

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, MANAGUA
Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes



Tesis para optar al título de especialista en Medicina Interna:
Incidencia de Aspergilosis en los pacientes del Hospital Carlos Roberto
Huembes, en el periodo de Febrero 2015-Enero 2017

AUTORA: Dra. Michelle García González

Tutor Científico:

Capitán y Dr. Oscar Leonel Chávez Espinoza
Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas

Tutor Metodológico:

Comisionada y Dra. María Elena Márquez
Epidemióloga

Managua, Nicaragua Febrero 2017

«Agradecimiento»

A Dios por todas las bendiciones recibidas

A mi familia por todo el amor y apoyo incondicional que me ofrecieron durante todos estos años.

A mi tutor por su paciencia, persistencia, motivación y conocimientos impartidos.

ÍNDICE

CAPITULO 1	GENERALIDADES	PAGINA
1.1	Introducción	4
1.2	Antecedentes	6
1.3	Justificación	7
1.4	Planteamiento del Problema	8
1.5	Objetivos	9
1.6	Marco Teórico	10
CAPITULO 2	DISEÑO METODOLÓGICO	
2.1	Tipo de Estudio	26
2.2	Universo/Muestra	26
2.3	Criterios de Inclusión y Exclusión	27
2.4	Operacionalización de las Variables	28
2.5	Métodos, Técnicas e Instrumento de recolección de datos	31
2.6	Procedimiento de recolección de datos e información	31
2.7	Plan de tabulación y análisis	31
2.8	Aspectos Éticos	32
CAPITULO 3	DESAROLLO	
3.1	Resultados	33
3.2	Discusión de Resultados	35
3.3	Conclusiones	38
3.4	Recomendaciones	39
CAPITULO 4	BIBLIOGRAFIA	40
CAPITULO 5	ANEXOS	43

Capítulo I. Generalidades

1.1 Introducción

La incidencia de las infecciones micóticas sistémicas ha aumentado en las últimas décadas como consecuencia de la inmunosupresión provocada por la quimioterapia, los trasplantes y la infección por VIH , así como de la mayor supervivencia de los pacientes graves debido a los adelantos en los cuidados intensivos. 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 ⁽⁵⁾.

En la actualidad, la aspergilosis invasiva constituye la causa más frecuente de mortalidad por neumonía infecciosa en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y una causa importante de infección diseminada y respiratoria oportunista en otros pacientes inmunocomprometidos. Además, el género *Aspergillus* también produce una amplia variedad de enfermedades crónicas, saprofitas y alérgicas.

Durante los últimos 10 años se han logrado importantes avances en el reconocimiento e identificación de las infecciones micóticas invasoras en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos gracias a la incorporación de nuevas herramientas diagnósticas y avances en el uso e interpretación de los estudios de imágenes y el desarrollo de criterios diagnósticos de consenso internacional ⁽⁷⁾.

El Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes atiende aproximadamente una población de 48,000 pacientes entre asegurados y funcionarios. El servicio de Medicina Interna de dicho centro brinda atención a pacientes con múltiples comorbilidades tales como diabetes mellitus tipo 2 y Enfermedades pulmonares entre otras. A pesar de no contar con un programa para pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana existe una población portadora del VIH a la cual se les brinda manejo de infecciones oportunistas y su seguimiento. Asimismo este centro cuenta con servicio de Oncología donde se brinda quimioterapia a los pacientes oncológicos (Entre ellos portadores de Leucemia, Linfoma u otras enfermedades hematológicas) que ameriten. A pesar de que no cuenta con una

unidad de trasplante esta variada población de pacientes con múltiples comorbilidades es un blanco fácil para infecciones micóticas.

Como consecuencia de lo expuesto, se realizó el presente estudio no solo con el propósito de poder estratificar a aquellos pacientes con factores de riesgo para 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 medica prolongada. Siendo esta investigación 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.

1.2 Antecedentes

Se han realizado estudios en los que se abordan micosis sistémicas invasoras encontrándose que uno de los agentes más comunes es *Aspergillus ssp* . En Chile, Cruz y Piontelli publicaron en 2011 un estudio donde se describieron las enfermedades fúngicas invasoras, diagnosticadas con cultivos en adultos y niños de cinco hospitales de la región de Valparaiso. Se diagnosticaron 51 enfermedades fúngicas invasoras destacando 13 en pacientes hematológicos y 10 en inmunocompetentes de UCI adultos. Se evidenció que 13 de 15 especies aisladas fueron aspergillus, siendo *A. fumigatus* el más frecuente. Entre las levaduras predominó *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*

La mortalidad de enfermedad fungica invasora por *Candida* fue de 42,4% y de enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos de 86,6%. Otro estudio publicado por Rabagliati en Junio 2009 donde se realizó un estudio de vigilancia de enfermedad fúngica invasora en pacientes adultos hematológicos y receptores de trasplante de médula ósea del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre Enero 2004 y Enero 2008. Se identificaron 41 episodios de enfermedad fúngica invasora de los cuales aspergilosis fue el más frecuente en un 26% en pacientes oncológicos y receptores de trasplante de medula ósea. Candidiasis fue la segunda enfermedad fúngica invasora en frecuencia ⁽¹⁰⁾.

En el Hospital Carlos Roberto Huembes no existen estudios previos sobre incidencia de aspergilosis.

1.3 Justificación

En las últimas décadas, ha aumentado la incidencia de infecciones micóticas sistémicas debido a la inmunosupresión ocasionada por la quimioterapia, trasplantes, infección por VIH. Entre ellas la aspergilosis es responsable de 80-90% de las infecciones micóticas sistémicas y representa una tasa de mortalidad global de aproximadamente 60% ⁽⁷⁾.

Es de interés abordar una investigación donde se establezca la incidencia de aspergilosis 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 disminuir los altos costos por días de hospitalización y terapia medica prolongada secundario al diagnóstico de una micosis invasora sistémica.

1.4 Planteamiento del Problema

Datos sobre la incidencia de aspergilosis son escasos y su incidencia varía. Según el Centro Para Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos debido a que la aspergilosis no es una enfermedad reportable el número de casos es difícil de determinar sin embargo la Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) afecta entre 1 – 15% de los pacientes con fibrosis quística. Se calcula que 2.5% de los adultos con asma también son portadores de ABPA que constituye 4.8 millones de personas. Se estima que de estos 4.8 millones de personas 400,000 también son portadores de aspergilosis pulmonar crónica ⁽⁶⁾.

En el Hospital Carlos Roberto Huembes a pesar de que durante las consultas y hospitalizaciones de pacientes con diagnóstico de aspergilosis se hace la adecuada categorización de la enfermedad para determinar su manejo y tratamiento no está documentado dicho ejercicio y mucho menos está documentado los diferentes factores de riesgo asociados a esta enfermedad en nuestro medio.

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesta, se plantea la siguiente pregunta principal del presente estudio ¿Cuál es la incidencia de aspergilosis en los pacientes del Hospital Carlos Roberto Huembes en periodo de Febrero 2015- Enero 2017 ?

Las preguntas de sistematización correspondientes se presentan a continuación:

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con aspergilosis en el periodo 2015-2017 en el Hospital Carlos Roberto Huembes?
2. ¿Cuáles son los diferentes tipos de aspergilosis diagnosticados en el periodo 2015-2017 en los pacientes del Hospital Carlos Roberto Huembes ?
3. ¿Cuáles son los factores de riesgo más relevantes asociados a los pacientes diagnosticados con aspergilosis en el periodo 2015-2017, en el Hospital Carlos Roberto Huembes?

1.5 Objetivos

Objetivos Generales

Analizar la incidencia de Aspergilosis en los pacientes del Hospital Carlos Roberto Huembes, en el periodo de Febrero 2015-Enero 2017.

Objetivos Específicos

1. Identificar las características sociodemográficas y antecedentes personales patológicos de los pacientes diagnosticados con aspergilosis en la población a estudio.
2. Determinar las diferentes formas clínicas de aspergilosis y los métodos diagnósticos utilizados en los pacientes ingresados.
3. Establecer los factores de riesgos asociados a aspergilosis en los pacientes a estudio.
4. Conocer la condición de egreso hospitalario de los pacientes diagnosticados con aspergilosis.

1.6 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* ⁽¹⁾.

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 ⁽²⁾.

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. Dada la complejidad de algunos de estos esquemas de clasificación y la ausencia de una estandarización del diagnóstico molecular, se ha sugerido que algunos aislados sean calificados como miembros de «especies-complex». Con el reciente uso de técnicas de diagnóstico molecular, basadas en la amplificación de la región ITS, la caracterización de agentes patógenos se ha incrementado dramáticamente para incluir más de 250 especies en 7 subgéneros y en múltiples secciones ⁽⁵⁾. De la mayoría de las especies de *Aspergillus spp.* se conoce su forma asexual, pero para algunas especies se conoce también la forma teleomórfica (sexual), incluyendo formas patógenas como *Aspergillus nidulans* (teleomórfica: *Emericella nidulans*), *Aspergillus amstelodami* (teleomórfica:

Eurotium amstelodami) o recientemente, el agente más común *Aspergillus fumigatus* (teleomórfica: *Neosartorya fumigata*) y otros. En un intento de simplificar la nomenclatura el nombre *Aspergillus* se mantiene de forma generalizada. La mayoría de las formas invasivas están producidas por *A. fumigatus-complex*, el agente más común de la sección *Fumigati* (donde se incluyen numerosos agentes, como *A. fumigataffinis* o *A. lentulus*, entre otros), seguido de *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. Con el incremento de inmunosupresión la lista de especies patógenas se ha ampliado, incluyendo *A. nidulans*, *A. sydowii*, *A. alliaceus*, *A. avenaceus*, *A. calidoustus* y otros ⁽⁵⁾.

La aspergilosis causa afectaciones en los pacientes que se pueden definir como invasivas, saprofiticas o alérgicas. Las enfermedades invasivas causadas por las especies de *Aspergillus* incluyen infecciones del tracto respiratorio bajo, senos paranasales y la piel como puerto de entrada. El sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y otros tejidos pueden ser infectados como resultado de diseminación hematogena o extensión directa de los focos de infección contiguos. El compromiso saprofitico incluye la otomicosis por *Aspergillus* y el aspergiloma pulmonar. Las afecciones alérgicas abarcan la sinusitis alérgica por *Aspergillus* y la aspergilosis broncopulmonar alérgica ⁽⁵⁾.

Formas Clínicas

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La sintomatología clínica de la ABPA con lleva 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 ^(6,20).

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 inmunodeprimidos.

El aspergiloma o aspergiloma simple es una pelota fúngica compuesta por hifas, fibrina, moco y detritus celulares que anidan o colonizan una cavidad pulmonar previa. La aspergilosis crónica cavitada (anteriormente denominado aspergiloma complicado) afecta a pacientes inmunocompetentes que desarrollan una o más cavidades durante varios meses, habitualmente en lóbulos superiores y si progresan pueden llegar a desarrollar formas crónicas fibrosantes. Estas formas clínicas de aspergilosis se suelen observar en pacientes con tuberculosis, ABPA, cáncer de pulmón resuelto, neumotórax con formación de bullas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y sarcoidosis fibro-cavitada.

La aspergilosis crónica necrotizante suele afectar a pacientes con algún grado de compromiso inmunológico, como diabetes, alcoholismo, corticoterapia y algunos pacientes con SIDA. Presentan una clínica no tan crónica (semanas más que meses), por lo que algunos prefieren denominarla como aspergilosis pulmonar subaguda ⁽⁸⁾.

