

**GOBIERNO
FEDERAL**



SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico de
ASPERGILOSIS INVASORA
en Pacientes Menores a 18 Años de Edad

Evidencias y recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-640-13**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Avenida Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico De Aspergilosis Invasora En Menores De 18 Años De Edad**, México: Secretaría de Salud; 2013.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: B44.7 Aspergilosis diseminada o generalizada Aspergilosis pulmonar invasiva

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

COORDINADORES, AUTORES Y VALIDADORES

Coordinadores:

Dra. Aidé María Sandoval Mex	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programa Médicos, División de excelencia clínica. CUMAE, México, DF.
------------------------------	-----------------	--------------------------------------	--

Autores :

Dra. Manuel Alberto De Anda Gómez	Medico Pediatra	Infectólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico adscrito a la UMAE No. 48, Hospital de Gineco Pediatría, León Guanajuato
Dr. Humberto Díaz Ponce	Medico Pediatra	Infectólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico adscrito a la UMAE Hospital de Pediatría, CMN SXXI. México DF
Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas	Medico Pediatra	Infectólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico adscrito a la UMAE Hospital de Pediatría, CMN SXXI. México DF
QFB. Jesús Reséndiz Sánchez	Químico biólogo	Fármaco Especialidad en bioquímica clínica	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Químico Fármaco biólogo adscrito al laboratorio de bacteriología intestinal perteneciente al departamento de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Médico Pediatra		Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programa Médicos, División de excelencia clínica. CUMAE, México, DF

Validación interna:

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa	Medico Infectólogo Pediatra		Hospital Infantil de México Federico Gómez	Médico adscrito al departamento de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Fortino Solórzano Santos	Medico Infectólogo Pediatra		Instituto Mexicano del Seguro Social	Director Médico de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN SXXI. México DF

ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA	6
3. ASPECTOS GENERALES	7
3.1 ANTECEDENTES	7
3.2 JUSTIFICACIÓN	7
3.3 PROPÓSITO	8
3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	8
3.5 DEFINICIÓN.....	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	10
4.1 EPIDEMIOLOGIA	11
4.2 FACTORES DEL HOSPEDERO Y GRUPOS DE RIESGO	11
4.3 CUADRO CLÍNICO.....	17
4.3.1 VARIEDADES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	17
4.4 PRUEBAS DIAGNOSTICAS	23
5. ANEXOS.....	40
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA	40
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	41
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD	43
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO	47
7. BIBLIOGRAFÍA.	48
8. AGRADECIMIENTOS.....	50
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	51
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	52
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	53

1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: IMSS-640-13	
Profesionales de la salud.	Médico Pediatra, Médico Infectólogo Pediatra, Químico Fármaco biólogo
Clasificación de la enfermedad.	B44.7 Aspergilosis diseminada o generalizada, B44 Aspergilosis pulmonar invasiva
Categoría de GPC.	Diagnóstico oportuno y de certeza Diagnóstico diferencial Tercer nivel de atención
Usuarios potenciales.	Médicos Pediatras, Médicos Neonatólogos, Médicos infectólogos, Médicos de Cuidados Intensivos, Médicos hematólogos, Médicos de trasplantes, Médicos oncólogos
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco.	Niños menores de 18 años de edad
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital Infantil de México Federico Gómez
Intervenciones y actividades consideradas.	Identificación de población con factores del hospedero para desarrollar Aspergilosis invasora Categorización de acuerdo al riesgo de adquirir una complicaciones infecciosa Ruta diagnóstica para determinar el nivel de posibilidad de Aspergilosis invasora
Impacto esperado en salud.	Detección oportuna de factores de riesgo, Disminución de morbi mortalidad, mejora de la calidad de vida
Metodología ¹ .	Adopción de guías de práctica clínica o elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.
Método de validación y adecuación.	Enfoque de la GPC: <enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación> Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda. <especificar cuáles se utilizaron, de las siguientes: Revisión sistemática de la literatura. Búsqueda mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura.> Número de fuentes documentales revisadas: 40 Guías seleccionadas: 3 Revisiones sistemáticas: 4 Ensayos controlados aleatorizados: 0 Reporte de casos: 7 Otras fuentes seleccionadas: 16
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: <institución que validó el protocolo de búsqueda>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: IMSS Revisión institucional: IMSS
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
Registro	IMSS-640-13
Actualización	Fecha de publicación: 27 de junio de 2013. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía se puede contactar al CENETEC a través del portal: <http://cenetec.salud.gob.mx/>

2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para padecer ASPERGILOSIS INVASORA (AI) en el paciente pediátrico?
2. ¿Cuál es la frecuencia de la AI con base en los factores del hospedero?
3. ¿Cuál es la etiología de la AI en pacientes en edad pediátrica?
4. ¿Cuáles son las variedades clínicas más frecuentes de la AI en pediatría?
5. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la AI en el paciente pediátrico?
6. ¿Cuáles son los principales diagnósticos diferenciales de la AI en pediatría?
7. ¿Cuáles son los niveles de certeza recomendados para el diagnóstico de la AI en el paciente en edad pediátrica?
8. ¿Cuál es la utilidad de los auxiliares de diagnóstico para el diagnóstico de AI?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

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 (Walsh T 2008)

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 traqueobronquial
- Aspergilosis del SNC
- Aspergilosis cardiovascular (endocarditis, pericarditis y miocarditis)
- Aspergilosis ostearticular (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. (Walsh T 2008).

