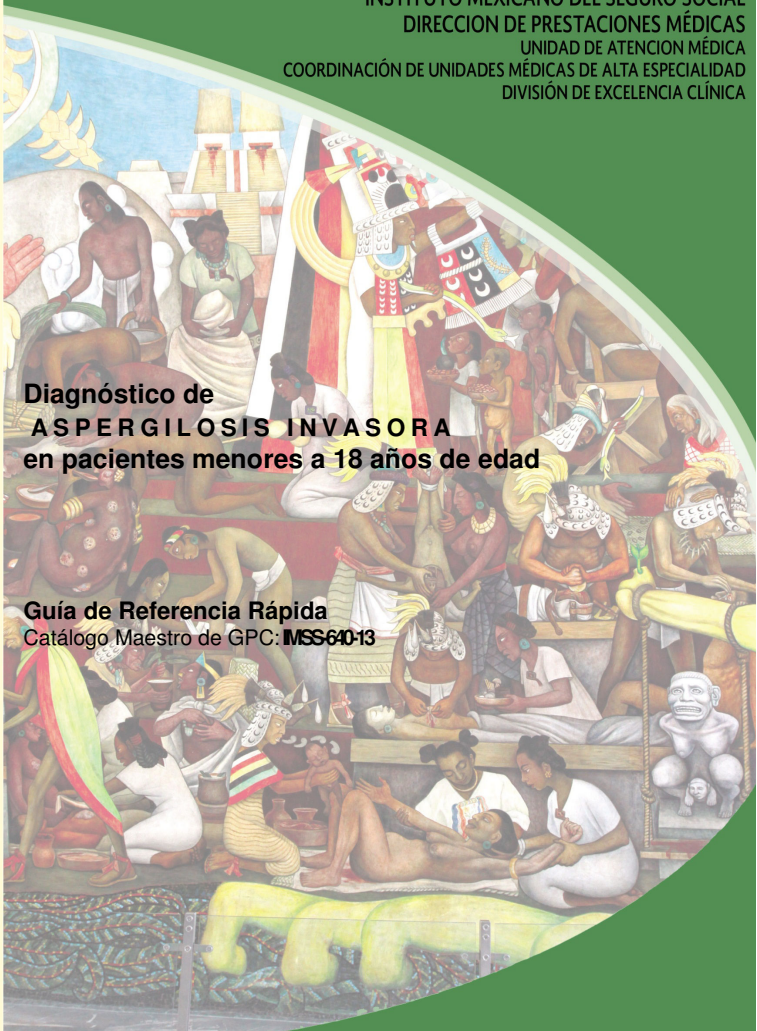
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA



Diagnóstico de ASPERGILOSIS INVASORA en pacientes menores a 18 años de edad

Guía de Referencia Rápida
Catálogo Maestro de GPC: **IMSS-640-13**

Índice

1. CLASIFICACIÓN DE LA ASPERGILOSIS INVASORA EN MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD 3

2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO DE LA ASPERGILOSIS INVASORA EN MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD 4

3 JUSTIFICACIÓN 6

CUADROS O ESCALAS CLÍNICAS 14

1. Clasificación de la aspergilosis invasora en menores de 18 años de edad

GPC: Diagnóstico de Aspergilosis invasora en menores de 18 años de edad

CIE10: B44.7 Aspergilosis diseminada o generalizada
B44 Aspergilosis pulmonar invasiva

2. Definición y Contexto de La aspergilosis invasora en menores de 18 años de edad

Definición

La Aspergilosis Invasora es la enfermedad causada por diferentes especies del género Aspergillus, a partir de un sitio de inoculación e infección primaria. El proceso de enfermedad incluye angioinvasión, trombosis y trombo-embolismo; esto último, favorece la diseminación a otros órganos. La enfermedad invasora por Aspergillus afecta principalmente a pacientes inmuno comprometidos tales como: con leucemia, linfoma, neutropenia prolongada, trasplantados especialmente de MO y pulmón, aquellos tratados con inmunomoduladores, inmunodeficiencias primarias, con enfermedad injerto contra huésped, anemias aplásica y con terapia crónica con corticosteroides sistémicos