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 ^(12,18). No obstante, en cualquier paciente con factores de riesgo la presencia de síntomas respiratorios junto a la presencia de nódulos o

infiltrados pulmonares deben hacer pensar en una aspergilosis pulmonar. La radiografía de tórax no es específica, pero la tomografía computarizada (TC) puede mostrar lesiones focales características. La aspergilosis pulmonar suele presentar uno o múltiples nódulos, con o sin cavitación, con consolidación segmentaria o infiltrado peribronquial o derrame pleural. Al igual que las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos dependen de las características del huésped. La progresión radiológica en la aspergilosis pulmonar ha sido más estudiada en pacientes neutropénicos. En estos pacientes, los hallazgos iniciales suelen incluir nódulos con un contorno atenuado a su alrededor (signo del halo), que refleja hemorragia y edema circundante a la lesión. Con el tratamiento y evolución favorable estos nódulos aumentan, pueden necrosarse en su parte central, lo cual hace disminuir su densidad y favorecer el atrapamiento aéreo (signo del menisco aéreo o media luna). La traqueobronquitis constituye la forma clínica más frecuente en pacientes con trasplante de pulmón y, en menor medida, en pacientes con SIDA. Predomina el componente de disnea, tos y expectoración de moldes mucosos. La radiografía de tórax y TC pueden ser normales o mostrar engrosamiento de la vía aérea, infiltrados parcheados o nódulos centrolobulares⁽⁹⁾. Se han descrito diferentes patrones: la aspergilosis bronquial obstructiva se asocia con la producción de tapones mucosos producidos por crecimiento de hifas en la vía aérea, pero con poca afectación mucosa o invasión; la traqueobronquitis ulcerativa expresa una invasión focal de la mucosa traqueobronquial y/o cartílago por hifas; la traqueobronquitis pseudomembranosa se caracteriza por una extensa inflamación e invasión del árbol traqueobronquial con presencia de pseudomembranas y detritus necróticos sobre la mucosa bronquial. Los pacientes con trasplante pulmonar pueden desarrollar aspergilosis traqueobronquial como infección del material de sutura. Esta complicación puede reducirse si se utilizan suturas de monofilamentos de nylon en lugar de sedas. También se pueden observar formas traqueobronquiales en pacientes con neoplasias hematológicas, trasplante de progenitores y EPOC. Si existe angio-invasión, *Aspergillus spp.* se puede diseminar más allá del tracto respiratorio y afectar piel, sistema nervioso central (SNC), ojos, hígado, riñones y otras estructuras.

A nivel de senos paranasales, *Aspergillus spp.* puede presentarse de forma similar a la mucormicosis. Las formas localizadas, más indolentes y de curso subagudo se pueden ver en pacientes con grados de inmunosupresión menor, sin embargo la extensión rino-orbitaria

suele ser característica de pacientes con neutropenias prolongadas. En éstos, la neutropenia puede justificar una ausencia de reacción inflamatoria y predominar los fenómenos necróticos. No obstante, fiebre, congestión nasal, dolor facial y periorbitario suelen estar presentes. Si se afecta la órbita pueden asociarse síntomas oculares (visión borrosa, proptosis, equimosis, parálisis oculomotora o ceguera por trombosis de la arteria central de la retina). La infección puede extenderse al seno cavernoso, produciendo trombosis del mismo y extensión al SNC. El diagnóstico por imagen mediante TC o resonancia magnética (RM) puede confirmar lesiones focales, erosión ósea, o engrosamientos de la mucosa sinusal. Para el diagnóstico suele ser necesaria la obtención de múltiples biopsias. La aspergilosis del SNC puede observarse en el contexto de enfermedad diseminada o como extensión desde una aspergilosis sinusal. La clínica neurológica puede conllevar deterioro cognitivo, déficit focal o crisis comiciales. La TC o RM suele poner en evidencia alguno de estos patrones: lesiones en anillo compatibles con abscesos cerebrales; infartos corticales o subcorticales con o sin hematomas asociados; o engrosamiento de mucosa sinusal con engrosamiento dural por extensión.

La aspergilosis del SNC se asocia con una mortalidad superior al 80%. La endoftalmitis ocular se puede observar en el seno de una aspergilosis diseminada o por extensión corneal secundaria a heridas traumáticas contaminadas. La infección invasiva provoca destrucción de estructuras oculares y grandes déficits funcionales que en ocasiones obligan a la enucleación. (7)La endocarditis por *Aspergillus spp* es menos frecuente que la producida por *Candida spp*. y suele asentar sobre válvulas protésicas. Habitualmente ocurre como consecuencia de contaminación en el acto quirúrgico de la cirugía valvular. También pueden observarse como complicación de infecciones de catéteres endovasculares o en pacientes adictos a drogas intravenosas. De forma característica los pacientes presentan fiebre y embolismos sépticos. A pesar de tratarse de una infección endovascular, los hemocultivos rara vez son positivos, como en todas las formas de aspergilosis. El pronóstico es sombrío, incluso en presencia de tratamiento combinado médico-quirúrgico.

La aspergilosis cutánea suele ser primaria, tras inoculaciones locales, traumatismos abiertos, catéteres vasculares, quemaduras, vendajes contaminados, etc.; y más rara vez se produce en el contexto de infecciones diseminadas. La angio-invasividad de *Aspergillus*

spp. hace que estas lesiones sean frecuentemente necróticas y para su diagnóstico sea necesario una biopsia profunda, con extensión subcutánea y confirmación de invasión tisular por hifas. La aspergilosis gastrointestinal puede producir invasión local y expresarse como tiflitis, úlceras colónicas, dolor abdominal, y/o sangrado intestinal ^(6,7).

Factores de Riesgo

Aquellas condiciones que comprometen la respuesta inmune a nivel pulmonar y sistémico ante la inhalación de esporas son consideradas como factores de riesgo. La invasión es favorecida tras la inhalación de grandes cantidades de conidias (p. ej. construcciones o demoliciones), o cuando las características del paciente no permiten un aclarado adecuado de las mismas. Los factores de riesgo clásico incluyen: neutropenia profunda y mantenida y recibir dosis altas de corticosteroides u otras drogas que produzcan inmunodeficiencia celular severa. No obstante, en los últimos años estamos atendiendo a un creciente número de formas invasivas de aspergilosis en pacientes con menor grado de inmunosupresión, como son los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), especialmente en aquellos con EPOC, que reciben terapia corticoidea inhalada o sistémica. Las mayores incidencias de Aspergilosis Invasiva se observan en los pacientes con enfermedades hematológicas. Entre éstos, son habitualmente considerados de alto riesgo los siguientes: neutropenias profundas (neutrófilos $<100/\text{mm}^3$) y prolongadas (>14 días) o si existe un déficit importante de la inmunidad celular a consecuencia de la quimioterapia, radioterapia, infección por citomegalovirus (CMV), enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) o el tratamiento con corticoides, anti-TNF o alemtuzumab ⁽¹²⁾. En este grupo se incluye el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico de sangre de cordón o con disparidad HLA, el TPH con EICH y las leucemias agudas (mieloblástica o linfoblástica) y síndromes mielodisplásicos (SMD) en inducción, reinducción o rescate ⁽¹⁰⁾. En los últimos años se han identificado otros factores de riesgo de AI relacionados con la comorbilidad, el tratamiento inmunosupresor, el grado de contaminación del aire ambiental y cierta predisposición genética. Con respecto a esta última, se ha puesto de manifiesto la importancia de diferentes polimorfismos genéticos (lectina de unión a manosa [Mannose-binding lectin –MBL–, Toll-like receptor [TLR4-2], dectina-1, plasminógeno, inteleucina-10, surfactante pulmonar, etc.) ⁽¹⁷⁾. En los receptores

de un trasplante hepático, la incidencia de AI se estima entre el 1 y el 9%. En esta población se han caracterizado una serie de factores específicos que elevan significativamente el riesgo de padecer una AI. Tanto el retrasplante como la insuficiencia renal se colocan entre los factores de riesgo más importantes. Otros factores asociados a la aparición de una AI son la necesidad de trasplante por insuficiencia hepática fulminante, la infección por CMV y una estancia prolongada en la UCI. La incidencia de la AI en el trasplante pulmonar es la más elevada entre los receptores de TOS y se sitúa entre el 4 y el 23,3%. La colonización de la vía aérea por *Aspergillus spp.* durante los 6 primeros meses tras el trasplante aumenta en 11 veces el riesgo de padecer la enfermedad. Otros factores que confieren un mayor riesgo a esta población son la isquemia de la anastomosis bronquial, el trasplante unipulmonar, la hipogammaglobulinemia, la colocación de una prótesis bronquial y la infección por CMV ⁽¹⁹⁾. La mortalidad de la AI en el trasplante pulmonar depende de la presentación clínica. Los pacientes que padecen una traqueobronquitis tienen una mortalidad alrededor del 25% mientras, que en los que sufren una enfermedad pulmonar invasora es del 67 al 82%. La incidencia de AI en pacientes ingresados en la UCI varía del 0,3 hasta el 5,8%, y la infección se asocia a una mortalidad global que puede exceder el 80%, con una mortalidad atribuible del 20% ⁽¹⁹⁾.

Pruebas Diagnosticas

Las especies de *Aspergillus* crecen bien en un medio estándar y es posible identificarlas a nivel de especie en la mayoría de los laboratorios. Siempre que sea posible, es importante la confirmación por cultivo para distinguir la aspergilosis de otras infecciones por hongos filamentosos, como la fusariosis y la scedosporiosis. Los cultivos sanguíneos tienen una utilidad limitada ya que los resultados no suelen ser positivos incluso en casos de infección diseminada. El lavado broncoalveolar, la aspiración percutánea transtorácica o la biopsia toracoscópica asistida por video son procedimientos estándar para establecer el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva ⁽⁵⁾. Es probable que las muestras de tejido y líquido obtenidos en estos procedimientos revelen las características hifas tabicadas con dicotomía angular al examen microscópico directo o las especies del *Aspergillus* en los cultivos. Siempre que sea factible, se cultivan las muestras obtenidas a través de estos procedimientos en medios fúngicos para el crecimiento óptimo de las especies de

Aspergillus. No obstante, es probable que los resultados de los exámenes citológico y patológico, los frotis directos y los cultivos resulten falsos negativos para las muestras clínicas de los pacientes que están recibiendo tratamiento antimicótico sistémico y en los casos en los que no pudo efectuarse un procedimiento diagnóstico directamente en el área afectada (por ejemplo, cuando no puede efectuarse un examen o lavado por broncoscopia directamente en el área afectada o cuando el broncoscopio o la aguja de la biopsia no llegan a los tejidos infectados). Por lo tanto, la falta de cultivos o frotis directos positivos no descarta el diagnóstico de aspergilosis invasiva. Además, aislar las especies de *Aspergillus* de las muestras clínicas por medio de procedimientos invasivos puede resultar poco práctico en pacientes inestables hemodinámicamente, gravemente hipóxicos, con plaquetas bajas o con trastornos avanzados de coagulación. En consecuencia, a menudo se utilizan otros marcadores de infección en la evaluación de pacientes en riesgo de contraer aspergilosis invasiva ^(5,9).

Debido al avance tecnológico en la TC, el mayor reconocimiento del signo del halo y del signo del cuarto creciente en los pacientes inmunocomprometidos ha facilitado en gran medida el diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes con enfermedades hematológicas. Aunque característicos, estos signos radiológicos no se usan para diagnosticar la aspergilosis pulmonar invasiva. Las infecciones causadas por otros hongos filamentosos angioinvasores, como los Zigomicetos, la especie *Fusarium* y la especie *Scedosporium*, así como las especies *Pseudomonas aeruginosa* y *Nocardia*, pueden ser la causa del signo del halo y otros signos radiológicos previamente descritos para la aspergilosis ⁽⁷⁾. Si bien en pacientes neutropénicos se describieron bien estos aspectos radiológicos más característicos de la aspergilosis pulmonar invasiva, se sabe menos sobre los rasgos de estas lesiones en otros pacientes inmunocomprometidos. Además es probable que la disponibilidad del inmunoanálisis enzimático (EIA) para detectar el galactomanan contribuya de manera sustancial al diagnóstico sin cultivo de la aspergilosis invasiva. El EIA para el galactomanan ha sido validado en modelos de animales y en pacientes como un marcador alternativo para la detección de la aspergilosis invasiva. El antígeno galactomanan se ha detectado también en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes que padecen aspergilosis del SNC y en muestras de líquido de lavado

broncoalveolarde pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva, aunque el empleo del EIA para detectar el galactomanan en estos contextos es experimental. Además de facilitar la detección precoz, la evaluación seriada de la antigenemia de galactomanan puede facilitar el seguimiento terapéutico. Sin embargo, este uso en serie del galactomanan para realizar el seguimiento terapéutico continúa en la fase experimental. En consecuencia, es esencial que se determine la duración de la terapia no solo mediante la normalización de la antigenemia sino también mediante la resolución de los hallazgos clínicos y radiológicos. Varios estudios bien realizados referidos a este sistema de EIA han demostrado que tiene una tasa de efectividad positiva en la detección de aspergilosis invasiva en pacientes con neoplasias hematológicas. Sin embargo, es probable que la sensibilidad sea menor en pacientes que no presentan neutropenia, posiblemente a causa de una menor carga fúngica residual o a los anticuerpos contra el *Aspergillus* ⁽¹³⁾. El empleo combinado de la determinación de la presencia del antígeno galactomanan en suero y la detección de infiltrados pulmonares mediante el uso temprano de la TC debe mejorar la detección de la aspergilosis pulmonar invasiva y permitir la iniciación más temprana del tratamiento antimicótico. Diversas variables, como la profilaxis o tratamiento antimicótico, reducen significativamente los niveles de galactomanan circulante. La existencia de resultados falso positivos se ha publicado en diversos contextos, incluyendo pacientes que recibían antibióticos específicos (piperacilina-tazobactam y amoxicilina-clavulanato), en casos de colonización neonatal con *Bifidobacterium*, en casos de hospitalizaciones en los cuales se utilizó Plasmalyte en los líquidos de lavado broncoalveolar, y en pacientes internados que presentaban otras micosis invasivas (incluyendo histoplasmosis, blastomicosis y la micosis causada por *Penicillium*). A pesar de estas limitaciones, este análisis es una prueba complementaria útil para establecer el diagnóstico precoz, en particular cuando se utiliza en la evaluación en serie de pacientes con alto riesgo de infección ^(13,14).

