

Utilidad de la detección de antígeno de *Aspergillus* en el rastreo y diagnóstico de aspergilosis nosocomial

Palabras clave: Infección nosocomial, aspergilosis, diagnóstico, antígeno galactomannan.

Key words: Nosocomial infection, aspergillosis, diagnosis, galactomannan antigen.

Recibido: 23/01/01
Aceptado: 16/02/01

Óscar Vázquez-Tsuji,* Pedro Gutiérrez Castrellón,** Teresita Campos Rivera,* Arsheli Rojas Garrido,*** Ignacio Martínez-Barbabosa,† Gerardo García Camacho‡

* Servicio Clínico de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud.

** Departamento de Metodología de la Investigación. Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud.

*** Servicio de Inmunología y Alergia. Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud.

† Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

‡ Laboratorio de Micología. Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud.

Correspondencia:

Dr. Óscar Vázquez Tsuji.

Instituto Nacional de Pediatría. Servicio Clínico de Parasitología y Micología. Avenida Insurgentes Sur 3 700-C. Colonia Insurgentes-Cuicuilco. Delegación Coahuacán. 04530. México, D. F. Tel. 56 06 00 02 ext. 336.

Resumen

Objetivo: Determinar la utilidad de la detección de antígeno galactomannan mediante anticuerpos monoclonales, examen directo y cultivo en el rastreo y diagnóstico de aspergilosis nosocomial.

Material y métodos: Se estudiaron niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría, durante un brote de aspergilosis nosocomial en el periodo 1 de octubre de 1997 al 31 de julio de 1998. Las edades de los pacientes estuvieron comprendidas de 1 día a 18 años de edad, todos ellos con diagnóstico confirmado de aspergilosis, mediante el trabajo clínico, laboratorio y gabinete. Los pacientes se dividieron en dos grupos: Grupo A. Pacientes con aspergilosis nosocomial, diagnosticados mediante laboratorio (detección de antígeno, examen directo, cultivo) y gabinete. Grupo B. Pacientes con aspergilosis compatible por clínica, pero que fue descartada por laboratorio (detección de antígeno, examen directo, cultivo) y

Summary

Objective: To determine the usefulness of the galactomannan antigen detection with monoclonal antibodies, direct examination and culture in the monitoring and diagnosis of nosocomial aspergillosis.

Material and methods: The population studied was hospitalized children in the Instituto Nacional de Pediatría during an outbreak of nosocomial aspergillosis from October 1st, 1997 to July 31, 1998. Children, were one day to 18 years of age; both genders, with diagnosis of aspergillosis. They were divided in two groups: Group A with nosocomial aspergillosis diagnosed by laboratory tests (antigen detection, direct exam and culture) and radiodiagnosis; Group B with clinical features compatible with aspergillosis which was discharged by laboratory tests (antigen detection, direct exam and culture) and radiodiagnosis. Calculation of the sample was made according to Patterson study with a p1: 60, p2:15, pondered P of 0.365 and a ponde-

gabinete. El cálculo de la muestra se realizó de acuerdo con el estudio de Patterson con una p_1 : 60, p_2 :15, P ponderada de 0.365 y una Q ponderada de 0.625. En el estudio se incluyeron 16 pacientes positivos y 60 pacientes negativos.

Resultados: La asociación entre el hongo y el cuadro clínico fue: *A. flavus* se encontró en 57.1% de los casos pulmonares, *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger* se encontraron en 33.3% de los casos de aspergilosis sinusal. Se consideró la detección de antígeno galactomanan como el estándar de oro en el diagnóstico de aspergilosis nosocomial; el examen directo tuvo sensibilidad de 0.31 y especificidad de 1.0, un valor predictivo positivo de 1.0 y un valor predictivo negativo de 0.87. El cultivo presentó sensibilidad de 0.54 y especificidad de 0.97, un valor predictivo positivo de 0.78 y un valor predictivo negativo de 0.91.

Conclusión: La detección de antígeno galactomanan con anticuerpos monoclonales y el examen directo son las pruebas de laboratorio de mayor utilidad en el rastreo y diagnóstico de aspergilosis nosocomial. El cultivo es de utilidad para identificar la especie de hongo. Basados en los resultados del presente trabajo, posteriormente se detectaron otros 22 casos de aspergilosis nosocomial. En el trabajo aquí presentado la mortalidad fue de 37.5% comparada con el 50% a 94% publicado en otras series.