Contexto

La Aspergilosis Invasora es la condición clínica en la cual hay un proceso infeccioso causado por *Aspergillus* y que a partir de una puerta de entrada (sitio de inoculación) genera enfermedad en algún órgano o sistema. Es una micosis oportunista que afecta casi exclusivamente a pacientes inmuno suprimidos con neutropenia prolongada como prototipo de estos se mencionan los pacientes con quimioterapia citotóxica, enfermedad injerto contra huésped o alteración de la función fagocítica entre estas entidades como la enfermedad granulomatosa crónica y tratamiento inmunosupresor o uso de corticosteroides. La Aspergilosis se ha clasificado en forma clásica como invasora, saprofítica o alérgica.

Por lo general la forma invasora ocasiona enfermedad con localización pulmonar, sinusal, cerebral o cutánea. Rara vez causa endocarditis, osteomielitis o meningitis, infección ocular, orbitaria y esofagitis. El signo distintivo de la aspergilosis invasora es la angioinvasión, con la consiguiente trombosis, diseminación a otros órganos y en ocasión erosión de la pared vascular con hemorragia catastrófica, potencialmente fatal.

La forma invasora incluyen las infecciones de las vías respiratorias inferiores, senos paranasales y piel como sitio de entrada.

La diseminación hematógena o por contigüidad puede condicionar infección a nivel del sistema nervioso central (SNC), cardiovascular y a otros órganos y sistemas.

Las entidades nosológicas consideradas dentro del grupo de la aspergilosis invasora (AI), son:

- Aspergilosis invasora pulmonar
- Aspergilosis invasora de senos paranasales
- Aspergilosis traqueo bronquial
- Aspergilosis del SNC
- Aspergilosis cardiovascular (endocaditis, pericarditis y miocarditis)
- Aspergilosis osteoarticular (osteomielitis y artritis séptica)
- Aspergilosis diseminada

Hay otras formas de aspergilosis que involucran otros órganos y sitios específicos, sin embargo su origen está asociado a procedimientos o situaciones específicas, entre estas se encuentran la queratitis, endoftalmitis y peritonitis las cuales se asocian a inoculación directa por diferentes causas.

3 Justificación

El diagnostico con frecuencia se hace de forma tardía, incluso postmortem, estimándose actualmente que hasta un 30% de los casos de AI no se diagnostican ni se tratan, siendo un hallazgo de necropsia. En los últimos años se ha publicado que en hospitales de atención de tercer nivel de Europa, hasta el 4% de los pacientes atendidos desarrollan aspergilosis invasora. Los enfermos hematológicos constituyen el grupo de mayor riesgo con una prevalencia reportada de 61%. La AI se asocia de manera significativa a la inmuno supresión intensa, neutropenia grave y prolongada, alteración de la inmunidad celular y la existencia de trabajos de construcción en el hospital.

El diagnóstico temprano es esencial para instaurar el tratamiento antifúngico, por lo que los pacientes con neutropenia y AI que reciben tratamiento antimicótico posterior a 10 días del inicio de las manifestaciones de la infección la mortalidad alcanza el 90%, sin embargo si son tratados en forma temprana la mortalidad disminuye a 40%.

Existen pocos estudios en la población pediátrica y no se cuenta con suficiente experiencia en población latinoamericana, lo que refuerza la necesidad de contar con una guía para diagnóstico.

La Aspergilosis Invasora (AI) ocurre en diferentes situaciones clínicas y se manifiesta de manera muy diversa. Es la infección fúngica filamentosa más frecuente en pacientes inmuno comprometidos. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años en paralelo a la mejora en sobrevida de los pacientes inmuno comprometidos. El diagnostico con frecuencia se hace tardíamente, incluso postmortem; se estima que hasta un 30% de los casos de AI no se diagnostican ni se tratan, son un hallazgo de necropsia. En años recientes, se ha publicado que en hospitales de atención de tercer nivel de Europa, hasta el 4% de los pacientes atendidos desarrollan aspergilosis invasora y en muchos casos el diagnóstico se realiza en forma tardía. Los enfermos hematológicos constituyen el grupo de mayor riesgo con frecuencia reportada de 61%.