Otro marcador circulante potencial para la detección de la aspergilosis es el (1r3)-b-D-glucan detectado por los ensayos Tachypleus o Limulus. Estos ensayos que se utilizan para detectar la presencia de (1r3)-b-D-glucanos son una variante del Limulus que se emplea para detectar la endotoxina. La presencia de (1r3)-b-D-glucanos en suero implica la presencia de invasión fúngica pero no es específica para la especie *Aspergillus*. ^(6,7) Los resultados falso positivos pueden presentarse en diversos contextos, como a través de tubos

para muestras de sangre, tamices y filtros de membrana del tipo en profundidad para procesamiento de sangre contaminados con glucanos, y pruebas in vitro que utilizan diversos antibióticos (p. ej., algunas cefalosporinas, carbapenemas y ampicilina más sulbactam). El ensayo Fungitell (Cape Cod Inc.) para la detección de los (1r3)-b-D-glucanos está aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de EE.UU. (FDA, por su sigla en inglés) para el diagnóstico de micosis invasivas, incluyendo la aspergilosis. Un estudio publicó que, entre 283 pacientes con leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico que estaban recibiendo profilaxis antimicótica, el análisis de detección de (1r3)-b-D-glucanos resultó sensible y específico en la detección precoz de 20 micosis invasivas comprobadas o probables, incluyendo candidiasis, fusariosis, tricosporonosis y aspergilosis. El cuerpo de conocimientos en otras poblaciones de alto riesgo de contraer aspergilosis invasiva es limitado y es necesaria una mayor investigación en estas poblaciones. El diagnóstico basado en la PCR, que amplifica los genes fúngicos específicos de *Aspergillus* (habitualmente genes de ADN ribosómico), se ha revelado considerablemente prometedor en la aspergilosis invasiva. Sin embargo estos sistemas no se han estandarizado, no están comercialmente disponibles y continúan en fase de investigación. La combinación de métodos diagnósticos que no se basen en cultivos (como, PCR y GM, y GM y [1r3]-b- D-glucan) es una importante línea de investigación que puede mejorar el valor predictivo global de estos sistemas ^(6,7). Otro avance reciente en la evaluación de laboratorio del género *Aspergillus* es el desarrollo de la metodología estandarizada para las pruebas de sensibilidad antifúngica. No se han establecido los valores críticos interpretativos para ninguno de los fármacos antimicóticos que actúan contra los hongos filamentosos. Sin embargo, nuevos avances a través del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio brindan métodos reproducibles para las pruebas de sensibilidad antifúngica. Otros estudios que utilizan estos métodos in vitro pueden mejorar el fundamento para la selección de compuestos antifúngicos en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. Si bien la resistencia a los azoles presentada por el género *Aspergillus* no es habitual, según las publicaciones, los pacientes expuestos en forma crónica a los triazoles antifúngicos presentan infecciones resistentes causadas por cepas con altas concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Al reconocer que otros hongos filamentosos, como la especie *Fusarium*, la *Scedosporium*, diversos hongos dematiáceos (pigmentados) y

zigomicetos, pueden causar infecciones similares, es preciso establecer un diagnóstico microbiológico definitivo siempre que sea posible. Es probable que los hongos filamentosos que no pertenecen al género *Aspergillus* requieran distintos fármacos antimicóticos y tengan un pronóstico diferente al del género *Aspergillus* ⁽⁹⁾.

Tratamiento de las Infecciones por *Aspergillus ssp.*

Aspergillus fumigatus-complex produce más del 50% de los casos de AI y es habitualmente sensible a anfotericina B, voriconazol, itraconazol, posaconazol y equinocandinas. *A. terreus* y *A. nidulans* son resistentes a anfotericina B. Dentro de la sección Fumigati existen especies resistentes a anfotericina B y voriconazol como *A. lentulus* y *A. fumigataffinis*. También las cepas de *A. calidoustus* se suelen mostrar resistentes a los azoles. Pero quizás lo más preocupante es la aparición en los últimos dos años de cepas de *A. fumigatus* resistentes a voriconazol e itraconazol, fundamentalmente en Holanda y el norte de Europa. Aunque no está claro su origen, se le atribuye una posible fuente ambiental en relación con los abonos de jardinería y se asocian con un mecanismo de resistencia asociado a la mutación TR-L98H del gen que codifica *cyp51A* y que le confiere un carácter de clonalidad, aunque también se han documentado desarrollo de resistencias adquiridas a voriconazol en tratamientos prolongados ^(6,15).

Tratamiento de inicio en la aspergilosis invasiva

Recientemente se han publicado diferentes guías para el manejo de la AI. Existe un amplio consenso para considerar voriconazol el tratamiento de elección de AI, en consecuencia con un estudio que mostró superioridad sobre anfotericina B convencional, donde consiguió una respuesta del 53 vs. 32% y un aumento de supervivencia a las 12 semanas (71 vs. 58%). Voriconazol puede presentar limitaciones para su uso en presencia de daño hepático o en pacientes que reciben fármacos con riesgo de interacción, fundamentalmente agentes calcineurínicos en los pacientes trasplantados. Anfotericina B liposomal también ha confirmado su eficacia en tratamiento de inicio de AI con resultados similares a los obtenidos con voriconazol ⁽¹⁵⁾. En este estudio la dosis de 10 mg/kg/d no

supuso ninguna mejora sobre la dosis de 3mg/kg/d (~50% eficacia en ambas ramas) y fue peor tolerada. En un estudio analizando el uso de caspofungina en el tratamiento de primera línea de AI en pacientes neutropénicos de alto riesgo, ésta no alcanzó los resultados esperados, mostrando una eficacia (33%) inferior a la deseada. No obstante, a diferencia de los estudios de voriconazol y AmB-L, en el estudio de caspofungina solo se incluyeron pacientes con AI probada o probable, lo que condicionó un reclutamiento de pacientes con un estado de enfermedad más avanzado. Sin embargo, pese al menor número de pacientes incluidos de los previstos, y a diferencia de lo ocurrido en el estudio en pacientes no trasplantados, se cumplieron los objetivos marcados se consideró que la caspofungina fue eficaz y segura en el tratamiento de la AI microbiológicamente confirmada. No existen estudios suficientemente contrastados con la utilización de micafungina, anidulafungina o posaconazol en AI en primera línea ⁽¹⁶⁾.

Tratamiento de rescate y combinación en la aspergilosis invasiva

Como tratamiento de rescate en casos refractarios o intolerantes se pueden usar las formulaciones lipídicas de AmB o voriconazol (si no se ha usado como primera línea), caspofungina, posaconazol y micafungina; todos ellos poseen una frecuencia de respuesta en esta indicación del 40-50%. Itraconazol, aunque presenta experiencias favorables su uso no es recomendado dado que el mecanismo de acción es similar a voriconazol, pero posee peor biodisponibilidad. En general, en el tratamiento de rescate es recomendable cambiar de grupo terapéutico o utilizar tratamiento de combinación. Se han comunicado respuesta favorables con combinación de voriconazol y caspofungina en pacientes onco-hematológicos y en trasplantados, o con ambisome-caspofungina. Desde un punto de vista teórico, no contrastado en estudios clínicos controlados, el tratamiento de combinación puede estar indicado en el tratamiento de rescate y en pacientes graves, con enfermedad diseminada y en aquellos con afectación del SNC ^(15,16).

Duración del tratamiento y medidas complementarias en la aspergilosis invasiva

No se pueden emitir recomendaciones generales sobre la duración del tratamiento y se deberá individualizar en cada caso según sea la evolución clínica y radiológica. Se recomienda mantener el tratamiento hasta la desaparición de los signos radiológicos, habitualmente con un mínimo de 6 a 12 semanas. Puede ser recomendable prolongar el tratamiento con voriconazol oral durante varias semanas para tratar la existencia de posibles micro focos residuales de aspergilosis. La monitorización de los niveles séricos de GM, aunque útiles en predecir la respuesta inicial no son útiles para determinar la duración del tratamiento. Las indicaciones quirúrgicas de la AI se van reduciendo a medida que mejora el pronóstico con el tratamiento médico. Si la situación hematológica lo permite, fundamentalmente el recuento plaquetario, se recomienda la resección quirúrgica en los casos de hemoptisis, cuando sea masiva o secundaria a una lesión que se localice cerca de los grandes vasos, en la enfermedad sinusal, en la infiltración del pericardio, grandes vasos, hueso, tejido subcutáneo o SNC durante el tratamiento, si las lesiones son aisladas. Un estudio con un reducido número de pacientes con AI del SNC en tratamiento con voriconazol confirmó una mejor evolución en los pacientes sometidos a cirugía; no obstante, hay pacientes que responden al tratamiento médico en esta situación en ausencia de cirugía. Se puede considerar la cirugía de lesiones residuales antes de someterse a nuevo episodio de riesgo, tipo quimioterapia intensiva o TPH. También debe ser valorada la cirugía en lesiones pulmonares cavitadas residuales, en presencia de hemoptisis recurrente o amenazante o con episodios de sobreinfección bacteriana grave. En los casos de endocarditis, dado el mal pronóstico del tratamiento médico en solitario, se hace recomendable la cirugía y sustitución valvular o de los tejidos afectados para el manejo de esta forma de enfermedad. Siempre que sea posible, se debe reducir el factor de riesgo asociado. Así se deberán retirar (si es posible) o disminuir las dosis de los agentes inmunosupresores y especialmente de los esteroides. Es frecuente la utilización de factor estimulante de granulocitos o de granulocitos y macrófagos en pacientes neutropénicos para acelerar su recuperación. También se ha utilizado el interferón (IFN) gamma en alguno de

estos pacientes. Sin embargo, no existe evidencia de que estas medidas se asocien con una reducción de la mortalidad ^(15,21).

Tratamiento de aspergilosis invasiva en poblaciones especiales

La utilización de voriconazol (o posaconazol o itraconazol) en la AI debe ser siempre monitorizada con determinación de niveles séricos, dada la variabilidad de absorción y metabolización de los mismos y las posibles interacciones medicamentosas. El tratamiento de la AI en otro tipo de pacientes inmunodeprimidos, no hematológicos, puede tener algunas características diferenciales. Los triazoles son unos inhibidores muy potentes de las isoenzimas del complejo CYP3A hepático, por lo que incrementan de forma considerable las concentraciones séricas de los principales inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina/inhibidores de la enzima m-TOR; everolimus, sirolimus). El itraconazol incrementa la concentración sérica de CsA o tacrolimus entre un 40-83%. En el caso de administrar voriconazol se debe disminuir la dosis del inhibidor calcineurínico entre un 50-60%. La coadministración de voriconazol y sirolimus está formalmente contraindicada aunque algunos autores lo han utilizado reduciendo la dosis de sirolimus entre un 75 y un 90%. La utilización de posaconazol obliga a disminuir la dosis de tacrolimus o CsA entre un 60 y un 75%. Las equinocandinas tienen pocas interacciones farmacológicas, siendo la caspofungina la más dependiente, mientras que anidulafungina es la que tiene menos interacciones. La administración de caspofungina reduce la concentración de tacrolimus en cerca del 20% y la CsA puede incrementar alrededor del 35% la concentración de caspofungina. Lamicafungina es un inhibidor leve del enzima CYP3A, con lo que puede incrementar las concentraciones de sirolimus un 20%. Los estudios farmacocinéticos de anidulafungina han demostrado que no necesita ajuste en su dosis cuando se administra con otros fármacos inmunosupresores.