3.2 JUSTIFICACIÓN

La Aspergilosis Invasora (AI) ocurre en diferentes situaciones clínicas y se manifiesta de forma muy diversa. Es la infección fúngica filamentosa observada más comúnmente en pacientes inmuno comprometidos (Zaoutis, 2006). Su incidencia se ha incrementado en los últimos años paralelos a la sobrevida de los pacientes inmuno comprometidos. De la misma forma el costo por tratamiento de estos pacientes ha ido en aumento tanto por el internamiento hospitalario prolongado como la terapia antifúngica (Steinbach, 2005). La detección precoz aunado al manejo antimicótico y quirúrgico agresivo, mejora el pronóstico de los pacientes con AI (Kim K, 2002. Ali R, 2006).

El diagnóstico 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 (Palacios, 2003). 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% (Palacios, 2003).

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los años 2000 a 2006, se reportan 50 casos de AI: 9 posibles, 9 probables y 32 comprobados, de los cuales 7 se diagnosticaron por necropsia. En el seguimiento con mejores técnicas de diagnóstico se han identificado 39 pacientes en un periodo de diciembre 2006 a diciembre 2007, los cuales se clasificaron como 2 probables, 20 posibles y 11 comprobados, lo que hace evidente el incremento de los casos y/o el sub-diagnóstico cuando no se realiza la búsqueda intencionada de la enfermedad. (Reséndiz J 2010)

Por otro lado la incidencia de cáncer en el país está en incremento, al igual que otros padecimientos que causan inmuno supresión. La incidencia de leucemias en niños mexicanos de 10 a 14 años alcanza una incidencia de 34.6/1, 000,000 habitantes. Al día de hoy en México, hay 13,880 pacientes que requieren de un trasplante y que potencialmente tendrán inmuno supresión (Fajardo A 2003, CENATRA). El cáncer infantil representa el 5% de todos los padecimientos malignos en la población general (Mejía A 2005). En el 2004 la OMS reportó la incidencia anual de Cáncer en menores de 15 años con 122 casos nuevos /millón de habitantes/ año. Por lo que se estiman 4,900 casos nuevos por año. (INEGI, 2004).

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 (Pfeifer CD, 2006).

3.3 PROPÓSITO

El propósito de la presente guía es la de proporcionar los elementos de juicio clínico en relación a las características del hospedero, las estrategias clínicas y de auxiliares diagnóstico que permitan identificar a los pacientes en riesgo para desarrollar AI y la determinación del nivel de certidumbre diagnóstica (probable, posible y de certeza) a fin de favorecer que los pacientes con AI sean detectados de manera oportuna para que se beneficien del tratamiento temprano y adecuado.

3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **DIAGNÓSTICO DE LA AI EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal de TERCER nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales:

- Describir los factores de riesgo y factores del hospedero que predisponen el desarrollo de AI en el paciente pediátrico
- Reconocer las variedades clínicas más frecuentes de la ASPERGILOSIS INVASORA (AI) y su etiología en los niños menores de 18 años
- Identificar las manifestaciones clínicas de la AI en los niños menores de 18 años
- Determinar los diagnósticos diferenciales de la AI en pediatría
- Establecer los niveles de certeza en el diagnóstico de la AI en el paciente en edad pediátrica
- Proponer la utilidad de los auxiliares diagnósticos para el diagnóstico de AI

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.5 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, anemia aplásica y con terapia crónica con corticosteroides sistémicos. (Walsh T 2008)

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de evidencias y/o recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: **Shekelle modificada**.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN	
PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	

En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad de la evidencia y/o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; las siglas que identifican el nombre del primer autor y el año de publicación se refiere a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de "BRADEN" tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	Ia Shekelle Matheson, 2007

4.1 EPIDEMIOLOGIA**4.2 FACTORES DEL HOSPEDERO Y GRUPOS DE RIESGO**

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	• La AI es causa de morbi mortalidad en pacientes gravemente inmuno comprometidos. • La incidencia de AI ha incrementado en la actualidad, en paralelo al aumento en el número de pacientes inmuno comprometidos. III [Shekelle] <i>Steinbach 2010</i>
	Un estudio retrospectivo en Seattle en el periodo de 1990 a 1998, recolecto información de expedientes de 5,589 pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, como resultado se encontró un incremento en la incidencia de AI del 200%. Adicionalmente en 2001 en Estados Unidos de America (EUA), se documentó una tendencia incrementada en la mortalidad por micosis invasora del 357% (muertes causadas por AI) III [Shekelle] <i>Steinbach 2010</i>
	La frecuencia de la AI en relación a los factores del hospedero varía ampliamente de hospital a hospital e incluso en los diferentes servicios del mismo. Existen grupos con mayor susceptibilidad debido a la enfermedad subyacente por lo que se reconoce una frecuencia mayor de AI en pacientes con: • leucemia linfoblástica aguda (LLA) • leucemia mieloblástica aguda (LMA) • trasplante alogénico de células hematopoyéticas • De los factores del hospedero se han observado patrones característicos en los cuales la AI sucede con mayor frecuencia. Ver Cuadro 1 y 2 III, IV [Shekelle] <i>Abbasi, 1999</i> <i>Burgos 2008</i>