EPIDEMIOLOGIA

En la atención médica de los pacientes inmuno comprometidos el clínico debe

tener presente la alta frecuencia de AI, así como el riesgo acrecentado de morir cuando se cursa con AI.

Es por eso que el clínico debe identificar factores del hospedero asociados a AI y con mayor riesgo mortalidad:

- Pacientes con cáncer: LLA, linfoma, tumores del SNC.
- pacientes con transplante alogénico de células hematopoyéticas.
- neutropenia < de 100 células por mm^3

La asociación de AI en pacientes inmuno comprometidos condiciona mayor estancia hospitalaria lo cual incrementa comorbilidad.

A fin de que el clínico tenga alta sospecha de AI que garantice intervenciones tempranas en la atención de pacientes inmuno comprometidos se sugiere que como parte del razonamiento clínico siempre se tengan en cuenta los siguientes elementos:

- AI ocurre en pacientes con una mediana de edad entre 9 a 11 años, lo que está en relación con la epidemiología del cáncer
- 62 a 84% de los casos con AI se han diagnosticado en pacientes con cáncer (predominio de Leucemias) o de trasplante de médula ósea
- 78 a 86% de los casos de AI en pacientes con neutropenia grave con duración de 14 a 20 días
- tasa de supervivencia entre 23% y 58%, si el diagnóstico es tardío.
- Para un diagnóstico oportuno de AI, el clínico debe reconocer los factores del hospedero de mayor peso e identificar a los pacientes de los grupos de riesgo intermedio y alto, los cuales tienen una mayor predisposición para cursar con enfermedad micótica invasora. La literatura publicada en población pediátrica es consistente en referir como características epidemiológicas para los pacientes con AI:
- Neoplasias hematológicas
- Neutropenia grave (< 100 células por mm^3) prolongada > de 7 días
- trasplante alogénico de células hematopoyéticas

Cuadro clínico
Variedades clínicas y diagnóstico diferencial

Los síntomas y signos de la AI en sus diferentes variedades clínicas: pulmonar, cutánea, senos para nasales, SNC y diseminada son inespecíficos, por lo que es recomendable establecer un nivel de **certeza diagnóstica**, de acuerdo a los factores del hospedero, manifestaciones clínicas, para clínicas y hallazgos micológicos.
Considerar que el curso clínico de la enfermedad de base por si misma y factores como: quimioterapia de inducción más agresiva, medicamentos inmunosupresores más potentes y selectivos favorecen manifestaciones tardías e inespecíficas de AI.
Los autores de esta guía sugieren adoptar la terminología usada por la guía publicada por IDSA basada en los factores del hospedero, clínicos, para clínicos y micológicos:

- Enfermedad micótica invasora **posible**
- Enfermedad micótica invasora **probable**
- Enfermedad micótica invasora **comprobada**

El equipo multidisciplinario que atiende pacientes con cáncer, inmuno compromiso por otras causas, con trasplante alogenico de células hematopoyéticas debe identificar a los pacientes que cursen con riesgo intermedio y alto para AI, tomando en cuenta que la AI pulmonar es la presentación más frecuente; sin embargo, los síntomas y signos respiratorio pueden o no estar presentes al inicio de la enfermedad, por lo que se debe realizar diagnóstico diferencial ante la presencia de fiebre, disnea y dolor pleurítico en los pacientes antes mencionados.

El clínico debe reconocer a los pacientes con **riesgo intermedio y alto** para presentar AI de senos para nasales, considerando que se requiere una alta sospecha clínica.
Los síntomas y signos reportados más frecuentemente son fiebre y dolor facial, la presencia de ***lesiones isquémicas y úlceras traducen un diagnóstico tardío***

- Se recomienda en pacientes con riesgo ***intermedio y alto para desarrollar infecciones fúngicas invasoras*** estimar que las diferentes variedades clínicas de AI en SNC como: absceso cerebral, vasculitis, meningoencefalitis, los signos y síntomas se presentan en una baja proporción y de forma tardía, considerando que el cuadro clínico corresponde a las observadas en cada forma de presentación dependiendo del grupo etario y factores del hospedero.

