el objetivo del estudio, así como el llenado correcto del instrumento posterior a esto se procedió a realizar la encuesta uno a uno con los expedientes seleccionados y llenando de manera clara los aspectos del instrumento, y guardando la información de manera fidedigna, se hace énfasis en llenar todos los aspectos clínicos, radiológicos y de galactomanano en pacientes pediátricos.

### **Plan de tabulación y análisis.**

Una vez obtenidos los resultados fueron plasmados en tablas para su mejor análisis y presentación. Posteriormente estos datos fueron analizados para determinar la frecuencia y características clínicas, radiológicas y epidemiológicas de los pacientes estudiados. Posterior se hizo cruce de variables con variables clínicas, radiológicas y de galactomanano para hacer correlación.

Este cruce de variables dependientes con variables independientes para establecer análisis. Se utilizó frecuencia para las variables numéricas y porcentaje para las variables categóricas. Para valorar asociación, considerando significancia estadística al valor de P menor de 0.05.

Para el procesamiento y análisis de la información se utilizó el programa estadístico SPSS 22. Por medio del cual se realizó el cálculo de la prevalencia y análisis descriptivo.

### **Consideraciones éticas:**

Los aspectos éticos de esta investigación se fundamentaron en la declaración de Helsinki cuyos principios básicos son el respeto por el individuo, el derecho que este tiene a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la misma, teniendo en cuenta siempre como prioridad el bienestar del sujeto sobre los objetivos buscados en este estudio.

## Operacionalización de variables.

Describir las características socio demográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes en estudio.

Nombre de la variable	Tipo	Sub variable	Definición	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa orden	Edad cumplida en años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Número de años
Sexo	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino	Características biológicas, y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Masculino Femenino
Procedencia	Cualitativa nominal	Rural Urbano	Origen o territorio de donde viene una persona	Rural Urbano
Antecedentes patológicos personales	Cualitativa Nominal	Tuberculosis Asma bronquial aguda Neoplasias	Presencia de enfermedades crónicas en el paciente	Tuberculosis asma bronquial, neoplasias.
Factores de riesgos	Cualitativa Nominal	Estancia en UCIP	Riesgo, característica o exposición de	Estancia en UCIP Uso de corticoides

		Uso de corticoides Terapia inmunosupresora Neutropenia	un individuo que aumente la probabilidad de sufrir aspergilosis	Terapia inmunosupresora Neutropenia
Sintomatología	Cualitativa Nominal	Tos Sibilancias Fiebre	Conjunto de síntomas que son característicos de una enfermedad.	Tos Sibilancias Fiebre

2 Detallar los hallazgos radiológicos y paraclínicos de los pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva.

<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>
<b>TOMOGRAFÍA DE TÓRAX</b>	Nominal Cualitativa	Método de imagen que utiliza rayos x para crear imágenes transversales de tórax	Bronquiectasias Nódulos con halo Condensaciones árbol de brote
<b>BIOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA</b>	Nominal Cualitativo	Prueba que mide composición de la sangre, glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas.	Leucopenia Neutropenia Eosinofilia

<b>INMUNOGLOBULINA E</b>	Nominal Cualitativo	Cantidad de anticuerpos de IgE n sangre	Positiva Negativa
<b>GALACTOMANANO</b>	Cualitativa Nominal	Resultado de Galactomanano realizado	1.positivo 2. negativo
<b>VALOR DEL GALACTOMANANO</b>	Cuantitativa Continua	Valor en ODI	Valor del galactomanano en plasma
<b>DÍAS DE ESTANCIA AL DIAGNOSTICO</b>	Cuantitativa discretas	Días que transcurrieron en hospitalización para realizar el diagnostico	Número de días
<b>DÍAS DE ESTANCIA EN UCIP</b>	Cuantitativa discretas	Días de hospitalización en terapia intensiva	Número de días
<b>DÍAS DE USO DE CORTICOIDE</b>	Cuantitativas discretas	Días en que el paciente utilizo corticoides	Número de días.