E

- En los pacientes inmuno comprometidos con AI se reconoce un riesgo mayor para morir en comparación con pacientes con inmuno compromiso **sin AI**
- Los niños con cáncer tiene un mayor riesgo de morir cuando cursan con AI (RR 13.5, IC_{95%} 10.9- 16.8) en comparación a los niños con cáncer sin AI, **este riesgo varía en relación al tipo de enfermedad de base;** con riesgos relativos (RR) más altos para LLA 14.9, linfoma 13.5 y tumores del SNC 21.6.
- En un análisis de una cohorte retrospectiva multicéntrica de 139 niños se mayor mortalidad en pacientes con AI asociada a trasplante alogénico de células hematopoyéticas con una razón de Momios (OR) de 6.58 (IC_{95%} 2.67-16.21) en comparación a los receptores de trasplante de autólogo sin AI.
Zaoutis reporto un RR de 3.3 veces más para morir en los pacientes con trasplante alogénico más AI.
- La AI y la **neutropenia < de 100 células por mm³** se asocia a un riesgo de muerte 4.96 en los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas.
- Los pacientes inmuno comprometidos con AI tuvieron una mediana de estancia hospitalaria de 16 días en comparación con los inmuno comprometidos sin AI los cuales tuvieron una mediana de 3 días de estancia hospitalaria

III
[Shekelle]

Zaoutis 2006
Carvalho Dias 2008
Burgos 2008

Ver cuadro 3 y 4

R

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 trasplante alogénico de células hematopoyéticas.
- neutropenia < de 100 células por mm³

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

C, D
[Shekelle]

Zaoutis 2006
Carvalho Dias 2008
Steinbach 2010
Burgos 2008

E

En una cohorte histórica de 39 de pacientes con AI, con 24 casos probados y 15 casos probables con AI, en el periodo 1979 a 1988 en Toronto Canadá se documentaron los siguientes datos:

- mediana de edad de 10 años
- 74% de los casos ocurrieron en pacientes con neoplasia maligna o trasplante de medula ósea
- 86% de los casos ocurrieron en pacientes con neutropenia grave y duración > a 20 días
- La tasa de sobrevida fue del 23%

III
[Shekelle]

Walmsley S 1993

E

En el Hospital de St. Jude Memphis en el periodo de 1962 a 1996, se realizó el estudio de una cohorte retrospectiva de 66 casos de AI comprobada y encontraron los siguientes hallazgos:

- edad promedio de 11.2 años, intervalo de 1.3 a 1.6 años
- mediana de 11 días en el tiempo de instalación del cuadro de clínico
- sobrevida de 58% al mes, 25% a los 2 meses y 15% a los 10 meses
- cáncer en el 84%, con predominio de leucemias
- 78% con neutropenia grave, mediana de 14 días de duración
- 34% con colonización por *Aspergillus* a su ingreso

III
[Shekelle]

Abbasi 1999

E

En un estudio multicéntrico en EUA con 139 casos de AI comprobada y probable los resultados fueron:

- Mediana para la edad 9.9 años
- 62% con neoplasia como enfermedad subyacente
- 38% con trasplante de células hematopoyéticas
- mortalidad del 52%

III

[Shekelle]

Walsh T 2008

E

En una cohorte retrospectiva de EUA la cual incluyo 27 estados con 152,231 pacientes pediátricos inmuno comprometidos se diagnosticaron 666 pacientes con AI con las siguientes características:

- incidencia de AI de 437 casos/100,000 ingresos hospitalarios (0.4%).
- mediana para la edad de 13 años para AI, vs. mediana para la edad de 7 años para los pacientes inmuno comprometidos sin AI
- 55% de los casos de AI ocurrieron en pacientes inmuno comprometidos del sexo masculino
- El riesgo para morir en pacientes con LMA y AI fue mayor (RR 5 IC_{95%} 3.3 a 7.4)
- El costo estimado de los pacientes con inmuno compromiso y AI fue elevado con una media de 49,309 USD (LIQ 7,975 - 189,579 USD) versus los costos de pacientes inmuno comprometidos sin AI con una media de 9,035USD (LIQ de 4,774- 19,656 USD)

III

[Shekelle]

Zaoutis 2006

E

En dos series reportada del Hospital Infantil México Federico Gómez, en la ciudad de México se reportaron los datos de 77 pacientes con neutropenia y AI:

- 50% fueron adolescentes
- El 75% cursaban con neoplasia, de las que destacan LLA y LMA.

C

[Shekelle]

Complan Z 2010

Reséndiz J 2010

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.