Tratamiento de la aspergilosis crónica pulmonar

Es necesaria la individualización de estos pacientes. En los casos de aspergiloma simple solo es recomendable la resección quirúrgica en los casos sintomáticos, especialmente si existe hemoptisis. En estos pacientes puede ser necesario el tratamiento antifúngico si la cirugía no es posible y existe progresión clínica o radiológica. En casos con hemoptisis amenazante e imposibilidad quirúrgica, puede ser apropiada la embolización. No es recomendable el tratamiento (médico ni quirúrgico) de aspergilomas asintomáticos, sin progresión radiológica. El pronóstico de la aspergilosis crónica cavitada o fibrosante en ausencia de tratamiento conlleva una mortalidad a tres y 7 años del 25 y 70%, respectivamente. Por tanto, es recomendable su tratamiento con voriconazol (200 mg/12 h) o itraconazol (200 mg/12 h) y monitorización de niveles séricos. También se ha utilizado posaconazol con buenos resultados. La duración requerida suele ser de por vida. En los pacientes con mayor gravedad se puede iniciar tratamiento intravenoso con voriconazol o anfotericina. También se ha utilizado en algunos de estos casos micafungina con resultados similares. En los pacientes con formas necrotizantes también se recomienda una actitud terapéutica similar, dado que estas formas clínicas son más agresivas ⁽¹⁶⁾.

Tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

El tratamiento de aspergilosis broncopulmonar alérgica persigue controlar los episodios inflamatorios y limitar la progresión del daño pulmonar. Los corticoides son la base del tratamiento, pero hay evidencia del beneficio del tratamiento combinado con itraconazol o voriconazol. El episodio agudo (estadio I) o las exacerbaciones recurrentes (estadio III) son tratados con 0,5 a 1 mg/kg/día de prednisona durante 14 días, con reducción paulatina hasta la suspensión en 3-6 meses. El estadio II (remisión) y estadio V (fibrosis pulmonar) no requieren corticoides. En el estadio IV (asma dependiente de corticoides), en casos de altos requerimientos de corticoides o en casos de recidivas frecuentes es recomendable el tratamiento con itraconazol o voriconazol durante 16

semanas. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a IgE. En un estudio con 7 niños con fibrosis quística y ABPA pobremente controlados con corticoides, la administración de omalizumab (300 a 375mg subcutáneos cada dos semanas, permitió la mejoría clínica y suspensión de corticoides en todos los niños con un seguimiento de 11 semanas a 18 meses. Otro estudio abierto en 16 adultos con ABPA, sin fibrosis quística, el uso de omalizumab durante un año también se asoció a una reducción de exacerbaciones y al uso de corticoides en relación a los episodios del año anterior en ausencia de omalizumab (20).

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 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 correlacional ⁽¹⁶⁾. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retro-prospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal ⁽²⁴⁾. En el ámbito de la investigación clínico-epidemiológico, la presente investigación es un estudio 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 ⁽¹⁵⁾.

2.2 Área de Estudio

El presente estudio se desarrolló en el servicio de Medicina Interna en las salas de hospitalización de privado, INSS y el área de gobernación con expedientes de pacientes que estuvieron hospitalizados con diagnóstico de aspergilosis.

2.3 Universo y Muestra en estudio

La población objeto de estudio fue definida por todos los pacientes con diagnóstico de Aspergilosis, atendidos en el Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes, durante el período de Febrero 2015 a Enero de 2017. El tamaño de la muestra en el presente estudio, se corresponde con el censo de todos los individuos disponibles para esta población de estudio que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. El total de pacientes en estudio fue de 10 los cuales si cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, descritos a continuación.

2.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes atendidos en el Hospital Carlos Roberto Huembes.
- Pacientes con diagnóstico de aspergilosis.

2.3.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes fuera del periodo del estudio.
- Pacientes que no hayan sido atendidos en el Hospital Carlos Roberto Huembes.
- Expedientes incompletos.

2.4 Operacionalización de las Variables

Objetivo 1. Identificar las características sociodemográficas y antecedentes personales patológicos de los pacientes diagnosticados con aspergilosis en la población a estudio.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Numérica discontinua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad cumplida en años
Sexo	Nominal	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Masculino Femenino
Procedencia	Nominal	Es el origen territorial de donde proviene una persona	Rural Urbano
Escolaridad	Ordinal	Es un indicador que determina la capacidad del conocimiento de una persona desde el punto de vista cultural, social e intelectual.	Analfabeta, Primaria Secundaria, Universitario.
Ocupación	Nominal	Empleo u oficio que puede realizar un persona	
Antecedentes patológicos	Nominal	Presencia de enfermedades crónicas en el paciente	Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Tuberculosis, Asma, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH, Neoplasias, Hepatopatía Crónica, Parkinson, Transplantes, Enfermedades Hematológicas, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo

OBJETIVO 2. Determinar las diferentes formas clínicas de aspergilosis y los métodos diagnósticos utilizados en los pacientes ingresados.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO	DEFINICION	UNIDAD DE MEDIDA
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Nominal	Episodios recurrentes de obstrucción bronquial en pacientes asmáticos, con fiebre, malestar, expectoración de moldes mucosos oscuros, eosinofilia y en ocasiones hemoptisis.	Si No
Aspergilosis pulmonar crónica	Nominal	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.	Si No
Aspergilosis Invasiva	Nominal	Las formas clínicas locales más frecuentes de aspergilosis invasiva (AI) tienen lugar a nivel pulmonar y en senos paranasales, pueden afectar al tracto gastrointestinal, SNC, o piel.	Si No

Métodos Diagnósticos	Nominal	Procedimiento por medio del cual se identifica una enfermedad.	Hallazgos clínicos Estudios de imagen Antígeno galactomanano Cultivo
----------------------	---------	--	---

Objetivo 3. Establecer los factores de riesgos asociados a aspergilosis en los pacientes a estudio.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO	DEFINICION	UNIDAD DE MEDIDA
Factor de riesgo	Nominal	Rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir aspergilosis	Neutropenia Estancia en UCI Uso de corticoides Quimioterapia Radioterapia Uso de terapia inmunosupresora

Objetivo 4. Conocer la condición de egreso hospitalario de los pacientes diagnosticados con aspergilosis.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO	DEFINICION	UNIDAD DE MEDIDA
Condición de egreso	Nominal	Es el retiro de los servicios de hospitalización de un paciente que ha ocupado una cama del hospital.	Alta Fallecido Abandono

2.5 Métodos, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

Método de recolección de datos fue cuantitativo utilizando como técnica de recolección de datos, una ficha de recolección de datos a partir de expedientes clínicos.

2.6 Procedimientos para la recolección de Datos e Información

Basado en la técnica de recolección de datos, ficha de recolección de datos a partir del expediente clínico se clasificaron los expedientes de aquellos pacientes con diagnóstico de aspergilosis y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Una vez clasificados los expedientes se procedió a completar ficha de recolección de datos (Ver Anexo)

2.7 Plan de Tabulación y Análisis Estadístico

A partir de los datos que fueron recolectados, se diseñó la base datos correspondientes, utilizando el software estadístico SPSS, v. 20 para Windows. Una vez que se realizó el control de calidad de los datos registrados, fueron realizados los análisis estadísticos pertinentes.

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (*cuantitativas o cualitativas*) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos, se realizaron los análisis descriptivos correspondientes a las variables nominales y/o numéricas, entre ellos: (a) El análisis de frecuencia, (b) las estadísticas descriptivas. Además, se realizaron gráficos del tipo: (a) barras de manera univariadas, (b) gráfico de cajas y bigotes, que describan en forma clara y sintética, la respuesta de variables numéricas, discretas o continuas. El estudio no permitió otras pruebas estadísticas.

2.8 Aspectos Éticos y de Bioseguridad

Se considera esta investigación como sin riesgo para los pacientes por las características del mismo de ser de recolección de información a través de ficha de recolección de datos. a No representó modificación en terapia de manejo de patología de base de los pacientes por lo tanto no representa riesgo para los mismos.

CAPÍTULO 3. DESARROLLO

3.1 RESULTADOS

El presente estudio se realizó en el Hospital Carlos Roberto Huembes, en el área de Medicina Interna, con expedientes de pacientes que estuvieron ingresados en salas de gobernación, INSS y privado. Se incluyó un total de diez pacientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, obteniéndose los siguientes resultados.

3.1.1 Características sociodemográficas y antecedentes personales patológicos de los pacientes diagnosticados con aspergilosis en la población a estudio

En cuanto a la edad, el mínimo de edad encontrado en los pacientes con diagnóstico de aspergilosis fue de 20 años, el máximo de edad fue de 74 años. Se observó una media de 46 años con una moda de 20 años (Tabla 1). Con respecto al sexo se encontró que el 50% correspondieron al sexo masculino y el 50% al sexo femenino (Tabla 2). El 90% de los pacientes incluidos en este estudio eran de procedencia urbana siendo únicamente el 10% de procedencia rural (Tabla 3). El 50% de estos pacientes eran habitantes del departamento de Managua mientras que el restante 50% habitaban en los departamentos de Chinandega, Masaya, Estelí, Chontales y Matagalpa (Tabla 4). Dentro de los pacientes estudiados un 30% de estos tenía escolaridad primaria y 30% había culminado su educación primaria. Únicamente un 40% tenía educación superior (Tabla 5). Se encontró entre los 10 pacientes incluidos en el estudio diferentes ocupaciones tales como docente, policía, cadete, contador público, comerciante, panadero, médico, ayudante de producción, ama de casa y agente de seguridad. Siendo cada una de estas ocupaciones representada en un 10%. (Tabla 6).

En el estudio realizado se encontró que el 60 % de los pacientes diagnosticados con aspergilosis en el Hospital Carlos Roberto Huembes tenía como antecedente tuberculosis. Mientras que enfermedades tales como asma bronquial, hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus tipo 2 se encontraron como antecedente patológico en un 20%. Únicamente un 10% de los pacientes diagnosticados con aspergilosis tuvo como

antecedente patológico enfermedades tales como VIH, carcinoma del conducto auditivo y sarcoma.(Figura 7)

3.1.2 Diferentes tipos de aspergilosis diagnosticados y los métodos diagnósticos utilizados en los pacientes ingresados

Entre los diferentes tipos de aspergilosis diagnosticados en los pacientes del Hospital Carlos Roberto Huembes se encontró que el 80% de los pacientes fueron diagnosticados con aspergilosis pulmonar. Únicamente un 10% de los pacientes cursaron con aspergilosis invasiva y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) (Figura 8). En el 100% de los pacientes se realizó un diagnóstico clínico y radiológico mediante estudios de imágenes. Sin embargo únicamente en un 40% de los pacientes a los cuales se les realizó diagnóstico de aspergilosis fue enviado el antígeno galactomanano (Figura 9).

3.1.3 Factores de riesgo asociados a aspergilosis en los pacientes a estudio

Se evidencio en los pacientes con diagnóstico de aspergilosis como factor de riesgo la quimioterapia y radioterapia ambos en un 10% respectivamente. No se logró evidenciar otros factores de riesgos comúnmente encontrados en pacientes con dicho diagnostico tales como estancia en UCI o uso de corticosteroides (Figura 10).

3.1.4 Condición de egreso hospitalario de los pacientes diagnosticados con aspergilosis.

El impacto de los factores de riesgos ocurridos en este estudio, conllevaron a complicaciones mayores las cuales condujeron a un desenlace del 20 % de pacientes muertos por aspergilosis (Tabla 11).