### 3 Identificar el comportamiento de Galactomanano en la población en estudio

Nombre de la variable	Tipo	Definición	Unidad de medida
<b>Galactomanano</b>	Nominal Cualitativa	Prueba de monotest, automatizada, basada en inmunoensayo.	Positivo Negativo

- 4- Correlacionar la asociación existente entre clasificación radiológica y clínica con el resultado de galactomanano en pacientes incluidos en el estudio.

Variable conceptual	Variable operativa o indicador	Tipo de variable	Categoría
eje de causalidad y asociación  causa: hallazgos radiológicos  efecto: evolución clínica y resultado de galactomanano	Nódulos	Dicotómica	0.si 1.no
	Consolidaciones	Dicotómica	
	Bronquiectasia	Dicotómica	
		Dicotómica	
	Leucopenia	Dicotómica	0.si
	Neutropenia	Dicotómica	1.no
	Eosinofilia	Dicotómica	
	Días de estancia totales	Cuantitativa discreta	Numero de días
	Valor del galactomanano	Cuantitativa continua	
	Tipo de egreso		Valor del resultado



## VIII. Resultados

En el estudio realizado en la operacionalización del trabajo, se contó con la información de 11 pacientes que cumplían con los criterios para el mismo, teniendo los siguientes resultados:

En relación con las características sociodemográficas se encontró que el 72% (8) de los pacientes era del sexo masculino, el 27% restante era del sexo femenino. (tabla numero 1)

**Tabla n 1 - sexo de os pacientes incluidos en el estudio de aspergilosis pulmonar.**

**TABLA 1 SEXO DE LOS PACIENTES**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido hombre	8	72,7	72,7	72,7
Mujer	3	27,3	27,3	100,0
Total	11	100,0	100,0	

Fuente: instrumento de recolección de datos.

El área de procedencia de los pacientes fue predominantemente urbana 72.7% de estos pertenecían a este casco, únicamente 3 de los pacientes pertenecían al área rural.

**TABLA 2. EDAD DE LOS PACIENTES**

Fuente: tabla número 2

La edad de los pacientes se midió en años, como números enteros se encontró que de los 11 pacientes la mediana de edad fue de 7 años, así mismo el paciente más joven tenía menos de un año, 0.8 años equivalente a 8 meses, el paciente con mayor edad tenía 14 años.

**Tabla número 2 Edad según grupo etario pacientes incluidos estudio de aspergilosis HFVP**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	lactante mayor	3	27,3	27,3	27,3
	pre escolar	1	9,1	9,1	36,4
	Escolar	1	9,1	9,1	45,5
	Adolescente	6	54,5	54,5	100,0
	Total	11	100,0	100,0	

Encontrando que el 54% de los pacientes eran adolescentes, el 18% de los pacientes se encontraban en la edad pre escolar y escolar, no se encontraron pacientes lactantes menores, el 27.3% de los pacientes eran lactantes mayores. (tabla numero 2).

<b>Estadísticos</b>		
Tabla 2.1 Edad en años mediana, máxima y mínima de edad pacientes incluidos en el estudio aspergilosis pulmonar HFVP		
N	Válido	11
	Perdidos	0
Media		7,47
Mediana		7,00
Mínimo		0
Máximo		14

Dentro de los antecedentes personales patológicos, el 18% (2) de los pacientes, tenía diagnóstico de asma previo, el 9.1% (1) tenía fibrosis pulmonar, y el 9.1%(1) tenía diagnóstico de tuberculosis, ninguno de los pacientes tenía diagnóstico de neoplasia. (tabla numero 3)

**Tabla n 3 antecedentes patológicos personales pacientes incluidos en estudio de aspergilosis pulmonar HFVP**

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Asma bronquial	2	18,2	18,2
Fibrosis pulmonar	1	9.1	9.1
Tuberculosis pulmonar	1	9.1	9.1
Total	4	26.4	26.4

Fuente: instrumento de recolección de datos

**Tabla número 4 factores de riesgo pacientes incluidos en el estudio de aspergilosis pulmonar pediatría HFVP**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Estancia en UCIP	6	54.5%	54.5%
Uso de corticoides	8	72,7	72,7
Neutropenia	2	18.2%	18.2%

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Dentro de la sintomatología que se encontró que el 100% de los pacientes presento tos, fiebre y sibilancias, que el 54.6% (6) de los pacientes tuvo una estancia entre 1 a 2 semanas, seguido de 3 pacientes ( 28%) que presentaron una estancia de 3 semanas y solamente 2 pacientes ( 18%) presentaron 4 semanas o más de estancia intrahospitalaria.