C, D
[Shekelle]

Walmsley S 1993
Abbasi 1999
Complan Z 2010
Reséndiz J 2010
Zaoutis 2006
Walsh T 2008

La Guía NCCN sobre prevención y tratamiento de infecciones relacionadas a pacientes con cáncer publicada en 2008, categoriza a los pacientes en diferentes niveles de riesgo para la presentación de alguna complicación infecciosa entre las que se encuentra AI:



Riesgo Bajo:

- quimioterapia estándar (esquema para la mayoría de tumores sólidos)
- neutropenia con duración estimada < a 7 días

IV
[Shekelle]

NCCN
Practice guidelines in
oncology 2008
Prevention and treatment
of cancer related infections

Riesgo intermedio:



- trasplante **autólogo** de células hematopoyéticas
- linfoma
- leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple (raras en población pediatra)
- esquema de tratamiento con análogos de purinas: fluoradavina
- neutropenia con duración estimada de 7 a 10 días

IV
[Shekelle]

NCCN
Practice guidelines in
oncology 2008
Prevention and treatment
of cancer related infections



Riesgo alto:

- trasplante **alogénico** de células hematopoyéticas
- leucemia aguda
- Síndromes mielo displásicos y síndromes de falla medular en edad pediátrica
- Neutropenia con duración estimada > a 10 días
- Enfermedad injerto contra huésped
- Tratamiento con bloqueadores de TNF

De acuerdo a la literatura publicada los pacientes calificados con **riesgo alto e intermedio tienen una mayor probabilidad de complicarse con una micosis invasora por hongos oportunistas**, incluyendo AI. Cuadro 3 y 4

**IV
[Shekelle]**

NCCN
Practice guidelines in oncology 2008
Prevention and treatment of cancer related infections



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.

D

NCCN
Practice guidelines in oncology 2008
Prevention and treatment of cancer related infections.



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 mm³) prolongada > de 7 días
- trasplante alogénico de células hematopoyéticas

Los autores concluyen que se requieren intervenciones para detección temprana y tratamiento eficaz para disminuir la morbi mortalidad asociada a AI.

Punto de Buena practical

4.3 CUADRO CLÍNICO

4.3.1 VARIEDADES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E Las variedades clínicas de AI en pacientes pediátricos, de acuerdo a su frecuencia son: • pulmonar • cutánea • senos paranasales • SNC • diseminada Cuadro 6	III, IV [Shekelle] <i>Complan 2010</i> <i>Abbasi 1999</i>
E Los signos y síntomas de AI en sus diferentes variedades clínicas generalmente son inespecíficos, lo que conduce a diagnóstico tardío y mal pronóstico. Los síntomas no son sensibles ni específicos, con un amplio espectro en las manifestaciones clínicas por ejemplo: pacientes tratados con corticosteroides de forma prolongada presentan datos clínicos en forma tardía.	IV [Shekelle] <i>Marr 2002</i>
E Los hallazgos clínicos y para clínicos observados en pacientes con AI son semejantes a las causadas por una amplia gama de agentes infecciosos e incluso complicaciones o expresión clínica de la enfermedad subyacente	IV [Shekelle] <i>Marr 2002</i>
E Aunque las definiciones de las diferentes categorías para el diagnóstico de la infección invasora fueron elaboradas en el contexto de uniformar criterios en la inclusión de pacientes a los ensayos clínicos controlados, diversas guías internacionales publicadas han categorizado estos criterios para el diagnóstico de AI.	III [Shekelle] <i>Steinbach 2005</i> <i>Walsh T 2008</i>



El grupo de expertos en enfermedades micóticas invasoras definió las siguientes categorías de diagnóstico:

- Enfermedad micótica invasora **posible**
 - Enfermedad micótica invasora **probable**
 - Enfermedad micótica invasora **comprobada**
- Ver cuadro 2**

III
[Shekelle]

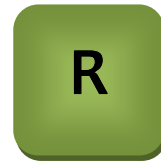
Steinbach 2005
Walsh T 2008



- En los pacientes con AI las manifestaciones clínicas son diversas e inespecíficas de acuerdo a los factores del hospedero.
- En los pacientes con mayor inmuno compromiso es menos probable que desarrollen síntomas, sin embargo, la progresión de la enfermedad es rápida: 7 a 14 días desde el inicio de la AI hasta la muerte.

IV
[Shekelle]

Denning, 1998
Marr, 2002



Los síntomas y signos de la AI en sus diferentes variedades clínicas: pulmonar, cutánea, senos paranasales, 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 sí misma y factores como: quimioterapia de inducción más agresiva, medicamentos inmunosupresores más potentes y selectivos favorecen manifestaciones tardías e inespecíficas de AI

C, D
[Shekelle]

Steinbach 2005
Walsh T 2008
Complan, 2010
Abbasi, 1999
Denning, 1998
Marr 2002



Los autores de esta guía sugieren adoptar la terminología usada por la guía publicada por IDSA basada en los factores del hospedero, clínicos, paraclínicos y micológicos:

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

Punto de buena Practica

Se describe en Aspergilosis pulmonar invasora:

E

- inicialmente es asintomática en 25-33 %.
- Frecuencia de síntomas respiratorios: tos 28%, hemoptisis 6%, Disnea 56-64%, fiebre 78-95%, y dolor pleurítico 50% de los casos.