- En pacientes inmuno comprometidos vigilar estrechamente los sitios de veno punción y fricción. Ante la presencia de pápula eritematosa con incremento de tamaño y dolor, con cambios de coloración sospechar entre otras posibilidades AI cutánea primaria principalmente en los neonatos prematuros de bajo peso.
- Se debe de considerar en los pacientes con factores del riesgo intermedio y alto la posibilidad de AI, la sospecha temprana guiara a un diagnóstico de certeza, tratamiento oportuno y mejora en el pronóstico.

Pruebas diagnosticas

Al recuperar hongos del género Aspergillus en cultivo, se recomienda identificar hasta el nivel de especie, debido a la diferencia en la susceptibilidad a los antimicóticos disponibles. Idealmente se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad in *vitro* a las cepas de *Aspergillus* recuperadas de pacientes con AI.
Es aconsejable que el clínico identifique en los pacientes con riesgo alto e intermedio los principales hallazgos radiológicos y tomográficos.

Se debe tener el diagnóstico de posibilidad API si en la TAC pulmonar se observan: Signo del halo, Imagen de luna creciente y Nódulos.

Para establecer el diagnóstico de certeza de AI, se requiere histopatología y cultivo positivo.
En caso de que el cultivo de Aspergillus provenga de sitios normalmente estériles se dará el diagnóstico de certeza en caso contrario se deberá contar con estudio histopatológico para el diagnóstico de certeza.

Con base en la evidencia en los pacientes con factores del hospedero para el desarrollo de API se recomienda realizar TAC de tórax de alta resolución.
Realizar estudio tomográficos de alta resolución en:

- Todo Paciente Con Leucemia O Trasplantado De Medula Ósea, Que Curse Con Neutropenia Grave (<500 Neutrófilos/Mm3), Y Que Presente Cualquiera De Las Siguientes Condiciones:
- Tos, Dolor Torácico O Hemoptisis
- Rx Simple De Tórax Anormal*
- Cultivo Positivo Para *Aspergillus* U Hongo Filamentoso De Cualquier Sitio
- Evidencia Microscópica De Presencia De Hifas En Muestra Clínicas De Sitios

Estériles

- Fiebre Persistente Posterior A 7 Días De Manejo Antimicrobiano Y/O Antifúngico
- Todo Paciente Inmunocomprometido Con Manifestaciones Neurológicas Agudas

La TAC convencional de tórax debe realizarse de manera inicial, seguida de una TAC de alta resolución si en la primera se identifica cualquier anormalidad. Deben hacerse cortes finos (de 1 mm).

En pacientes con radiografía anormal, la TAC de alta resolución de tórax ofrece los mejores resultados, en especial porque la radiografía subestima la extensión de la enfermedad. La presencia del signo del halo (un área de opacidad en vidrio despulido alrededor de un nódulo o consolidación focal, que se ve en especial durante la neutropenia, es muy característico de la infección invasora por hongos del pulmón, y puede observarse hasta en el 60% de los casos por 5-7 días posterior la neutropenia grave. Estas imágenes se ven ocasionalmente en otros pacientes como los que reciben trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

A los pacientes con TAC normal, que persisten con fiebre o ésta recurre, se les debe realizar nueva TAC en poco tiempo, tal vez en unos 7 días. Es importante determinar la presencia de AIP por imagen porque algunos pacientes deben ser tratados quirúrgicamente, si es posible técnicamente, para evitar una hemoptisis catastrófica.

Los estudios de imagen juegan un papel crucial en el diagnóstico de las infecciones invasoras por hongos:

- En pacientes con factores del hospedero para API en especial la condición de neutropenia grave, se recomienda emplear, como estudio de imagen inicial la TAC, ya que se reporta que hasta el 50% de los casos de AIP pueden tener una tele de tórax normal. Una placa de tórax normal no excluye API por lo que debe solicitarse una TAC lo antes posible para no retrasar el diagnóstico.
- En todo paciente inmuno comprometido en quien aparece sintomatología neurológica o manifestaciones de meningitis, debe ser estudiado con TAC o IRM de cráneo (A).
- El nivel de certeza de **diagnóstico comprobado** de AI requiere toma de biopsia para su estudio histopatológico o cultivo y pruebas micológicas directas e indirectas.