Introducción

La aspergilosis comprende un grupo de cuadros clínicos producidos por hongos del género *Aspergillus*. Actualmente se han descrito gran cantidad de cuadros clínicos que incluyen manifestaciones de hipersensibilidad en el tracto respiratorio, colonización saprofítica de cavidades pulmonares, enfermedad pulmonar invasiva, sinusitis primaria e infección diseminada.¹ La aspergilosis invasiva se presenta en pacientes con leucemia, trasplante de órganos sólidos, trasplante de médula ósea, terapia con corticosteroides y SIDA.

Las especies que se han aislado en casos de enfermedad invasiva son principalmente *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*.^{2,3}

La transmisión se efectúa mediante inhalación de conidiosporas que se encuentran suspendidas en el aire. En hospitales en donde se han llevado a cabo obras de remodelación o construcción se han presentado brotes de aspergilosis nosocomial. Se ha observado que la concentración de esporas en

red Q de 0.625. Sixty negative patients and 16 positive patients were included.

Results: Association between fungus and clinical features were: *A. flavus* was present in 57.1% of pulmonary cases, *A. fumigatus*, *A. flavus* and *A. niger* were found in 33.3% of the sinusal aspergillosis. In the systemic and mixed forms there was no complete identification. To take on the antigen detection as a gold standard; direct examination had a sensitivity of 0.31 and a specificity of 1.0, positivity predictive value was 1.0, negative predictive value was 0.87. Culture had a sensitivity of 0.54 and a specificity of 0.97, positive predictive value was 0.78, negative predictive value was 0.91.

Conclusion: Detection of galactomannan antigen with monoclonal antibodies and direct examination are the most useful tests for the diagnosis of nosocomial aspergillosis. The culture identifies the type of fungus.

Based on the results of this study, other 22 cases of nosocomial aspergillosis were detected. In the present paper the mortality was 37.5% compared with 50 to 94% in other series.

el aire está en relación directa con la presencia de casos de aspergilosis, esta relación es especialmente importante en hospitales en remodelación o construcción.⁴

La aspergilosis nosocomial representa la infección causada por hongos del género *Aspergillus*, adquirida por un paciente que previamente no presentaba datos de infección micótica, y en la que las manifestaciones clínicas iniciaron a las 72 horas de encontrarse hospitalizado.^{4,5}

En estudios recientes se ha informado que el rastreo de estos pacientes se puede llevar a cabo con más de 95% de efectividad, mediante la prueba de detección de antígeno galactomanan con anticuerpos monoclonales, mediante esta prueba ya se han detectado brotes en algunos hospitales de los Estados Unidos de América. Con anterioridad este rastreo se hacía mediante cultivos seriados de expectoración, considerando como positivo el estudio cuando se notificaban positivos los cultivos para el mismo hongo en las tres muestras. Sin embargo, el cultivo positivo como están-

dar de oro en el diagnóstico de la aspergilosis es muy discutible, puesto que *Aspergillus* es el hongo contaminante más común en el mundo. Por otra parte, la biopsia de pulmón en este tipo de pacientes por el estado clínico en que se encuentran es difícil de obtener. Debido a esta razón, algunos autores han considerado que la detección de antígeno galactomanan puede ser considerada como estándar para el rastreo de infecciones nosocomiales producidas por *Aspergillus*.^{6,7}

Objetivo

Determinar la utilidad de la detección de antígeno galactomanan mediante anticuerpos monoclonales para especies de *Aspergillus* en el rastreo y diagnóstico de casos de aspergilosis nosocomial.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo de casos y testigos que incluyó niños de 1 a 18 años de edad de sexo indistinto, hospitalizados en los servicios de hematología, oncología, unidad de cuidados intensivos, infectología y nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, durante un brote de aspergilosis nosocomial. Los pacientes fueron estudiados durante el periodo comprendido del 1 de octubre de 1997 al 31 de julio de 1998, que correspondió al periodo de remodelación del hospital.