En general los síntomas no son específicos y la mayoría de los casos de AI se detectan tardíamente por medio de los estudios de imagen.

III, IV
[Shekelle]

Denning, 1998
Marr, 2002
Brook, 2009

E

En general, los pacientes inmuno comprometidos presentan síntomas inespecíficos como:

- Disnea
- dolor torácico
- tos acompañado de hipoxemia.

En estos casos, la radiografía de tórax como método de elección de AI pulmonar no es recomendable y es obligada **la solicitud temprana de TAC**.

EL retraso en la identificación de la etiología de un infiltrado pulmonar en pacientes inmuno comprometidos se ha asociado a un riesgo 3 veces mayor de desenlace fatal.

III, IV
[Shekelle]

Rano 2002
Vento 2008

E

En la AI **pulmonar** existen entidades nosológicas que además de compartir manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos son similares:

- nódulos de mediano tamaño con halo, cavitaciones, imagen en vidrio despulido o consolidaciones.
- Otras entidades no infecciosas comparten estos hallazgos: hemorragia pulmonar y Granulomatosis de Wegener

La participación de otros agentes etiológicos en infección pulmonar en paciente con inmuno supresión dependerán de acuerdo al tipo de lesión pulmonar (localizada o difusa) y del tipo de inmunidad alterada (humoral, celular, neutropenia)

III
[Shekelle]

Walsh T 2008
Steinbach 2010
Brook, 2009
Segal, 2009
Baughman 1999

E

Los agentes bacterianos que pueden ocasionar hemorragia pulmonar, necrosis e incluso formación de cavitaciones en pacientes con neutropenia prolongada pueden corresponder a:

- *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, enterobacterias así como *S. aureus*.
- etiologías fúngicas, considerando las diferentes especies de *Candida* y de manera remota la participación de zigomicetos.
- Con inmunidad celular afectada predominantemente: uso de corticosteroides, bloqueadores de TNF-alfa, debe considerarse la participación de micobacterias y citomegalovirus.

III
[Shekelle]

Vento 2008
Maschmeyer G, 2000
Fujita J, 1996
Epstein VA 2008
Rauchway AC, 2010

R

El equipo multidisciplinario que atiende pacientes con cáncer, inmuno compromiso por otras causas, con trasplante alogénico 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.

C, D
[Shekelle]

Denning 1998
Marr, 2002
Brook, 2009
Vento 2008
Maschmeyer G, 2000
Fujita J, 1996
Epstein VA 2008
Rauchway AC, 2010
Walsh T 2008
Steinbach 2010
Segal, 2009
Baughman 1999
Rano 2002

E

Se describe que en la Aspergilosis de senos para nasales ocurren:

- Signos y síntomas: fiebre 80%, dolor facial 70%, rinorrea 10%; otros incluyen tos, epistaxis, cefalea y odinofagia.
- progresión de la enfermedad, con presencia de lesiones isquémicas y ulceradas.

III, IV
[Shekelle]

Denning, 1998
Marr, 2002
Park, 2005

Los signos y síntomas no son específicos de la AI ya que pueden ser ocasionados por otros agentes, por lo que se requiere un alto índice de sospecha y apoyo de auxiliares diagnósticos

R

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**

C, D
[Shekelle]

Denning, 1998
Marr, 2002
Brook, 2009

E

En la AI del **SNC**, un gran número son el resultado de la diseminación hematógena a partir de un foco pulmonar (61%), a partir de un foco rino sinusal por contiguidad (11%) y por embolización secundaria a angioinvasión.

- Las formas de presentación clínica en niños son: absceso cerebral (69%), vasculitis (15.4%) y meningoencefalitis (7.7%).
- La presencia de Fiebre 30% y de síntomas neurológicos como: convulsiones, hemiparesia y estupor sugieren diseminación al SNC en 27%. Otros datos de sospecha en AI son alteración en el estado mental, cefalea y déficit neurológico focalizado.
- Se reconoce que la mortalidad asociada a AI en SNC es del 100% en ausencia de tratamiento médico y quirúrgico

IV, III
[Shekelle]

Denning, 1998
Marr, 2002
Dotis, 2007
Rauchway A 2010

R

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

C, D
[Shekelle]

Denning, 1998
Marr, 2002
Dotis, 2007
Rauchway A 2010

E

- En piel la AI cutánea primaria es lo frecuente; solo en raras ocasiones es una manifestación de AI diseminada
- La apariencia clínica de la AI cutánea es muy similar a la de ectima gangrenoso. Inicialmente, esta presenta un área de eritema con bordes elevados, que rápidamente incrementa de tamaño y se acompaña con dolor. El centro de la lesión cambia de rojo a púrpura seguido a negro y puede ulcerarse.
- Las lesiones se presentan de manera común en sitios de traumatismo (área de fijación de la venoclisis o sitios de venopunción).
- La rapidez de la progresión de la lesión usualmente correlaciona con el estado inmune del paciente, en aquellos con neutropenia grave la enfermedad tiende a ser rápidamente progresiva
- En neonatos la AI cutánea primaria es la forma de presentación clínica más frecuente. La **prematurez y el bajo peso** son factores asociados para esta forma de presentación clínica

III, IV
[Shekelle]

Denning, 1998
Steinbach, 2005
Walmsley, 1993

R

En pacientes inmuno comprometidos vigilar estrechamente los sitios de venopunción 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.