3.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se realizó un estudio en los pacientes con diagnóstico de aspergilosis del Hospital Carlos Roberto Huembes durante el periodo de Febrero 2015- Enero 2017, específicamente en el periodo del estudio se identificaron un total de 10 pacientes los cuales cumplieron los criterios de inclusión para dicho estudio.

Los casos de aspergilosis diagnosticados en el Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes durante el periodo señalado se caracterizaron por su heterogeneidad tanto por los grupos etarios, diferentes ocupaciones y múltiples patologías de base presentadas.

Se identificó una media de edad de 46 años con una mínima edad de 20 años y máxima edad de 74 años. Sin embargo la literatura médica no señala una edad promedio que predisponga a aspergilosis. El 50% de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el presente estudio eran del sexo femenino y el restante 50% del sexo masculino. Este comportamiento de aspergilosis en nuestro centro corresponde a el de Rabagliati *et al* ⁽²⁶⁾ donde la edad media para aquellos pacientes con diagnóstico de aspergilosis es de 49 años, sin embargo predominó el género masculino en 53,8%. El 90% de nuestros pacientes con diagnóstico de aspergilosis fue de procedencia urbana principalmente de la capital, Managua, a pesar de que no existe evidencia médica de que la procedencia del paciente predisponga al desarrollo de aspergilosis

Este estudio no encontró ninguna ocupación con mayor prevalencia a pesar de que las Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América colocan a aquellos pacientes que trabajan en áreas de construcción con mayor riesgo de aspergilosis. ⁽²⁴⁾

Múltiples estudios concuerdan que las enfermedades hematológicas (principalmente leucemia y linfoma) se asocian directamente a riesgo de aspergilosis. Cuetera *et al* ⁽⁹⁾, en el 2003, evidenció aspergilosis invasiva hasta en un 29% en pacientes con enfermedades hematológicas y los clasifica de alto riesgo para contraer aspergilosis seguido de aquellos pacientes en riesgo intermedio tales como pacientes con diabetes, VIH, enfermedades pulmonares y neoplasias no hematológicas. Asimismo Rabagliati *et al* en el 2009 identifica casos de aspergilosis de los cuales el 61.5% correspondieron a pacientes con leucemia mieloide aguda. Sin embargo en el presente estudio un 60 % de los pacientes presentó

como antecedente principal tuberculosis pulmonar. Únicamente un 20% de los pacientes presentaron otras neoplasias no hematológicas tales como sarcoma y carcinoma de conducto auditivo y un 10% se asoció al Virus de Inmunodeficiencia Humana. No se evidencio aspergilosis en ningún paciente con enfermedad hematológica de base y debido a que en el Hospital Carlos Roberto Huembes no se realizan trasplantes de progenitores hematopoyéticos y no cuenta con una unidad de trasplante no se describieron estos casos. Cabe destacar que *Aspergillus* podría estar sub-diagnosticado en estos pacientes ya que no hay búsqueda activa en estos pacientes y tampoco existe un estudio protocolizado de diagnóstico a cada paciente en riesgo sino que se basó en resultados obtenidos de exámenes solicitados según la sospecha diagnóstica por el equipo oncológico tratante. Se lograron evidenciar otras enfermedades que son catalogadas de riesgo intermedio por Cuetera *et al* ⁽⁹⁾, en su estudio, para desarrollar aspergilosis tales como diabetes mellitus tipo 2 (20%) y otras enfermedades pulmonares (A asma bronquial en un 20%). El 80% de las formas clínicas de aspergilosis diagnosticadas en este estudio fue aspergilosis pulmonar crónica lo cual coincide con Rabagliati *et al* ⁽²⁶⁾ donde predominó la localización pulmonar en un 76.9%.

A diferencia de Rabagliati *et al* ⁽²⁶⁾ donde el diagnóstico de aspergilosis demostrada se basó en evidencias histológicas o cultivos en un 11.5% y un 88% de los casos se diagnosticó con características clínicas, estudios de imágenes y galactomanano positivo. En el Hospital Carlos Roberto Huembes no se cuenta con medios de cultivo para hongos y se observó que el 100% de los casos de aspergilosis en este periodo se diagnosticó mediante hallazgos clínicos y radiológicos. Se envió antígeno galactomanano para el diagnóstico solamente en un 40 % de los pacientes. Examen que en la actualidad es una herramienta útil y precoz en el diagnóstico de aspergilosis y que según las Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América es un marcador preciso para el diagnóstico de aspergilosis en poblaciones de pacientes pediátricos y adultos ⁽²⁴⁾. Múltiples factores pudieron intervenir para el envío de este marcador tales como disponibilidad y costos.

En este estudio de serie de casos se evidencio como principales factores de riesgo para contraer aspergilosis el uso de quimioterapia y radioterapia a diferencia de Cruz *et al* ⁽⁸⁾ donde se evidencio como principal factor de riesgo neutropenia. Sin embargo en este

estudio a pesar que los pacientes tenían como factor de riesgo el uso de quimioterapia y radioterapia estos pacientes no se encontraban neutropenicos. Los pacientes que presentaron estos factores de riesgo tuvieron complicaciones mayores que tuvieron como desenlace la muerte. La mortalidad de estos dos pacientes fue de un 100% y podrían estar influyendo varios factores: tales como patología de base y forma clínica de aspergilosis diagnosticada en estos pacientes.

Sin duda este estudio de serie de casos refleja una realidad parcial de lo que sucede con las micosis tales como *Aspergillus* en Nicaragua, aun así es un avance conocer la situación local lo cual es la base para poder planificar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento enfrentando así de mejor forma estas infecciones.

3.3 CONCLUSIONES

Basado en los resultados encontrados se llegaron a las siguientes conclusiones:

- Se identificaron un total de 10 de casos de aspergilosis en los pacientes del Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017.
- El antecedente de tuberculosis fue el de mayor prevalencia en los pacientes con diagnóstico de aspergilosis.
- La mayoría de los pacientes con aspergilosis en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017 se diagnosticaron con aspergilosis pulmonar crónica.
- Se realizó diagnóstico por medio de hallazgos clínicos y radiológicos sin embargo no se logró enviar antígeno galactomanano a todos los pacientes con sospecha clínica y radiológica.
- El uso de quimioterapia y radioterapia fueron los factores de riesgo asociados al diagnóstico de aspergilosis en los pacientes durante este periodo.

Recomendaciones

- Puesto que los síntomas clínicos de la aspergilosis 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 tener un alto índice de sospecha no solo en aquellos pacientes inmunocomprometidos sino en aquellos con mayor prevalencia en nuestra población hospitalaria tal es el caso de aquellos pacientes con antecedente de tuberculosis pulmonar por lo cual recomendamos una búsqueda activa en estos pacientes.
- Debido a que no contamos con cultivo para hongos en muchos centros hospitalario recomendamos realizar antígeno galactomanano a pacientes con factores de riesgo ya sea sérico o en lavado bronquioalveolar.

4. Bibliografía

1. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2009;135:805–26.
2. Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002;34:714.
3. Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B, et al. Occurrence and kinetics of false-positive *Aspergillus* galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol*. 2006;44:389–94.
4. Bochud PY, Chien JW, Marr KA, Leisenring WM, Upton A, Janer M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *New Engl J Med*. 2008;359:1766–77.
5. Brook, Geo. *Microbiologia Medica de Jawetz*. Editorial McGrawhill. 25 ed, 2010, p 655
6. Cdc.gov. (2017). Aspergillosis Statistics | Aspergillosis | Types of Fungal Diseases | Fungal Diseases| CDC. [online] Available at: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/statistics.html> [Accessed 15 Feb. 2017].
7. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289–97.
8. Cruz R, Piontelli E, Enfermedad fúngica invasora en pacientes de cinco hospitales de la Región de Valparaíso, Chile. 2004 a 2009. *Rev Chil Infect* 2011; 28(2): 123-129
9. Cuetera Maria Soledad et al. El diagnóstico de laboratorio de la aspergilosis invasora. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 90-98
10. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses

- Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813–21
11. Fortun Jesus, Meije Angela, Fresco Gema. *Aspergilosis. Formas Clinicas y Tratamiento. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(4):201–208
 12. Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al., Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:435–54. (SEIMC) Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:435–54.
 13. García-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem-cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1041–50.
 14. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care.* 2005;9:R191–9.
 15. Guerrant, Richard. *Principios y Practicas de Medicina Tropical.* Editorial Saunders. 2011
 16. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408–15.
 17. Hernández, Roberto. *Metodología de la investigación.* Editorial Mc Grawhill, 2014
 18. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5, 609–22
 19. Mandell, Gerald. *Enfermedades Infecciosas.* Editorial Elsevier, 2012, 3210-3249
 20. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:797–802
 21. Ostrosky-Zeichner L. Combination antifungal therapy: a critical review of the evidence. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:65–70.
 22. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-

- Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101-11.
23. Pedroza H, Dicovsky L. Sistema de analisis estadistico SPSS. INTA.2007
24. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1417–27
25. Pineda, Beatriz. Metodología de la Investigación. Organización Panamericana de la Salud,1996,77
26. Rabagliati B, Fuentes G, Guzman A, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev Chil Infect* 2009; 26 (3): 212-219
27. Segal,Brahm. Aspergillosis. *New England Journal of Medicine.* 2009; 360:1870-84
- 28.Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation.* 2006;81:320–6.
- 28.Trivedi,Chandra. Textbook of Microbiology.Editorial Aavishkar,2010
- 29.Tunncliffe Georgia,Schomberg Lucy,Walsh Simon. Airway and Parenchymal Manifestations of Pulmonary Aspergillosis. *Respiratory Medicine* (2013) 107, 1113-1123
30. Walsh Thomas, Anaissie Elias, Denning David. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de America. *Clinical Infectious Diseases,* 2008; 46:1-36

5.Anexos

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EVALUACION DE INCIDENCIA DE ASPERGILOSIS EN PACIENTES DEL HCRH

Fecha: ___/___/___ **Expediente Número:** _____

I. DATOS GENERALES.

Marque con una “X”, SOLO UNA DE LAS OPCIONES.

dg1). Nombres y Apellidos _____

(dg2). Edad ___ (años)

(dg3). Sexo: 1) F ___; 2) M ___

(dg4). Procedencia: 1) Urbano ___; 2) Rural ___

(dg5). Nombre del Departamento donde vive:

1) Managua ___; 2) León ___; 3) Chinandega ___; 4) Matagalpa ___; 5) Chontales___; 6) Masaya ___7) Estelí___ 8) Otros_____

(dg6) Escolaridad: 1) Primaria ___; 2) Secundaria ___; 3) Universitaria ___; 4) Analfabeta ___

(dg7) Ocupación: _____

II. DATOS MEDICOS

(vm1) Antecedentes patológicos: 1) HTA___ 2) Diabetes Mellitus tipo 2___ 3) Hepatopatía Crónica ___ 4) Hipotiroidismo___ 5) Hipertiroidismo ___ 6) Enfermedades Hematológicas___ 7) EPOC___ 8) Otras neoplasias: Sarcoma ___ Ca epidermoide de conducto auditivo___ Pulmón ___9) VIH___ 10) CMV___ 11) Trasplantes ___ 12) Tuberculosis ___ 13) Asma ___ 14) Parkinson

(vm2) Formas clínicas de aspergilosis diagnosticadas: 1) ABPA___ 2) Aspergilosis pulmonar crónica___ 3) Aspergilosis Invasiva: Pulmonar___ Piel ___ Conducto auditivo ___SNC_____ Gastrointestinal___ Senos paranasales___