El cálculo de la muestra se realizó de acuerdo con el estudio de Patterson, estableciéndose una p1:60, p2:15 con una P ponderada de 0.365 y una Q ponderada de 0.625. Se consideró la fórmula para tamaño muestral en estudio comparativo de proporciones:

$$n: [(2PQ) (Z\alpha + Z\beta)^2]/\sigma^2$$

requiriéndose una muestra mínima de 16 casos y 60 testigos. De acuerdo con estos lineamientos se formaron dos grupos. Grupo A: pacientes con diagnóstico confirmado de aspergilosis mediante clíni-

ca, laboratorio (detección de antígeno, examen directo, cultivo) y exámenes de gabinete (casos) (n = 16). Grupo B: pacientes con cuadro clínico compatible con aspergilosis, pero en los que el padecimiento fue descartado mediante estudios de gabinete y laboratorio (testigos) (n = 60).

En todos los casos se revisaron los expedientes para obtener los datos clínicos relacionados con el brote de aspergilosis detectado en el hospital; por ejemplo, edad, sexo, días de estancia hospitalaria, diagnóstico de base, diagnósticos de ingreso, diagnósticos establecidos dentro del hospital, manifestaciones clínicas, evolución clínica, estudios de laboratorio generales y específicos, estudios de gabinete, complicaciones, medicamentos utilizados y duración del tratamiento. Toda la información fue recolectada en los formatos diseñados para el estudio y capturada mediante Excel para Windows. Se realizó el análisis estadístico a través del paquete SPSS versión 8.0 en computadora personal Pentium II-Pro, disco duro de dos Gigabytes. Se efectuó cálculo de riesgo para los factores considerados modificadores de la evolución del padecimiento mediante razón de momios y comparación de porcentajes a través de Ji cuadrada. Los factores con significancia invariada se sometieron a análisis de riesgo multivariado mediante cálculo de regresión logística con nivel de significancia estadística < 0.05.

Tomando como estándar de oro la detección de antígeno galactomanan, se realizó cálculo del valor predictivo positivo y negativo, así como la determinación de la sensibilidad y especificidad del examen directo en fresco, aclarado con hidróxido de potasio de los aspirados bronquial y sinusal para la búsqueda de micelio dicotomizado, septado y del cultivo de aspirado bronquial o sinusal en medio Sabouraud en tres muestras seriadas.

Resultados

De los 16 casos de aspergilosis nosocomial que comprendió la muestra, siete de ellos correspon-

dieron a aspergilosis pulmonar pura, seis a formas sinusales, uno a aspergilosis sistémica y dos a formas mixtas sinusal-pulmonar.

La sintomatología en la forma pulmonar pura fue en orden de frecuencia: fiebre (100%), tos (85.7%), disnea (71.4%), neumonía (57.1%), presencia de infiltrados intersticiales (28.6%), hemoptisis (14.3%), hemorragia pulmonar (14.3%) y edema pulmonar (14.3%).

La sintomatología encontrada en los casos de aspergilosis sinusal pura fue: fiebre (66.6%), úlceras o placas en mucosa nasal, tabique o cornetes (33.3%), tos y descarga retranasal (33.3%).

En los dos casos de aspergilosis mixta (sinusal y pulmonar) se observó sintomatología correspondiente a ambas entidades. Esta última se caracterizó por fiebre, descarga retranasal, tos, disnea y neumonía.

En la serie estudiada se encontró un caso de aspergilosis sistémica con presencia de fiebre, descarga retranasal, hemoptisis, cianosis, infiltrado intersticial, neumonía basal, hemorragia pulmonar masiva, hepatomegalia e insuficiencia renal.

Las enfermedades de base encontradas como principal factor predisponente en los 16 casos de la serie estudiada fueron: leucemia (75.0%), rabdomiosarcoma (6.3%), hepatocarcinoma (6.3%), linfoma de Burkitt (6.3%) y trasplante renal (6.3%).

En relación con los resultados de laboratorio, se encontró que el hongo predominante en todos los casos de aspergilosis fue en orden de frecuencia: *Aspergillus flavus* que se aisló en nueve casos, mientras que *Aspergillus fumigatus* se aisló en uno de los 16 pacientes con aspergilosis. Lo anterior arroja un porcentaje de aislamientos de 62.5 en serie de cultivos de secreciones en tres muestras.