C, D
[Shekelle]

Denning, 1998
Steinbach, 2005
Walmsley, 1993

E

Los pacientes inmuno comprometido con **fiebre persistente y tratamiento antimicrobiano de amplio espectro** con síntomas rinosinuales deben sospecharse una enfermedad fúngica invasora.

- Los hallazgos pueden ser sutiles, sin embargo los más consistentes son: alteración en la mucosa nasal con coloración blanquecina, indicando isquemia tisular secundaria a angioinvasión, la cual puede progresar a necrosis

III, IV
[Shekelle]

Walsh T 2008
Steinbach, 2010
Epstein 2008

E

En el caso de la afección rino sinusal, el diagnóstico diferencial incluye a otros hongos filamentosos en especial Zigomicetos que pueden distinguirse histopatologicamente. En estas circunstancias, las muestras de tejido deben cultivarse sin homogeneizarse para aumentar la viabilidad de Zigomicetos y permitir su crecimiento en cultivos.

III, IV
[Shekelle]

Walsh T 2008
Steinbach, 2010
Epstein 2008

R

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.

C, D
[Shekelle]

Walsh T 2008
Steinbach, 2010
Epstein 2008

4.4 PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

- El género *Aspergillus* comprende 190 especies, aproximadamente; 20 de ellas causan AI en humanos, la mayoría de los casos son ocasionadas por *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*.
- Las especies más comunes identificadas son: *A. fumigatus* y *A. Flavus*, dependiendo de la serie reportada ocupando el primer o segundo lugar. Cuadro 5

III
[Shekelle]

Complan, 2010
Abbasi, 1999
Balajee, 2005
Groll, 1998
Steinbach 2005

E

A. terreus, *A. lentulus* y algunas cepas de *A. nidulans* son resistentes de manera natural o adquirida a la amfotericina B.
A. lentulus es fenotípicamente similar a *A. fumigatus*. Cuadro 5.

III
[Shekelle]

Complan, 2010
Abbasi, 1999
Balajee, 2005
Groll, 1998

R

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.

C
[Shekelle]

Complan, 2010
Abbasi, 1999
Balajee, 2005
Groll, 1998



En población pediátrica, los hallazgos radiológicos de API en la radiografía simple de tórax, son variados e incluyen:

- Hasta el 50% de los casos no se aprecia alteración
- 10% de pacientes neutropénicos con fiebre presentan infiltrados pulmonares
- consolidaciones multilobares o segmentarias
- infiltrados parahiliares localizados o bilaterales y difusos
- lesiones cavitadas
- nódulos únicos o múltiples de dimensiones pequeñas, macro nódulos periféricos (>1cm)
- derrame pleural

III
[Shekelle]

Thomas, 2003
Maschmeyer G 2000



La TAC pulmonar auxilia en el diagnóstico de API y es posible observar, dependiendo de las condiciones del hospedero entre otros edad y grado de inmunosupresión, los siguientes hallazgos:

- nódulos pequeños (50%)
- cavitaciones en 25%, en niños se atribuye su baja frecuencia debido a su presentación tardía relacionado probablemente con la recuperación de la cuenta de neutrófilos.
- zonas de consolidación segmentaria
- cavitaciones e imagen de luna creciente en niños mayores y adolescentes en radiografía de tórax y TAC pulmonar ambas (22%)
- signo del halo
- imagen de luna creciente en fases avanzadas de la enfermedad
- Infiltrados en forma de cuña con base pleural y cavitación

III
[Shekelle]

Thomas, 2003
Maschmeyer G 2000



Es aconsejable que el clínico identifique en los pacientes con riesgo alto e intermedio los principales hallazgos radiológicos y tomográficos.

C
[Shekelle]

Thomas, 2003
Maschmeyer G 2000

R

Se debe tener el diagnóstico de posibilidad API si en la TAC pulmonar se observan:

- Signo del halo
- Imagen de luna creciente
- Nódulos

C

[Shekelle]

Thomas, 2003

Maschmeyer G 2000

E

Se ha demostrado una sensibilidad del 30% a 50% del cultivo de *Aspergillus* a partir de muestra de lavado bronco alveolar en relación al resultado de histopatología positivo a API

Estudios han encontrado relación en los pacientes con neutropenia y lesiones nodulares o en pacientes con leucemia, neutropenia y lesiones cavitarias una asociación fuerte para API y rango de probabilidad entre el 80 y 100%

IIb

[Shekelle]

Brook 2009

R

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

B, C

[Shekelle]

Denning, 1998

Brook 2009

E

La identificación de hallazgos como el signo del halo y de la luna creciente, no son específicos para el diagnóstico de API.