En relación a los hallazgos radiológicos, al 100% de los pacientes, los principales hallazgos tomográficos fueron: bronquiectasia en 54.5% (6), nódulo con halo en un 54.5%(6), el hallazgo menos frecuente fueron consolidaciones con un ( 18%).

**Tabla número 5 hallazgos tomográficos de pacientes de aspergilosis HFVP**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Nódulo con halo	6	54.6%	54.6%
Consolidaciones.	2	18,2%	20,0
Bronquiectasia	6	54.6%	54.6%
Total	11	100,0	

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Dentro de la alteración de los exámenes de laboratorio, únicamente 1 paciente presento leucopenia.

De los 11 pacientes incluidos en esta serie de casos, 8 niños (72.7%) de lo pacientes presento una prueba de galactomanano positivo. De estos el valor oscilo entre 4 y 0.25 para una media de 0.80. (tabla numero 6)

**Tabla número 6 Valor galactomanano pacientes con aspergilosis pulmonar HFVP**

Número de casos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido 0	2	18,2	18,2
0	1	9,1	9,1
1	1	9,1	9,1
1	1	9,1	9,1
1	1	9,1	9,1
1	1	9,1	9,1
2	1	9,1	9,1
2	1	9,1	9,1
4	1	9,1	9,1
4	1	9,1	9,1
Total	11	100,0	100,0

Fuente: instrumento de recolección de datos.

### Estadísticos

Tabla 6.1 Valor galactomanano media mediana, mínima y máxima

N	Válido	11
	Perdidos	0
Media		1.32
Mediana		.80
Mínimo		0
Máximo		4

Fuente: tabla 6

Dentro de la evolución clínica encontramos que los pacientes cursaron un promedio de 21 días de hospitalización, con un máximo de 49 días y un mínimo de 5 días.

**Tabla 7 promedio de días de estancia total pacientes con aspergilosis pulmonar HFVP Estadísticos**

	Días desde el diagnóstico	Días de estancia intra hospitalaria TOTALES	Días de estancia corticoide antes del dx	Días de estancia en UCIP
N Válido	11	11	11	11
Perdidos	0	0	0	0
Media	12,73	21,55	10,91	8,18
Mediana	10,00	15,00	5,00	4,00
Mínimo	2	5	0	0
Máximo	43	49	43	24

Fuente: instrumento de recolección de datos.

De estos pacientes en su estancia en terapia intensiva pediátrica se encontró una mediana de 8 días, con un máximo de 24 días y un mínimo hasta de cero días, ya que 5 de los 11 pacientes no amerito ingreso a terapia intensiva pediátrica. (tabla 7)

De los 11 pacientes incluidos en el estudio, el 54.5% (6) utilizo corticoides con metilprednisolona, el 9.1% (1) de los pacientes utilizo dexametazona y 4 pacientes equivalentes al 36.4% no utilizaron ningún tipo de corticoides. (tabla 7)

De estos existió un promedio de días de uso de corticoides de 10.9 días, con un máximo de días de 43 días y un mínimo de 3 días.

En relación a la correlación existente entre los hallazgos radiológicos , el valor del galactomanano y la evolución clínica se encontró según el eje de causalidad realizado: entre la presencia de bronquiectasia y el valor del galactomanano de los pacientes para evaluar el nivel de dependencia entre variables al realizar una tabla de contingencia entre variables dicotómicas y cuantitativa discreta se encontró que en la mediana de 0.80 ODI de valor de galactatomanano existe un valor de R de Pearson 0.046 menor que el nivel crítico de comparación  $\alpha = 0.05$ , esto indica que se obtuvo

una respuesta estadísticamente significativa . Por lo tanto, la prueba de (Correlación de Pearson), demostró que existe *una* correlación significativa entre el tipo de patrón radiológico encontrado y el valor del galactomanano.