Mediante la detección de antígeno, utilizando anticuerpos monoclonales, se logró positividad de la prueba cuando ésta se realizó antes de iniciar cualquier tipo de terapia antimicótica.

El porcentaje total de positividad para el examen directo en fresco aclarado con hidróxido de potasio, en serie de tres muestras seriadas de aspirado

bronquial y sinusal, fue de 31.2%. En tanto que para las formas exclusivamente sinusales fue de 33.3% y para las formas pulmonares fue de 28.5%.

En el análisis comparativo del examen directo y cultivo para valorar su utilidad, tomando como estándar de oro a la detección de antígeno galactomannan utilizando anticuerpos monoclonales, se encontró para el examen directo sensibilidad de 0.31, especificidad de 1.0, valor predictivo positivo de 1.0 y valor predictivo negativo de 0.87, mientras que para el cultivo se encontró sensibilidad de 0.54, especificidad de 0.97, valor predictivo positivo de 0.78 y valor predictivo negativo de 0.91.

El patrón radiológico encontrado en la radiografía de tórax a lo largo de la evolución del padecimiento fue en todos los casos mixto, encontrándose como más frecuente el patrón intersticial en siete pacientes (43.8%), neumonía basal en tres (18.8%), neumonía del lóbulo medio en uno (6.3%), neumonía apical en dos (12.5%), infiltrado bronconeumónico en dos (12.5%), edema agudo pulmonar en tres (18.8%) y neumonía de focos múltiples en uno (6.3%). En relación con la sinusitis aspergilar se encontró opacidad de senos paranasales en ocho casos (100%) y engrosamiento de la mucosa en seis (75%).

Con respecto a la evolución clínica de la aspergilosis, diez pacientes se egresaron con datos clínicos, radiológicos y de laboratorio negativos de aspergilosis activa (62.5%) y seis pacientes fallecieron (37.5%), cuatro debido a choque séptico y dos como consecuencia de hemorragia pulmonar masiva.

El porcentaje de mortalidad global en la serie estudiada ($n = 16$) fue de seis casos (37.5), con una supervivencia de 62.5%. La mortalidad directamente atribuible a aspergilosis, en los casos sin sepsis bacteriana u otras infecciones asociadas, fue de 33.3%, mientras que el porcentaje de mortalidad en pacientes con aspergilosis y otras infecciones asociadas fue de 66.7.

La mortalidad en pacientes con aspergilosis pulmonar se observó en cuatro casos, mientras que la asociada a aspergilosis sinusal se observó

sólo en uno y la asociada a aspergilosis sistémica también en uno.

Las causas de muerte en los pacientes fueron consecuencia de choque séptico secundario a sepsis bacteriana asociada a la aspergilosis en cuatro casos y a hemorragia pulmonar masiva en dos de ellos.

De los seis casos de aspergilosis que fallecieron, cinco se asociaron a neutropenia con cifras de neutrófilos totales por debajo de 1 000 por mm³, de éstos, tres correspondieron a aspergilosis pulmonar (50.0%), uno a aspergilosis sinusal (16.7%) y uno a aspergilosis sistémica (16.7%), mientras que un caso de aspergilosis pulmonar cursó con cifras de neutrófilos totales superiores a 1 000 por mm³ (16.7%). La mediana de leucocitos del total de la muestra fue de $2\,500 \times 10^6$ (Mín-Máx de 500 a $66\,800 \times 10^6$) y la mediana de neutrófilos fue de 674 (Mín-Máx de 0 a $3\,990 \times 10^6$). En el análisis de factores pronósticos, en la evolución relacionada con la mortalidad, la comparación de las cifras de neutrófilos totales inferiores a 1 000 por mm³ de los pacientes finados con los sobrevivientes no mostró significancia estadística. La edad, peso o talla tampoco mostraron significancia estadística para predecir la evolución (*cuadro I*).

En relación con el tratamiento, 15 pacientes (93.8%) recibieron anfotericina B con una dosis

media total de 38 mg/kg (Mín-Máx 5 a 81 mg/kg). Sólo uno de los pacientes recibió itraconazol (6.2%).