- El nivel de certeza **para el diagnóstico de probable** de AI requiere de la combinación de la microscopía simple con el cultivo con lo cual se incrementa el diagnóstico en un 15-20%. La microscopia es particularmente útil en el contexto de infecciones de vías aéreas, heridas de piel, especímenes obtenidos por aspiración de abscesos, senos para nasales o biopsias pulmonares.

La limitante de esta técnica radica en que existen otras especies de hongos filamentosos *(Scedosporium apiospermum, Fusarium sp, Scopulariopsis sp)* que pueden tener una apariencia microscópica e histopatológica semejante.

Realizar en las muestras biológicas previamente mencionadas los siguientes métodos microbiológicos convencionales:

Examen directo con KOH al 20% a partir de muestra concentrada, excepto en muestra sérica.

Métodos histopatológicos

- Examen histopatológico con tinciones especiales: PAS y /o Grocot Gomori.

Métodos serológicos:

- Detección de galactomanano

Métodos moleculares: PCR

Todas las muestras clínicas obtenidas de pacientes en los que existe una alta sospecha de enfermedad fúngica invasora, deben someterse a procedimientos básicos de rutina para búsqueda de hongos filamentosos: examen en fresco con hidróxido de potasio

Tinciones específicas: Gomori-Grocot (metenamina de plata) y PAS. La tinción de Gomori-Grocot ofrece un informe de la arquitectura de las hifas, mientras que la tinción de PAS proporciona datos de las células del hospedero propias de la respuesta inflamatoria; por lo que es recomendable realizarlas de manera concomitante.

Los estudios clínicos en población pediátrica en los que se emplea la detección de galactomanano como prueba de diagnóstico de AI, en su mayoría son a partir de

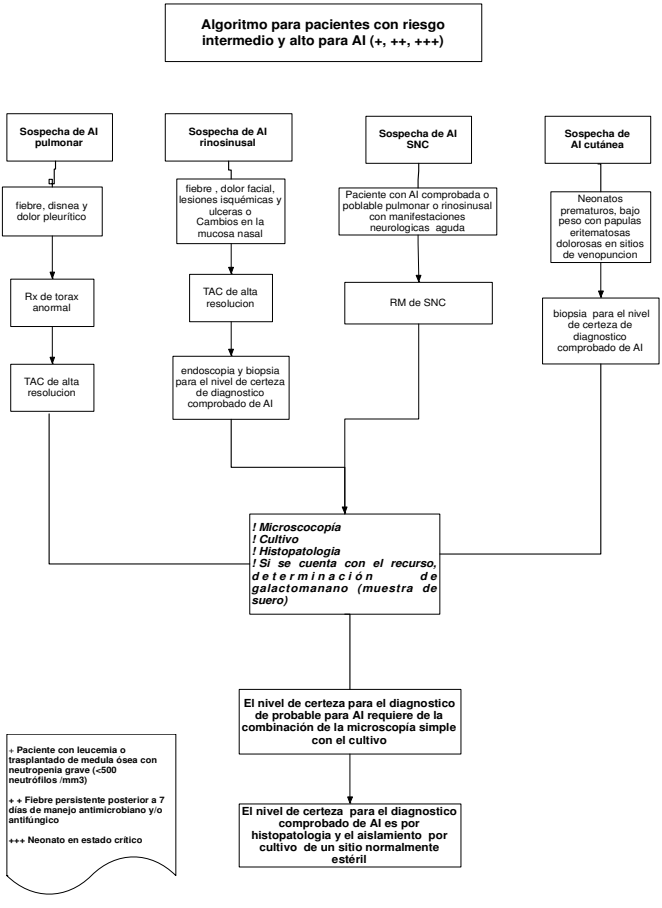
muestras de suero sanguíneo, aunque existen estudios en adultos que reportan su utilidad en otros líquidos corporales como líquido cefalorraquídeo, de lavado bronco alveolar, de cavidad peritoneal, pericárdico u orina, con resultados no concluyentes. El equipo comercial recomienda su uso exclusivo para determinación en suero.