**Tabla número 8 de contingencia tomografía(Bronquiectasias)\*Valor galactomanano aspergilosis pulmonar HFVP**

Recuento

		Valor galactomanano			
		Media	Mediana	Minina	Máxima
tomografía (Bronquiectasias)	si	1.32	0.80	0.25	4

Fuente: instrumento de recolección de datos.

**Medidas simétricas**

	Valor	Error estandarizado asintótico <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Significación aproximada
Intervalo por R de Pearson	,046	,308	,137	,894 <sup>c</sup>
Ordinal por ordinal Correlación de Spearman	,087	,315	,261	,800 <sup>c</sup>
N de casos válidos	11			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en aproximación normal.

Fuente: tabla numero 8

Entre la presencia de nódulos pulmonares con halo y el valor del galactomanano de los pacientes para evaluar el nivel de dependencia entre variables al realizar una tabla de contingencia entre variables dicotómicas y cuantitativa discreta se encontró que en la mediana de 0.80 ODI de valor de galactatomanano existe un valor de R de Pearson 0.246 mayor que el nivel crítico de comparación  $\alpha = 0.05$ , esto indica que se obtuvo una respuesta no estadísticamente significativa. Por lo tanto, la prueba de (Correlación de Pearson), demostró que no existe una correlación significativa entre los nódulos pulmonares con halo y el valor del galactomanano.

**Tabla número 9. de contingencia tomografía (nódulo pulmonar con halo) \*Valor galactomanano aspergilosis pulmonar HFVP**

Recuento

	Valor galactomanano			
	Media	Mediana	Minina	Máxima
tomografía (Nódulo pulmonar con halo) si	1.32	0.80	0.25	4

Fuente: instrumento de recolección de datos.

**Tabla numero 9.1 Medidas simétricas nódulo pulmonar con halo/ valor galactomanano**

	Valor	Error estandarizado asintótico <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Significación aproximada
Intervalo por R de Pearson	,241	,281	,744	,476 <sup>c</sup>
Intervalo Ordinal por ordinal Correlación de Spearman	,419	,262	,386	,199 <sup>c</sup>
N de casos válidos	11			



- a. No se presupone la hipótesis nula.
- b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.
- c. Se basa en aproximación normal.

Fuente tabla numero 9

Tabla 10. **Aspergilosis broncopulmonar alergica**

**Aspergilosis broncopulmonar alergica**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	8	72.7	72.7	72.7
si	3	27.3	27.3	100.0
Total	11	100.0	100.0	

Fuete: Ficha de recolección de datos

Tabla 11 **Aspergilosis pulmonar invasiva**

**Aspergilosis pulmonar invasiva**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	3	27.3	27.3	27.3
si	8	72.7	72.7	100.0
Total	11	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Entre la forma de presentación de la patología en estudio, encontramos que predomino la aspergilosis pulmonar invasiva con un 72.7%, y aspergilosis broncopulmonar alérgica con un 27.3%.

## IX. Discusión

En el presente estudio encontramos que el sexo que predominó fueron los masculinos con un 73%, y el rango de edades no obtuvimos diferencias significativas, ya que la presentación en la mayoría de los grupos fue la misma, esto debido a que la edad por sí sola no es factor de riesgos, sino más bien el resto de factores encontrados, no así en los datos encontrados sobre la procedencia de los pacientes, en nuestro estudio el 72.7% son de origen urbano, esto como efecto a la localización de nuestra unidad de salud y su cobertura en cuanto a la población urbana principalmente, en los datos encontrados en la búsqueda de información, la procedencia rural predispone, para desarrollar aspergilosis pulmonar, ya que cuenta con las características adecuadas como hábitat de este hongo.