Se encontró con significancia estadística para predecir la evolución de la enfermedad, la dosis total acumulada de anfotericina B que había recibido el paciente y la presencia de sepsis por *Klebsiella* y tuberculosis miliar asociadas a la aspergilosis. En este aspecto, en los pacientes en que se lograron cifras acumuladas de anfotericina B mayores de 38 mg la sobrevida se incrementó.

Discusión

La sobrevida de los pacientes con aspergilosis dependerá del diagnóstico temprano y de la instauración de medidas terapéuticas específicas. Las limitaciones para realizar el diagnóstico *antemortem* de la aspergilosis invasiva son bien conocidas. Los cultivos de esputo son positivos raramente en las etapas tempranas de la enfermedad, mientras que las pruebas serológicas para determinación de anticuerpos son poco confiables. Lo anterior puede ser subsanado con las técnicas de detección de antígeno fúngico.⁸⁻¹¹

La mortalidad observada en esta serie fue menor a lo publicado por otros autores, lo anterior se puede explicar, en parte, debido a que en cuanto se detectaron los primeros casos de aspergilosis

Cuadro I. Análisis estadístico de factores pronósticos en la evolución de niños con aspergilosis nosocomial.

Factor	Alta sin secuelas N = 9	Alta con secuelas N = 1	muerte N = 6	P
Edad (meses)	106 ± 54	151 ± 0.0	147 ± 44	.31
Percentila de peso	24.0 ± 20.4	3.0 ± 0.0	27.3 ± 11.1	.52
Percentila de talla	18.4 ± 26.1	3.0 ± 0.0	26.2 ± 32.5	.30
Leucocitos totales (10 ⁶)	11.9 ± 2.2	8.2 ± 0.0	2.2 ± 1.1	.41
Neutrófilos totales (10 ⁶)	1.9 ± 1.5	51 ± 0.0	1.1 ± .90	.65
Dosis de anfotericina (mg/kg)	51.6 ± 20.5	33.5 ± 0.0	28.2 ± 13.9	.01
Tuberculosis miliar (%)	0.0	100.0	16.7	.01
Sepsis/ <i>Klebsiella</i> (%)	0.0	0.0	100.0	.01
Sepsis/ <i>Candida</i> (%)	0.0	0.0	16.7	.41
Sepsis sin aislamiento (%)	28.6	0.0	83.3	.04

se sospechó un brote de tipo nosocomial y se realizó un rastreo mediante detección de antígeno con anticuerpos monoclonales para *Aspergillus* en suero de todos los pacientes con fiebre persistente y factores de riesgo, que se encontraban hospitalizados en ese momento.

La utilidad del rastreo mediante detección de antígeno quedó demostrada en el estudio de Patterson *et al.*, para la detección de aspergilosis nosocomial durante el periodo de construcción de un hospital. En dicho estudio se lograron identificar 24 casos a lo largo de un periodo de 12 meses. De estos casos, siete fueron nosocomiales y 17 fueron adquiridos en la comunidad. Mediante el cultivo se identificaron 14 (58%) de 24 casos, mientras que con el antígeno para *Aspergillus* fueron positivos 19 de los 24 casos (79%). En este estudio se encontró una especificidad para la detección de antígeno de 98%, mientras que el cultivo tuvo una especificidad de 91%.¹²

La prueba de detección de antígeno monoclonal constituye una prueba de alta confiabilidad, puede ser usada para realizar rastreos epidemiológicos de la enfermedad durante un brote en pacientes con factores de riesgo y sintomatología compatible con el padecimiento.

La radiografía de tórax es anormal en 75% a 100% de los pacientes en fases tempranas de la enfermedad. Las lesiones tempranas se presentan como nódulos únicos o múltiples. Las radiografías pueden mostrar uno de tres patrones en la aspergilosis pulmonar invasiva: a) cavitación o existencia de nódulos; b) progresión y crecimiento de nódulos pulmonares en un marco de consolidación pulmonar difusa bilateral; c) desarrollo abrupto de grandes lesiones en la base pleural que semeja infarto pulmonar leve. Las manifestaciones radiológicas de la aspergilosis pulmonar invasiva incluyen: bronconeumonía, consolidación lobar, neumonía segmentaria, nódulo cavitado y lesiones nodulares múltiples que semejan embolia séptica. La radiografía de tórax de pacientes neutropénicos puede evolucionar rápidamente con infil-

trados pulmonares que causan opacificación de lóbulos completos.¹³

Los resultados del presente trabajo demuestran que el patrón radiológico en cada paciente es evolutivo, no existiendo un patrón característico, aunque el intersticial es el más frecuente en etapas tempranas, seguido por el patrón neumónico.