De acuerdo a la evidencia publicada, la detección de galactomanano es útil y recomendable realizarse en pacientes inmuno comprometidos con sospecha de AI. Especialmente es de mayor utilidad en pacientes con:

- neoplasias hematológicas posterior a cursos de quimioterapia mielo ablativos
- neoplasias hematológicas en el periodo inmediato a un trasplante de médula ósea particularmente si es alogénico.

Por el contrario, no se recomienda emplearla en pacientes receptores de órganos sólidos. Se requieren de mayor cantidad de estudios, sobre todo en población pediátrica, para evaluar el impacto y respuesta del tratamiento antifúngico, determinar con mayor precisión las condiciones que generan resultados falsos positivos y su utilidad como una prueba de seguimiento o pronóstico.

De acuerdo a la evidencia publicada, la detección de galactomanano es útil y recomendable realizarse en pacientes inmuno comprometidos con sospecha de AI. Especialmente es de mayor utilidad en pacientes que presentas neoplasias hematológicas posterior a cursos de quimioterapia mielo ablativos o en el periodo inmediato a un trasplante de médula ósea particularmente si es alogénico. Por el contrario, no se recomienda emplearla en pacientes receptores de órganos sólidos. Se requieren de mayor cantidad de estudios, sobre todo en población pediátrica, para evaluar el impacto y respuesta del tratamiento antifúngico, determinar con mayor precisión las condiciones que generan resultados falsos positivos y su utilidad como una prueba de seguimiento o pronóstico.
Muestras a solicitar: Exudado nasofaríngeo y muestra de esputo para estudio en fresco y cultivo para hongos
Si son positivos se solicita galactomanano y TAC.


Algoritmo para pacientes con riesgo intermedio y alto para AI (+, ++, +++)
Sospecha de AI pulmonar
Sospecha de AI rinosinusal
Sospecha de AI SNC
Sospecha de AI cutánea
fiebre, disnea y dolor pleurítico
fiebre , dolor facial, lesiones isquémicas y ulceras o Cambios en la mucosa nasal
Paciente con AI comprobada o poblable pulmonar o rinosinusal con manifestaciones neurologicas aguda
Neonatos prematuros, bajo peso con papulas eritematosas dolorosas en sitios de venopuncion
Rx de torax anormal
TAC de alta resolucion
RM de SNC
biopsia para el nivel de certeza de diagnostico comprobado de AI
TAC de alta resolucion
endoscopia y biopsia para el nivel de certeza de diagnostico comprobado de AI
! Microscocopía
! Cultivo
! Histopatologia
! Si se cuenta con el recurso, determinación de galactomanano (muestra de suero)
El nivel de certeza para el diagnostico de probable para AI requiere de la combinación de la microscopía simple con el cultivo
El nivel de certeza para el diagnostico comprobado de AI es por histopatologia y el aislamiento por cultivo de un sitio normalmente estéril
+ Paciente con leucemia o trasplantado de medula ósea con neutropenia grave (<500 neutrófilos /mm3)
+ + Fiebre persistente posterior a 7 días de manejo antimicrobiano y/o antifúngico
+++ Neonato en estado crítico

Cuadros o Escalas clínicas

Cuadro 1 NIVELES DE CERTEZA EN EL DIAGNOSTICO DE ASPERGILOSIS INVASORA	
NIVEL DE CERTEZA	DESCRIPCIÓN
AI posible	Incluye los casos con los factores del hospedero y evidencia clínica, pero sin hallazgos micológicos que lo sustenten
AI probable	Requiere el cumplimiento de los criterios dentro de las tres categorías: factores del hospedero, manifestaciones clínicas (signos, síntomas y hallazgos radiológicas) y evidencia micológica con detección de galactomanano, examen directo positivo y/o cultivos de muestras clínicas de sitios no estériles o por procedimientos que no garantizan esterilidad de la muestra
AI comprobada	Comprende la documentación histopatológica de la infección y un cultivo positivo de un sitio normalmente estéril
WALSH TJ 2008	

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

ISBN: **en tramite**