Llama la atención que los pacientes estudiados previamente no contaban con patologías, sino previamente sanos, un 18% con diagnóstico de asma bronquial, 9% con tuberculosis y fibrosis pulmonar. Lo cual los pacientes sanos como principal predisposición fue el ingreso a cuidados intensivos, el uso de corticoides, o infecciones virales. En cuanto al antecedente de asma bronquial es importante mencionarlo ya que según los criterios de Rosenberg-Patterson es un criterio mayor para clasificar asma broncopulmonar alérgica, y el antecedente de tuberculosis pulmonar predispone a desarrollar aspergilosis pulmonar invasiva ya que estos cuentan con algún grado de inmunosupresión, y según revista de infección por aspergilosis, reporta que paciente con inmunosupresión exógena desarrollan aspergilosis invasiva. (Ramirez-Avila, 2016)

Observamos que el uso de corticoides de forma prolongada, aunque no eran pacientes oncológicos, según la revista Journal Fungi, es uno de los factores de riesgos para aspergilosis invasiva, así como estancia hospitalaria en cuidados intensivos predisponen hasta en un 54.6%, a desarrollar esta patología como se reporta en el artículo, Invasive Aspergilosis in Children: Update on Current Guidelines donde los pacientes hospitalizados en cuidados intensivos tienen alto riesgo de desarrollar aspergilosis pulmonar invasiva ya que estos pueden asociarse a SDRA, con afectación mucociliar, que predisponiendo a la colonizaciones de *Aspergillo spp.*.

La sintomatología encontrada en el 100% de la población en estudio fueron tos, sibilancias, y fiebre con una duración de más de 2 semanas aproximadamente. La fiebre y tos esta descrito en *Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines* que es uno de los factores del huésped tomados en cuenta para definir los criterios clínicos de probable, posible, probada, según EORTC, y las sibilancias es uno de los factores para definir ABPA Cystic Fibrosis Foundation. Además, la sibilancia puede asociarse a infecciones respiratorias virales severa, lo cual incrementa el riesgo para desarrollar aspergilosis invasiva, virus como *Influenza*, *Sincitial respiratorio*, *SARS-COV 2*, provocan daño del epitelio pulmonar, esto sirve como una puerta de entrada potencial para las colonizaciones de especies de *aspergillus*.

De la población en estudio encontramos que el 73% de la población presento aspergilosis pulmonar invasiva, y este se relacionó con los hallazgos tomográficos encontrando nódulo con halo y bronquiectasias con un 54.6% encontrados con los pacientes con ABPA, los cuales son lesiones características de esta patología, lo cual es esperado ya que es uno de los criterios para la clasificación de ABPA y API.

El resultado de galactomanano fue positivo en 72.7% de los pacientes, con un valor promedio entre 4 y 0.25, considerando como valor de corte positivo aquellos con resultados mayor a 0.5 ODI. En 2015 se realizó un estudio con el título de Medición de los niveles séricos de galactomanano en pacientes con aspergilosis invasiva en paciente inmunocomprometidos con resultados de 0,5 como valor de corte, y la sensibilidad de la prueba fue del 78% y la especificidad del 85% así mismo en la revista *Pediatric Invasive Aspergillosis* de *Journal of fungi*, menciona que uno de los biomarcadores para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva es el galactomanano con una sensibilidad del 84% con un intervalo de confianza de 66 - 93%, y una especificidad 88% con un intervalo de confianza de 60-97%. Cabe mencionar que un resultado negativo no descarta la enfermedad, ya que existen criterios para tomar en cuenta en el diagnostico para aspergilosis pulmonar según la EORTC y ISHAM, en donde mencionan criterios microbiológicos indirectos.

## X. Conclusiones.

Encontramos que esta patología puede afectar a cualquier grupo de edad, que afecta principalmente al sexo masculino. Los principales factores de riesgos en nuestra población fue el uso de corticoides y estancia hospitalaria en cuidados intensivos. Los pacientes diagnosticados con aspergilosis pulmonar eran previamente sanos, y la forma clínica de presentación que se encontró fue aspergilosis pulmonar invasiva.

Los resultados de tomografía correspondieron con los diagnósticos en un 100%, a diferencia del resultado de galactomanano ya que no estuvo positivo en el 100% de los casos estudiados.