Los parámetros de edad y sexo de los pacientes no fueron significativos; sin embargo, fueron parámetros importantes el diagnóstico de base, el diagnóstico de ingreso y los diagnósticos establecidos dentro del hospital.

Los cuadros clínicos más comunes que se identificaron fueron: aspergilosis pulmonar, aspergilosis sinusal, aspergilosis sistémica y forma mixta sinusal-pulmonar. Dentro de la sintomatología, la fiebre fue el principal síntoma para la aspergilosis pulmonar pura, seguido por tos, disnea, neumonía e infiltrado intersticial principalmente. En la aspergilosis sinusal la fiebre también fue el síntoma más frecuente, seguido de úlceras o placas en la mucosa nasal, tabique o cornetes; con la misma frecuencia se presentó tos y descarga retranasal.

En relación con la patología de base los pacientes con leucemia fueron los más afectados, y dentro de ésta la variedad LAL-L1 fue en la que se presentaron más casos. Los factores que contribuyeron fueron: quimioterapia, neutropenia, fiebre, tuberculosis miliar, sepsis, varicela y colitis neutropénica.

El porcentaje de mortalidad global fue de 37.5, en el grupo de pacientes que cursaron con enfermedad o factor asociado fue mayor que en el de los que no presentaron enfermedad o factor asociado.

A diferencia de lo informado por otros autores, en nuestro grupo de estudio no encontramos diferencias significativas en la cifra de neutrófilos totales, entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, que permita catalogar a este parámetro como factor pronóstico. Sin embargo, se requiere de una muestra mayor para confirmar estos hallazgos, ya que se encontró un intervalo de confianza muy amplio (0.13601-16.54230).

La neutropenia con cifras de neutrófilos por debajo de 1 000 por mm³ se ha considerado de manera clásica como un factor de mal pronóstico dentro de la evolución de la aspergilosis pulmonar; sin embargo, los datos encontrados en el presente estudio no muestran significancia estadística cuando se comparan con el grupo de pacientes sobrevivientes.

El diagnóstico oportuno del laboratorio fue determinante para el inicio del tratamiento y la elección del medicamento, así como la evolución del cuadro clínico y las complicaciones. Los testigos de laboratorio fueron necesarios para evaluar la duración del tratamiento, así como el alta micológica. Por otra parte, el tratamiento oportuno de los casos diagnosticados también influyó en una menor mortalidad. La mortalidad atribuible a la aspergilosis sin otras complicaciones infecciosas fue baja. La mortalidad se asoció a complicaciones relacionadas con la enfermedad de base u otro tipo de infecciones.

Aspergillus flavus fue, en la mayoría de los casos, el agente causante de la enfermedad, a diferencia de lo informado en la literatura, en donde *Aspergillus fumigatus* se menciona como el principal responsable de la enfermedad. La detección de antígeno se negativizó posterior al inicio del tratamiento, por lo que deja de ser un indicador de actividad patógena del hongo; lo anterior se explica porque una vez instaurada la terapia antimicótica específica, empiezan a descender los niveles de antigenemia por debajo de 17 nanogramos por mililitro, cifra no detectable a partir de ese momento por la prueba, ya que no se alcanza el umbral de detección. La excepción se observó en los pacientes con aspergilosis pulmonar que presentaban grandes focos de necrosis en el ámbito pulmonar, en ellos la prueba de detección de antígeno persistió positiva hasta 20 días después de iniciado el tratamiento con antimicótico sistémico. Lo anterior puede explicarse probablemente por la liberación continua de antígeno galactomanan de *Aspergillus* a partir del foco de necrosis pulmonar.