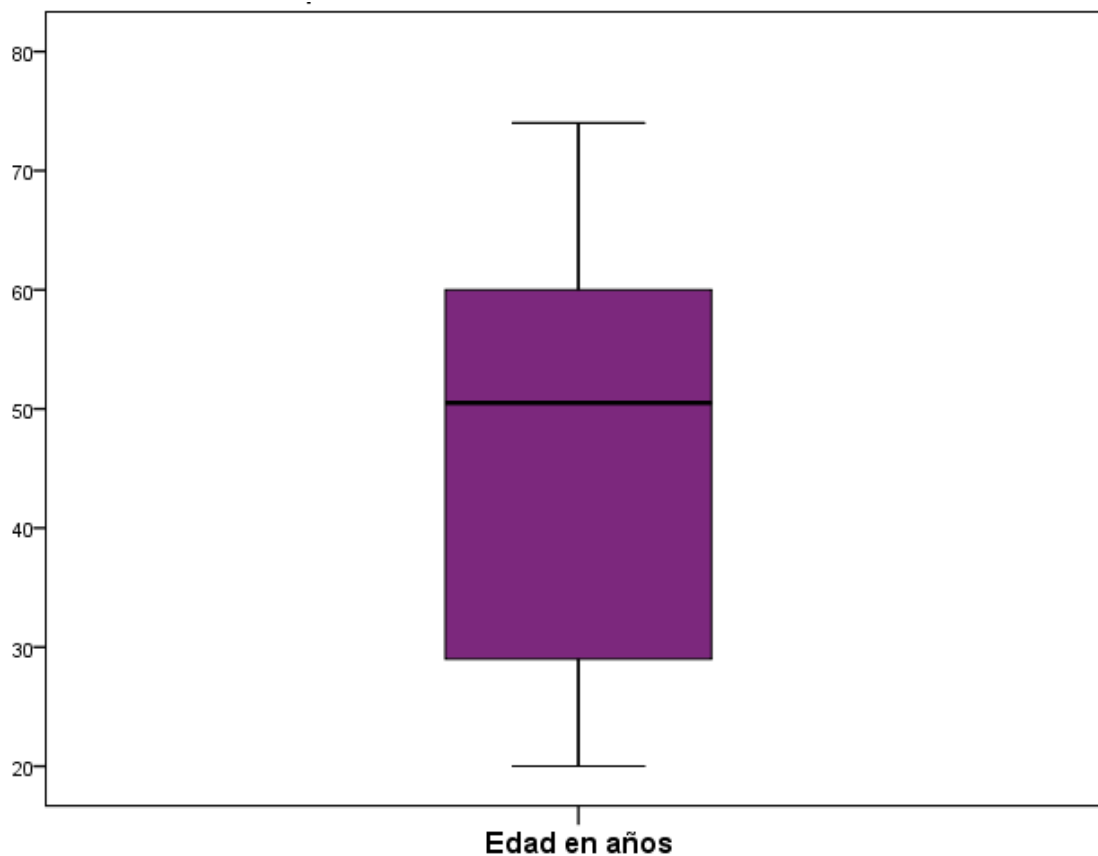
(vm3) Se realizó diagnóstico mediante: 1) Diagnóstico Clínico___ 2) Estudios radiológicos (TAC, RX) ___3) Cultivo___ 4) Antígeno Galactomano ___

(vm4) Factores de riesgo asociados a las aspergilosis: 1) Neutropenia __ 2) Estancia en UCI____ 3) Uso de corticoides __ 4) Quimioterapia____5) Radioterapia__6) Uso de terapia inmunosupresora____

(vm6)Días de EIH en UCI: _____

(vm7) Datos de Egreso: 1) Alta__ 2) Fallecido__ 3) Abandono__

Figura 1. Grupo etáreo de pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017



Fuente: Base de datos

Tabla 1. Grupo etáreo de pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017

Edad en años		
N	Validos	10
	Perdidos	0
Media		46.00
Moda		20 ^a
Minimo		20
Maximo		74

Fuente: Base de datos

Figura 2. Sexo de los pacientes diagnosticados con aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017

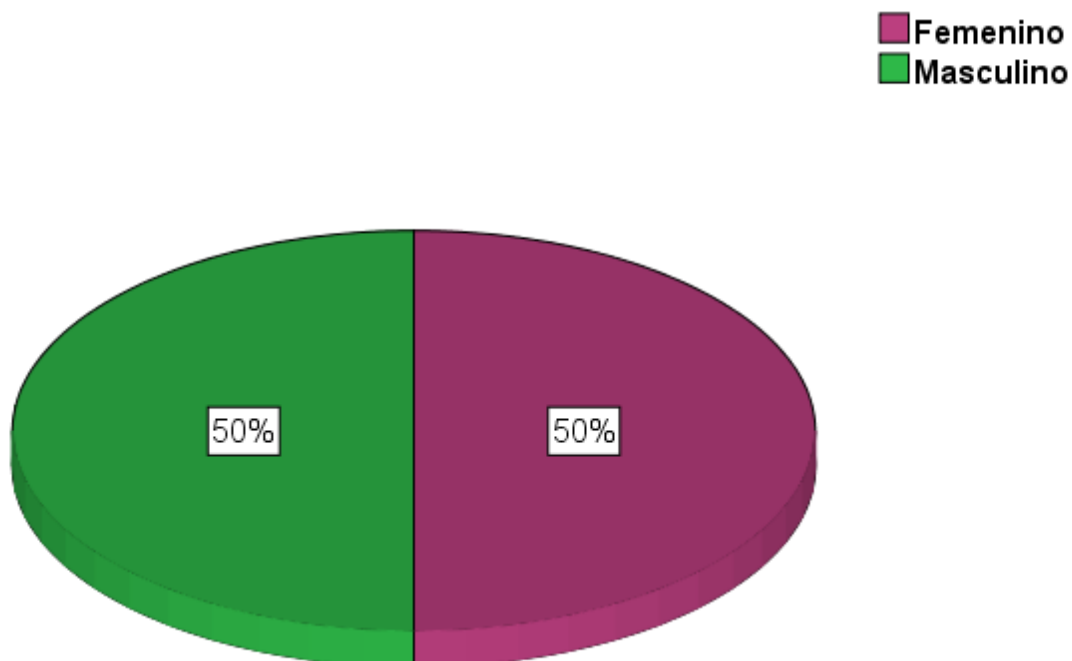
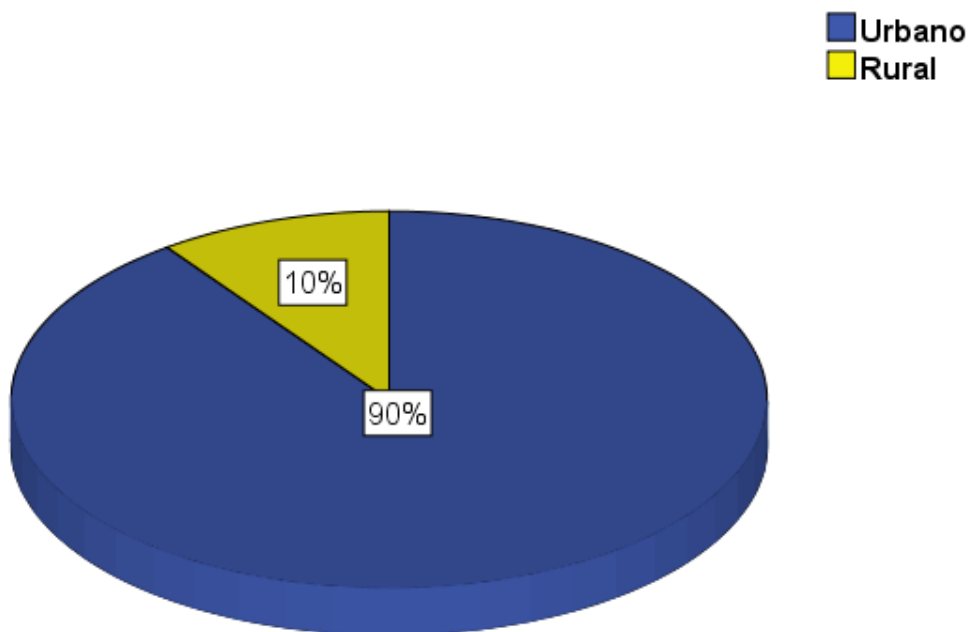


Tabla 2. Sexo de los pacientes diagnosticados con aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017

		Sexo del paciente			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Validos	Femenino	5	50.0	50.0	50.0
	Masculino	5	50.0	50.0	100.0
Total		10	100.0	100.0	

Fuente: Base de datos

Figura 3. Procedencia de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017



Fuente: Base de datos

Tabla 3. Procedencia de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017

Procedencia del paciente				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Validos	Urbano	9	90.0	90.0
	Rural	1	10.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0

Figura 4. Procedencia según departamento de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015-Enero 2017

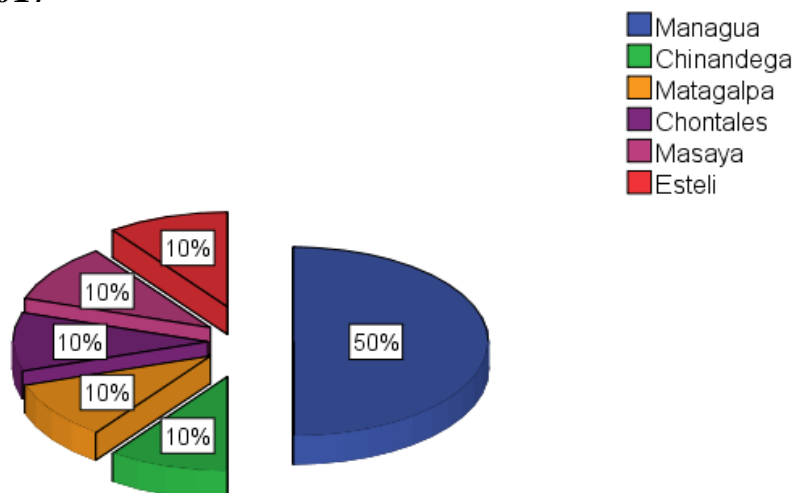


Tabla 4. Procedencia según departamento de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015-Enero 2017

Nombre del departamento				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Managua	5	50.0	50.0	50.0
Chinandega	1	10.0	10.0	60.0
Matagalpa	1	10.0	10.0	70.0
Validos Chontales	1	10.0	10.0	80.0
Masaya	1	10.0	10.0	90.0
Esteli	1	10.0	10.0	100.0
Total	10	100.0	100.0	