Las características clínicas más importante como sibilancias, tos, fiebre estuvo presente en el 100% de los pacientes, con una duración de 2 semanas aproximadamente.

La correlación clínica y radiológica fue muy relevante en el diagnóstico de aspergilosis pulmonar ya que el 100% de los pacientes presentaron estos hallazgos.

## XI. Recomendaciones

Pesonal que trabaja en HFVP

Puesto que los síntomas clínicos de la aspergilosis pulmonar son tardíos e inespecíficos, en la práctica habitual es fundamental estratificar a los enfermos por grupos de riesgo.

Es importante para lograr mejorar el pronóstico de aspergilosis pulmonar tener un alto índice de sospecha no solo en aquellos pacientes inmunocomprometidos sino en aquellos inmunocompetente.

Disminuir el uso prolongado de corticoides, el cual se considera como factor predisponente para desarrollar aspergilosis pulmonar.

A la Direccion del HFVP

Seguir garantizando el galactomanano como biomarcador fúngico para sospecha diagnostica.

Realizar estudios analíticos de casos y controles que permitan diferencia el riesgo atribuible de cada factor, para establecer qué factores deben ser intervenidos con prioridad.

## XII. Referencias Bibliográficas

- Oguma T, Taniguchi M, Shimoda T, Kamei K, Matsuse H, Hebisawa A, Takayanagi N, Konno S, Fukunaga K, Harada K, Tanaka J, Tomomatsu K, Asano K. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Japan: A nationwide survey. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):79-84.
- Sehgal IS, Choudhary H, Dhooria S, Aggarwal AN, Bansal S, Garg M, Behera D, Chakrabarti A, Agarwal R. Prevalence of sensitization to *Aspergillus flavus* in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Med Mycol.* 2019 Apr 01;57 (3):270-276.
- Vitte J, Ranque S, Carsin A, Gomez C, Romain T, Cassagne C, Gouitaa M, Baravalle-Einaudi M, Bel NS, Reynaud-Gaubert M, Dubus JC, Mège JL, Gaudart J. Multivariate Analysis As a Support for Diagnostic Flowcharts in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Proof-of-Concept Study. *Front Immunol.* 2017;8: 1019.
- Chauhan B, Santiago L, Kirschmann DA, Hauptfeld V, Knutsen AP, Hutcheson PS, Woulfe SL, Slavin RG, Schwartz HJ, Bellone CJ. The association of HLA-DR alleles and T cell activation with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Immunol.* Oct 15; 159 (8):4072-6.
- Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E, Castro M, Slavin RG, Bellone CJ. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Oct; 106(4):723-9.
- Bhankhur D, Singla N, Aggarwal D, Chander J. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis among patients with severe bronchial asthma in a tertiary care hospital in Northern India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019 Jan-Mar; 62(1):111-113.
- Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med.* 2016 Dec;10(12):1317-1334.
- Gago S, Denning DW, Bowyer P. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease. *Med Mycol.* 2019 Apr 01;57(Supplement\_2):S219-S227.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G., Participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--

state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 2003 Oct 01;37 Suppl 3:S225-64.

Greenberger PA, Smith LJ, Hsu CC, Roberts M, Liotta JL. Analysis of bronchoalveolar lavage in allergic bronchopulmonary aspergillosis: divergent responses of antigen-specific antibodies and total IgE. J Allergy Clin Immunol. Aug;82(2):164-70.

Kauffman HF, Tomee JF, van der Werf TS, de Monchy JG, Koëter GK. Review of fungus-induced asthmatic reactions. Am J Respir Crit Care Med. Jun;151(6):2109-15; discussion 2116.

Agarwal R, Khan A, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. PLoS One. 2010 Dec 15;5(12):e15346.

1, B. R. (2015). Aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Medigrapic* , 4 - 5.

Armando J López-Gaitán, M. S.-A.-C. (2021). Aspergilosis Pulmonar Asociada a COVID-19 (CAPA) en un Hospital de Nicaragua: Prevalencia y Factores de Riesgo de Mortalidad. *IDS*, 1.

blandon gomez, Y. (2016). galacto manano positivo en pacientes y su correlección clínica . *pubmed*, p 22-23.