La leucemia se encontró como la principal enfermedad de base asociada a los cuadros de as-

pergilosis; sin embargo, debe considerarse que es la neoplasia más frecuente en edad pediátrica y que por sus características obliga al uso de fármacos inmunosupresores.

Los pacientes que cursaron con tuberculosis miliar o sepsis por *Klebsiella pneumoniae* asociada tuvieron una mortalidad de 100%.

Nadie ha establecido una dosis media de anfotericina para el tratamiento de pacientes con aspergilosis; en esta serie se encontró que en los pacientes que lograron recibir dosis total acumulada de anfotericina B mayores de 40 mg la supervivencia se incrementó. Cabe aclarar que los pacientes que recibieron dosis totales acumuladas de anfotericina B cercanas a 40 mg fueron aquéllos en que el diagnóstico se realizó más tempranamente y que los pacientes que recibieron dosis bajas de anfotericina B fue debido a que fallecieron durante el tratamiento. Por otra parte, de acuerdo con lo observado durante el presente trabajo, el tiempo de administración de anfotericina B no debe supeditarse a una dosis total acumulada, sino que debe ser manejada de acuerdo con la respuesta clínica y a la negativización de los exámenes directos y cultivos, con controles postoperatorios para detectar tempranamente reinfección o tratamiento insuficiente.

En periodos de construcción o remodelación hospitalaria se deben tomar medidas para la prevención de brotes nosocomiales de aspergilosis en áreas específicas de alto riesgo, tales como unidades de trasplante de médula ósea, hematología, oncología y cuidados intensivos. Dentro de estas medidas se deben aislar las áreas en construcción o remodelación de las zonas de atención a pacientes e incrementarse la vigilancia epidemiológica. Es importante que los comités de prevención de infecciones nosocomiales diseñen estrategias para evitar la adquisición de aspergilosis nosocomial en conjunto con especialistas de las áreas involucradas, micólogos y la esfera administrativa de tercer nivel, que maneja a este tipo de pacientes. Lo anterior redundará en una dismi-

nución de la morbilidad y en la reducción de la estancia intrahospitalaria, así como en el costo por concepto de medicamentos.

Referencias

1. Rippon J. *Tratado de Micología Médica*. 3ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill 1993: 668-703.
2. Debe F. Une nouvelle forme anatomoradiologie de mycose pulmonaire primitive. Le méga-mycetome intrabronchostasique. *Arch Med Chir App Respir* 1988; 13: 337-9.
3. Chupan DM, Cazin J. Humoral response to experimental petriellidosis. *Infect Immun* 1979; 24: 843-6.
4. Yu VL, Muder RR, Porsattar A. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: results from three-year prospective study. *Am J Med* 1986; 81: 249-54.
5. Vázquez TO. Estrategias en la prevención de aspergilosis nosocomial. *Rev Enf Infecc Pediatr* 1999; 47: 133-4.
6. Patterson JF, Zidouh A, Miniter P, Andriole VT, Patterson TF. Hospital epidemiologic surveillance for invasive aspergillosis: patient demographics and the utility of antigen detection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 104-8.
7. Von Fiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zuhlsdorf M. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995; 62: 341-7.
8. Aherens J, Graybill RJ, Craven CP, Taylor RL. Treatment of experimental murine candidiasis with liposome-associated amphotericin B. *Sabouraudia* 1984; 22: 163-4.
9. Verweij EP, Rijs AJM, De Pauw EB, Horrevorts AM, Hogkamp-Korstanje JAA, Meiss JFGM. Clinical evaluation and reproducibility of the Pastorex *Aspergillus* antigen latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 474-6.
10. Hopwood V, Johnson ME, Foot ABM, Evans EGU, Warnock DW. Use of the Pastorex *Aspergillus* antigen latex agglutination test for the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 210-3.
11. Warnock WD, Foot ABM, Johnson EM, Mitchell SB, Cornish JM, Oakhill AO. *Aspergillus* antigen latex test for diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet* 1991; 338: 1023-4.
12. Hall PJ, Farrior JB. *Aspergillus* mastoiditis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 67-70.
13. Rohrlach P, Sarfati J, Mariani P, Duval M, Carol A, Saint-Martin C, Bingen E, Latge JP, Vilmer E. Prospective sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for serum galactomannan: early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 232-7.