Fuente: Base de datos

Figura 5. Escolaridad de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017

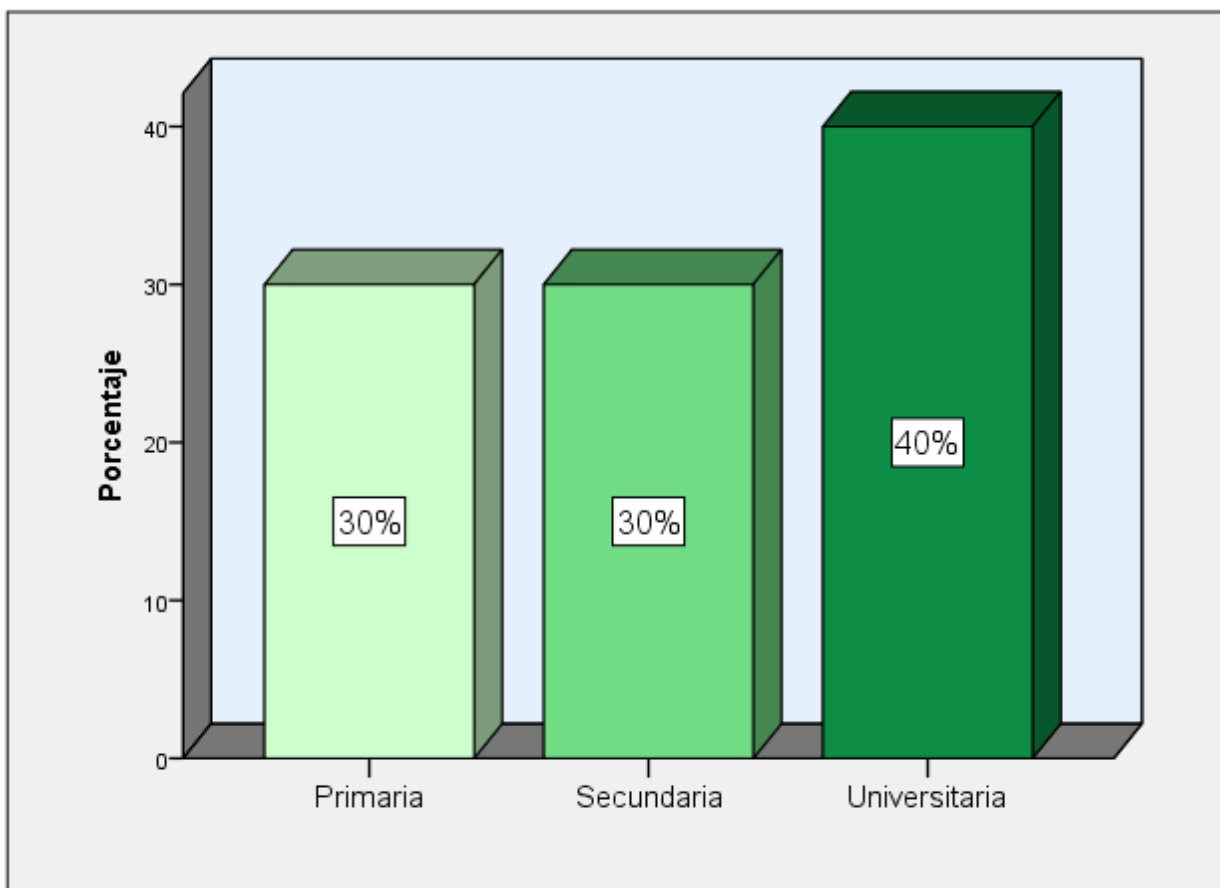
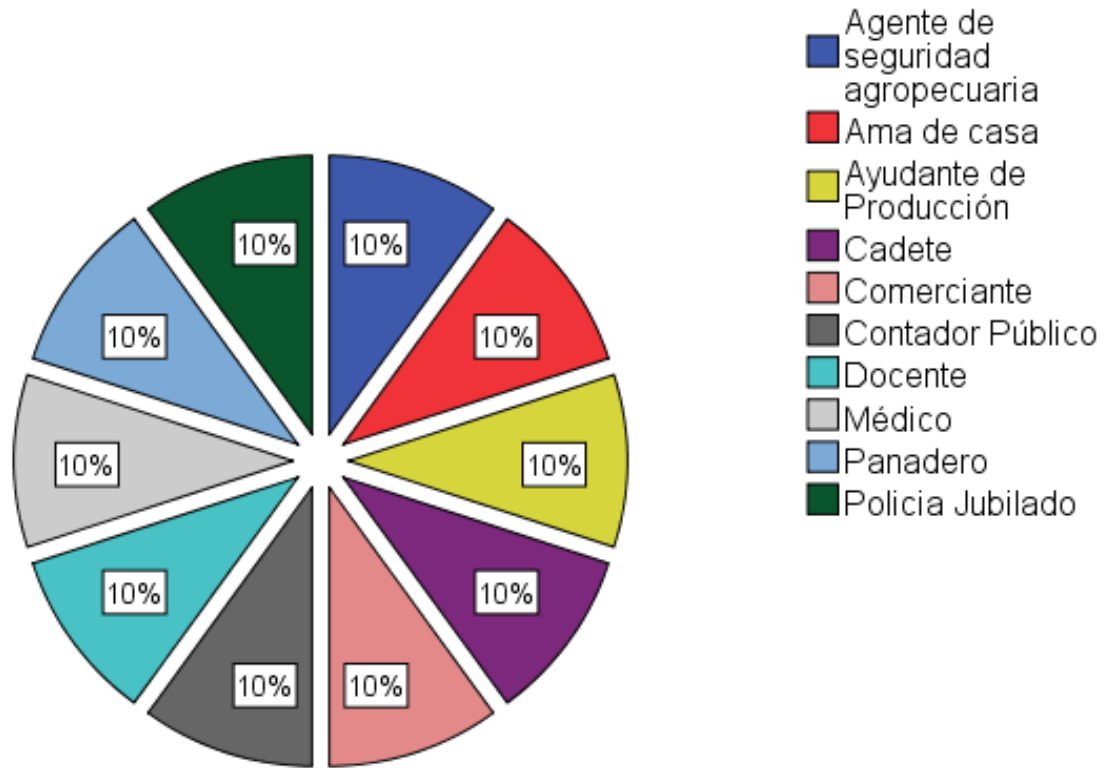


Tabla 5. Escolaridad de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017

		Escolaridad			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Validos	Primaria	3	30.0	30.0	30.0
	Secundaria	3	30.0	30.0	60.0
	Universitaria	4	40.0	40.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

Fuente: Base de datos

Figura 6. Ocupación de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo Febrero 2015 – Enero 2017



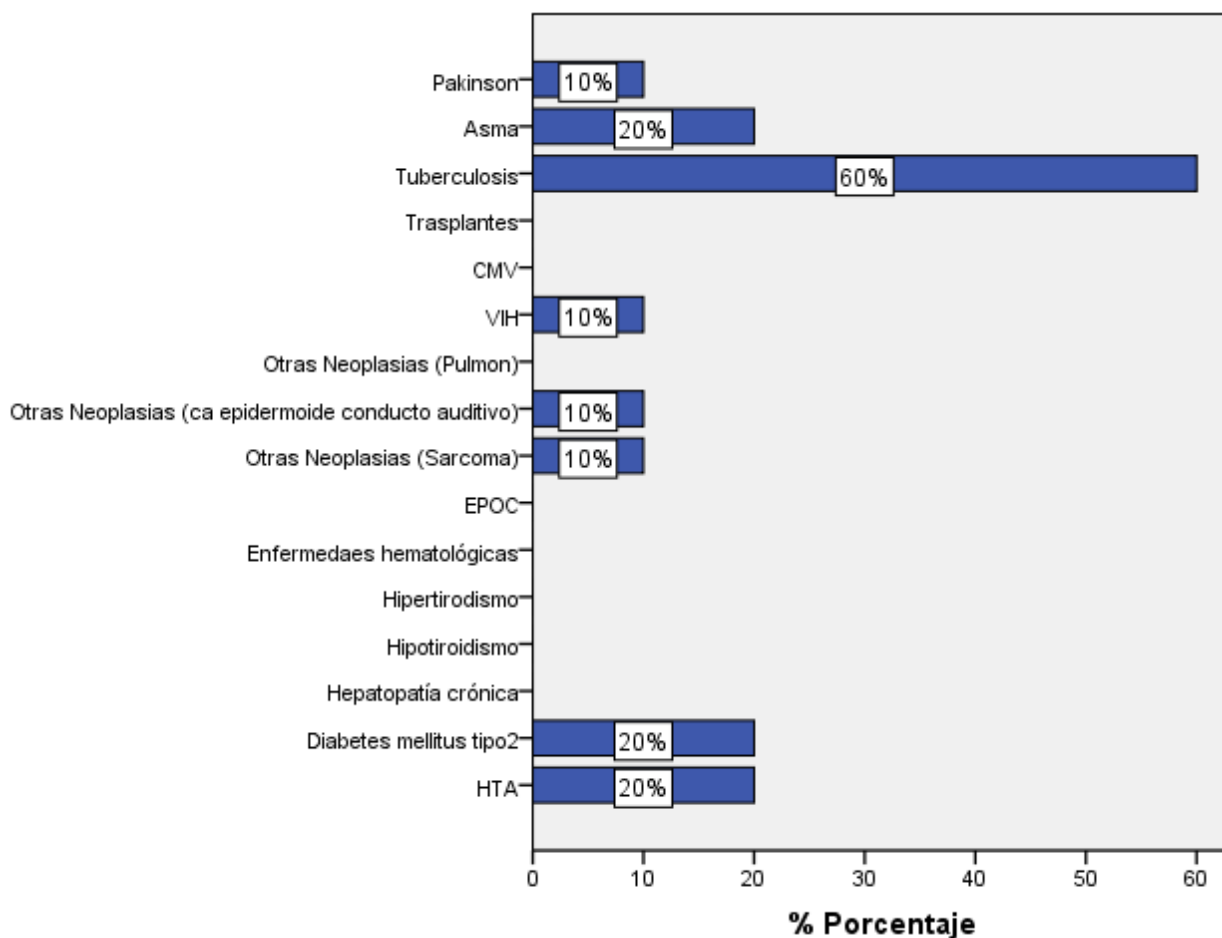
Fuente: Base de datos

Tabla 6. Ocupación de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo Febrero 2015 – Enero 2017

Ocupación					
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válido	Agente de seguridad agropecuria	1	10.0	10.0	10.0
	Ama de casa	1	10.0	10.0	20.0
	Ayudante de Produccion	1	10.0	10.0	30.0
	Cadete	1	10.0	10.0	40.0
	Comerciante	1	10.0	10.0	50.0
	Contador Publico	1	10.0	10.0	60.0
	Docente	1	10.0	10.0	70.0
	Medico	1	10.0	10.0	80.0
	Panadero	1	10.0	10.0	90.0
	Policia Jubilado	1	10.0	10.0	100.0
	Total	10	100.0	100.0	

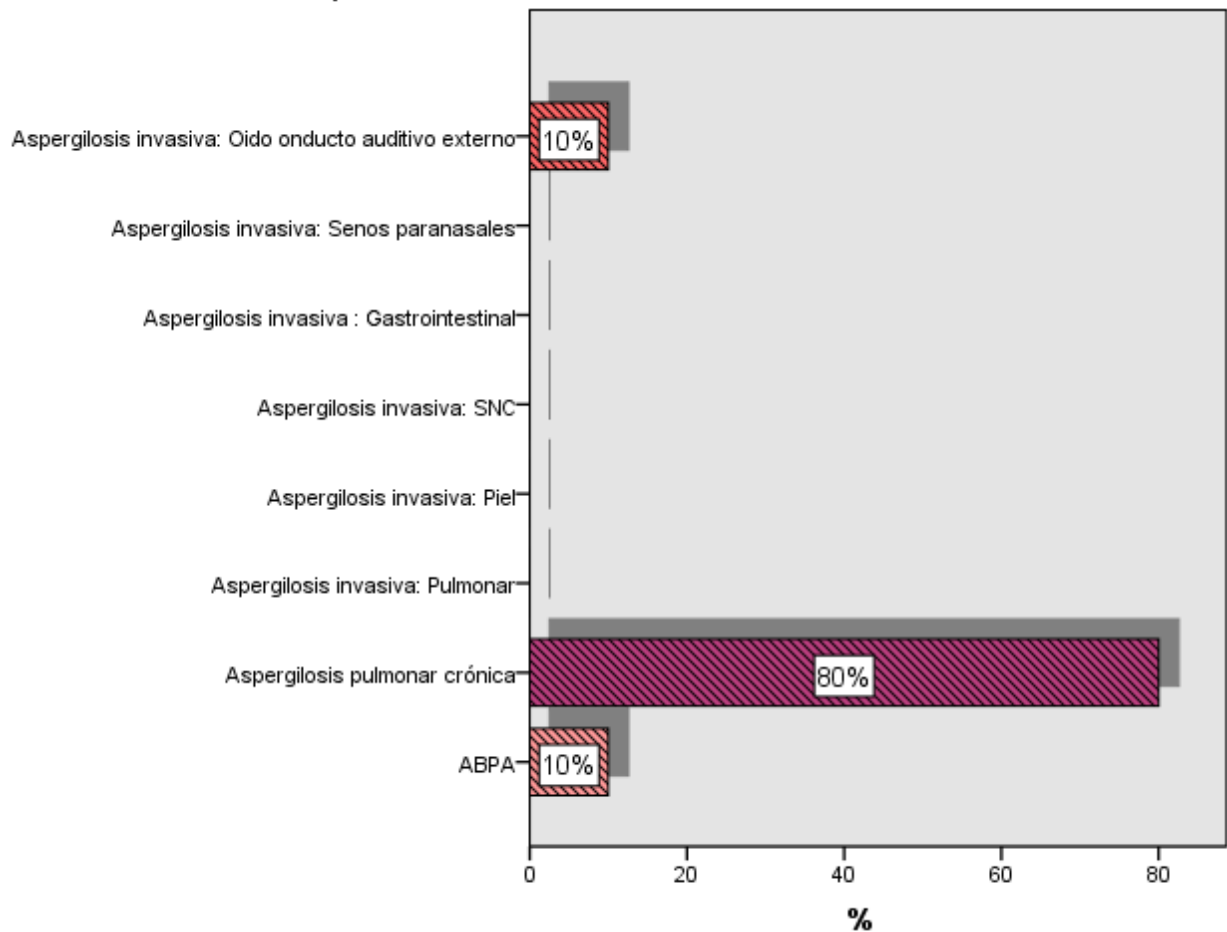
Fuente: Base de datos

Figura 7. Antecedentes patológicos de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015 – Enero 2017