Es posible que esté presente en infecciones por otros microorganismos que causan angioinvasión, entre ellos:

- *Zygomyceto*
- *Fusarium sp*
- *Scedosporium sp*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Nocardia sp*

III

[Shekelle]

Walsh T 2008

En la AI, como enfermedad fúngica sistémica, existe recomendaciones estandarizadas para realizar estudio tomográficos de alta resolución. Debe llevarse a cabo lo antes posible (máximo en 48 h) y tener la interpretación inmediata en:



1. Paciente con leucemia o trasplantado de medula ósea con neutropenia grave (<500 neutrófilos/ mm^3), y que presente cualquiera de las siguientes condiciones:

- Tos, dolor torácico o hemoptisis
- Radiografía 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
- paciente inmuno comprometido con manifestaciones neurológicas agudas (alteración del estado de conciencia, convulsiones, crisis convulsivas, cefalea persistente) o datos de meningitis debe realizársele TAC o IRM de cráneo

IIa, III
[Shekelle]

Denning 2003
Green RE 2007



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 las condiciones previamente descritas.

A, C
[Shekelle]

Denning 2003
Walsh T 2008
Green RE 2007



La Aspergilosis rino sinusal puede presentar los siguientes hallazgos por TAC :

- opacificación discreta de los senos para nasales esfenoidal y maxilar (incluso pan sinusitis)
- destrucción ósea del paladar y de los propios senos por extensión
- posible diseminación periorbitaria

III
[Shekelle]

Park A 2005



El diagnóstico de Aspergilosis rinosinusal implica la utilización de la endoscopia para el diagnóstico por medio de biopsia para el nivel de certeza de diagnóstico comprobado

III
[Shekelle]

Park A 2005

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, se sugieren realizar 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 (A), 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).
- 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 (B). 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.

R

A
[Shekelle]

Denning 2003

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.



Punto de buena práctica

El diagnóstico de la Aspergilosis del SNC a menudo es presuntivo y se basa en la presencia de AI documentada en otro sitio asociada a los hallazgos clínicos y radiológicos de afección del SNC.

De acuerdo a las diversas variedades de presentación de la AI cerebral se puede observar:

- TAC de cráneo con múltiples áreas de baja densidad. En la RM la fase T2 muestra hiperintensidad que involucra la corteza o la sustancia blanca subcortical ocasionalmente asociada a áreas de hemorragia que representan infartos.
- Lo abscesos se observan como lesiones circunscritas con reforzamiento, situados en la unión de la materia gris y blanca. Se describe también con reforzamiento dural y abscesos epidurales y subdurales.
- Otras hallazgos por imagen (TAC, RN) en AI del SNC, edema localizado, zonas hemorrágicas, lesiones sólidas con reforzamiento, infarto y aneurismas micótico, sin embargo es común la ausencia de reforzamiento del medio de contraste en el edema perifocal de las diferentes lesiones, debido al estado de inmuno supresión del paciente, no es infrecuente que estas lesiones puedan confundirse con absceso piógenos o tumores SNC
- La diseminación de *Aspergillus* a cerebro en una complicación ocasional pero desastrosa. Las manifestaciones neurológicas de afección pueden ser sutiles como un cambio en el estado mental ó cefalea (A). En los pacientes trasplantados, la complicación infecciosa cerebral más frecuente es la Aspergilosis cerebral. Ver cuadro 7



III [Shekelle]

Walsh 2008

Thomas 2003

Rauchway A 2010



En todo paciente inmuno comprometido en quien aparece sintomatología neurológica o manifestaciones de meningitis, debe ser estudiado con TAC o IRM de cráneo (A).

Punto de buena Practica



El nivel de certeza para el **diagnóstico comprobado** de AI requiere la demostración histopatológica de Aspergilosis invasora; el aislamiento del microorganismo por cultivo solo es de utilidad para el diagnóstico de certeza cuando la muestra fue obtenida de un sitio normalmente estéril o el procedimiento de toma de muestra asegura baja posibilidad de contaminación (toma de muestra por lavado bronquio alveolar protegido)

III
[Shekelle]
Rauchway A 2010



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.

C
[Shekelle]
Steinbach, 2005



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 microscopía 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

C
[Shekelle]
Denning 1998

E

En general las pruebas diagnósticas deberían de iniciar por **métodos no invasivos** y cambiar a abordajes más agresivos cuando sea necesario.

Las muestras biológicas recomendadas en pacientes inmuno comprometidos con factores con riesgo intermedio y alto para infección fúngica invasora son:

No invasivas:

- Esputo
- Raspado dérmico

III, IV
[Shekelle]
Steinbach 2010

Invasivas:

- Aspirado endotraqueal, senos para nasales, y de abscesos
- Lavado bronco alveolar (cepillado bronquial protegido)
- Biopsia percutánea y biopsia a cielo abierto
- Punción lumbar
- Suero

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.

Las características por microscopia directa:

1. hifas hialina **septadas** con diámetro uniforme (4µm)
 2. angulación de 45 grados son altamente sugestivas de *Aspergillus*.
- Cultivo en medio Saboroud o papa dextrosa

C, D
[Shekelle]
Hope WW 2005

Métodos histopatológicos

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

Métodos serológicos:

- Detección de galactomanano

Métodos moleculares:

- PCR

R

E

En un estudio prospectivo en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas se analizaron 3857 muestras clínicas, 86 frotis concentrados por centrifugación de 149 especímenes con cultivo positivo fueron positivos para la observación de hifas. La mayoría de las cepas fueron diversas especies de *Aspergillus*. Los frotis concentrados fueron útiles para la diferencia infección de contaminación exógena.