CASILDA OLVEIRA FUSTER, E. D. (2014). Diagnóstico por la imagen en las. *Monografías en Neumología*, 8.

Espinoza, D. O. (2018). Incidencia de Aspergilosis en los pacientes del Hospital Carlos Roberto. *Incidencia de Aspergilosis en los pacientes del Hospital Carlos Roberto*, 30-31.

González, J. P. (29 Noviembre 2020). Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente pediátrico. *Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente pediátrico*, 4.

Hurtado1, A. V. (2013). Aspergilosis pulmonar por tomografía computarizada en el paciente pediátrico . *Aspergilosis pulmonar por tomografía computarizada en el paciente pediátrico*.

Jesús Fortún\*, Y. M. (2015). Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *ELSEVIER*, 2-3.

- Julio Maggiolo M.1, L. R. (2010). Aspergilosis broncopulmonar alérgica en niños con enfermedad pulmonar crónica y fibrosis quística. *Revista chilena de pediatría*, 2.
- Leeflang MMG, D.-O. Y.-G. (2015). Medición de los niveles séricos de galactomananos para detectar la aspergilosis invasiva en pacientes inmunocomprometidos. *Cochrane*, 1.
- Luis Alcalá, P. M. (2018). Aspergillus y aspergilosis. *Aspergillus y aspergilosis*, 1.
- Rodrigo Collado-Chagoya, J. H.-R. (2021). Aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Medigraphic*, 4-5.
- Rodríguez1, E. C. (2021). Conocimientos y tendencias actuales sobre la aspergilosis broncopulmonar alérgica. *SciELO*.
- Seung Beom Han, S.-k. K. (2015). Características clínicas y pronóstico de la aspergilosis pulmonar invasiva en niños coreanos con enfermedades hematológicas/oncológicas. *journal of corean medical ciencia*, 3.
- Sonia M. Restrepo-Gualteros1, 2. L.-B.-M.-M. (2015). Aspergilosis pulmonar invasiva: reporte de un caso. *scielo*, 6.
- Thomas F. Patterson, 1. G. (2016). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of. *IDSA*, 28-30.
- Thomas Lehrnbecher 1\*, A. H. (2018). Diagnostic Approaches for Invasive. *frontiers in microbiology*, 4.
- Walicka-Serzysko K, S. D. (2017). COLONIZACIÓN FÚNGICA EN PACIENTES CON FIBROSIS. *UNIVERSIDAD DE SEVILLA*, 160.



## XIV Anexos

Ficha de recolección de datos.

### Ficha recolectora de datos

Asociación clínica, radiológica con el resultado de galactomanano en pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva en el servicio de pediatría del Hospital Fernando Vélez Paiz en el período Enero-diciembre 2020-2022

Fecha: \_\_\_\_\_ Número de expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Procedencia: 1) Urbano: \_\_\_\_\_ 2) Rural: \_\_\_\_\_

Antecedentes personales patológicos

Tuberculosis SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Asma bronquial SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Neoplasias SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Fibrosis quística \_\_\_\_\_

Factores de riesgos asociados

Hospitalización en UCI SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Tiempo de hospitalización en UCI al momento del diagnóstico: \_\_\_\_\_

Estancia hospitalaria: \_\_\_\_\_

Uso de corticoides SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Tipo de corticoide: \_\_\_\_ Dias de corticoides

Neutropenia SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Terapia inmunosupresora SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

## Síntomas

- a) Tos SI \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- b) Fiebre SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
- c) Sibilancias SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

## Estudios de imágenes

- a) Tomografía SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
- b) Bronquiectasias: \_\_\_\_\_ Nodulo con Halo: \_\_\_\_\_ Consolidacion: \_\_\_\_\_
- c) Galactomanano positivo \_\_\_\_\_ negativo \_\_\_\_\_
- d) Valor del galactomanano: \_\_\_\_\_
- e) Cultivo si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- f) Biometría hemática leucopenia \_\_\_\_\_ neutropenia \_\_\_\_\_ eosinofilia \_\_\_\_\_