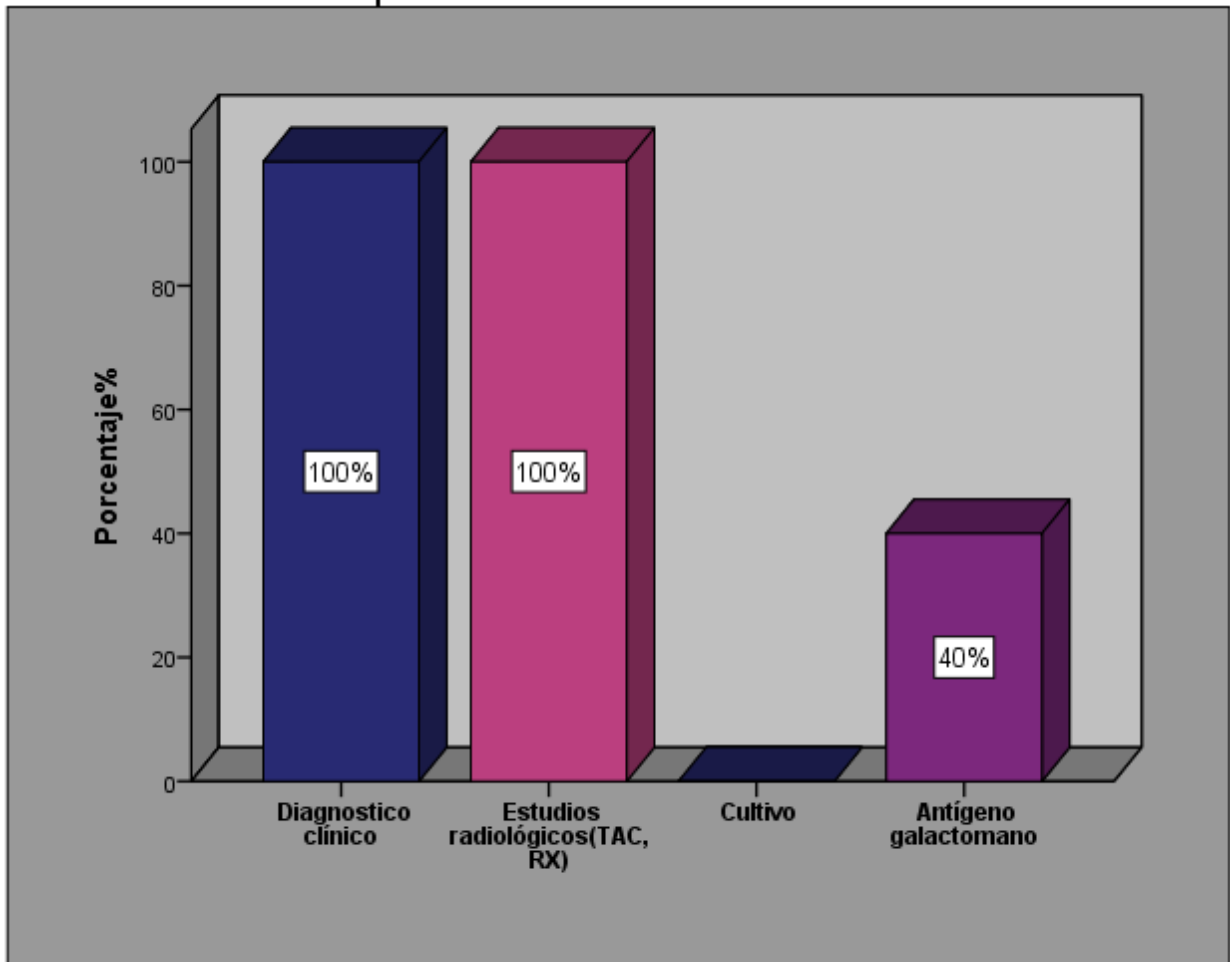
Fuente: Base de datos

Figura 8. Formas clínicas de aspergilosis diagnosticadas en el HCRH en el periodo de Febrero 2015 – Enero 2017



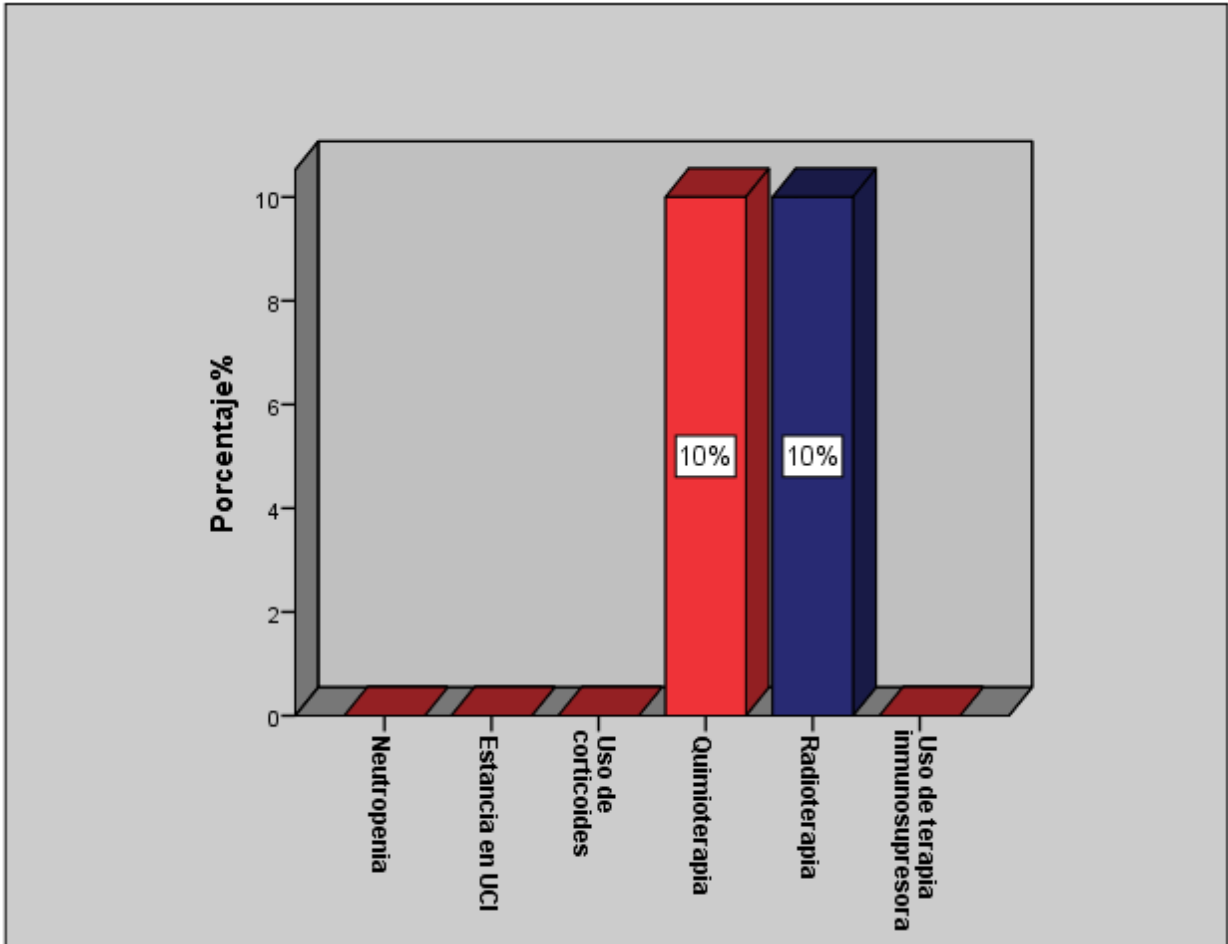
Fuente: Base de datos

Figura 9. Métodos diagnósticos utilizados en los pacientes con aspergilosis en el HCRH en el periodo Febrero 2015- Enero 2017



Fuente: Base de datos

Figura 10. Factores de riesgo asociados a pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015-Enero 2017



Fuente: Base de datos

Figura 11. Condición de egreso de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017

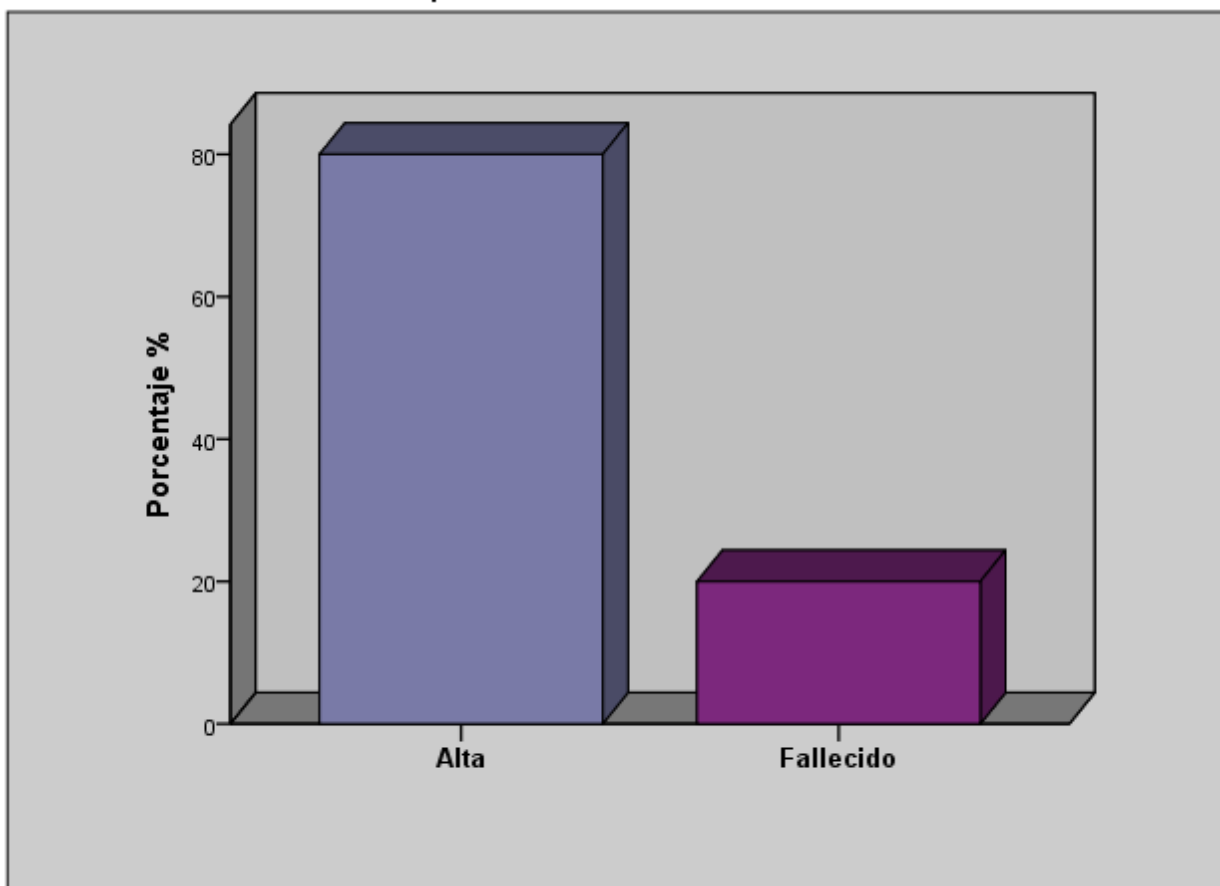


Tabla 7. Condición de egreso de los pacientes con diagnóstico de aspergilosis en el HCRH en el periodo de Febrero 2015- Enero 2017

Datos de egreso

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Alta	8	80.0	80.0	80.0
Fallecido	2	20.0	20.0	100.0
Total	10	100.0	100.0	

Fuente: Base de datos