IIb
[Shekelle]
Yung Yuen K 1997

E

La microscopia directo ofrece la ventaja sobre el cultivo:

- Resultado inmediato.

Su principal desventaja:

- consiste en que ocasionalmente no es posible distinguir mediante este método la especie *Aspergillus* de otros hongos filamentosos que con menor frecuencia pueden producir manifestaciones clínicas y alteraciones morfológicas similares (*Fusarium sp*, *Scedosporium sp*)

IV
[Shekelle]
Hope WW 2005

E

La ventaja inherente del aislamiento de especies de *Aspergillus* mediante cultivo son:

- establecer el nivel de diagnóstico de certeza de AI comprobada
- permite identificar género y especie orientando a las opciones de tratamiento antifúngico
- identificado el agente causal es posible realizar pruebas de susceptibilidad *in vitro* determinando las concentraciones mínimas inhibitorias

IV
[Shekelle]
Hope WW 2005

Las desventajas del cultivo incluye:

- demora en el resultado (5-7 días)
- El requerir de personal calificado para el procesamiento de la muestra e identificación.

R

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.

C, D
[Shekelle]

Denning DW, 2003
Hope WW 2005

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.

E

- La recuperación de *Aspergillus* puede realizarse en su mayoría de los medios de cultivo convencionales (Agar sangre, agar chocolate, infusión cerebro-corazón). El medio de cultivo recomendado para la recuperación de las diferentes especies de *Aspergillus* es el agar dextrosa-Sabouraud, por lo que es conveniente emplearlo en muestras provenientes de pacientes con alta sospecha de AI.
- La adición de antibióticos (cloramfenicol, gentamicina) al medio de cultivo es recomendable para la recuperación de *Aspergillus* cuando la muestra es obtenida a partir de sitios no estériles con la finalidad de evitar el sobre crecimiento bacteriano.
- La adición de cicloheximida (inhibidor de la síntesis proteica en eucariontes) a los medios de cultivo evita el crecimiento de hongos filamentosos ambientales no patogénicos, sin embargo, puede también inhibir en ocasiones el crecimiento de *Aspergillus*.

III

[Shekelle]

Sutton 2003
Sutton 1999

E

De los estudios indirectos para complementar el diagnóstico de AI, el de mayor utilidad y relevancia consiste en la detección del antígeno de galactomanano a partir de líquidos biológicos (lavado bronco alveolar o suero), este antígeno corresponde a un heteropolisacárido que forma parte de la pared celular de la mayoría de las especies de *Aspergillus* y *Penicillium*.

IV
[Shekelle]

Hope WW 2005
Sulahian A, 2001

Para la detección de galactomananos se han desarrollado dos métodos comerciales:

- uno de ellos está basado en una aglutinación con partículas de látex (Pastorex[®] *Aspergillus*, Salofi Diagnostic Pasteur, Francia), esta técnica tiene poca sensibilidad y actualmente está en desuso.
- El segundo método (Platelia[®] *Aspergillus*, Bio-Rad, Francia) se basa en un ensayo inmuno enzimático ligado a enzima (ELISA), con mejoría en la sensibilidad, altamente reproducible cuando se comparan resultados obtenidos entre distintos laboratorios clínicos y que se emplea de manera rutinaria en algunos centros hospitalarios de países desarrollados.

E

IV
[Shekelle]

Hope WW 2005



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.

Punto de buena Practica

E

La utilidad de la prueba en población pediátrica aún no está demostrada por la escasa cantidad de estudios en este grupo de pacientes, los diferentes niveles de corte de galactomanano utilizados en los mismos y los niveles de certeza de diagnóstico de AI de los pacientes incluidos.

Ia, III
[Shekelle]

Pffeifer 2006
Castagnola 2010
Sulahian A, 2001

E

De los estudios realizados en niños con AI probada, los valores de sensibilidad oscilan entre 29-89% y especificidad de 85-100%, considerando una prueba positiva con un resultado de galactomanano mayor a 0.7 UDO o bien dos determinaciones seriadas con resultado entre 0.5-0.7 o mayor.

Los resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos derivados de otros ensayos clínicos y metanálisis se resumen en el cuadro 8



Para la determinación en suero sanguíneo se recomienda extraer una muestra de sangre (3 mL) en tubo sin anticoagulante para obtención de suero, almacenándolo de 2 a 8° C cuando la prueba se realice en 24-48 horas siguientes en estas condiciones y a -20°C si el tiempo de almacenamiento es mayor. En este caso, no se deben utilizar muestras que se hayan congelado y descongelado más de tres veces; antes de realizar la prueba se debe homogeneizar las muestras. Los resultados no son afectados si la muestra se reporta como icterica, quillosa o con hemólisis.

Punto de buena Practica

E

Es conveniente señalar que aun cuando la presencia del galactomanano en muestras clínicas se ha implementado como una evidencia indirecta y criterio de diagnóstico de AI, existen aún una serie de interrogantes en diferentes rubros:

- Se desconoce la cinética del galactomanano in vivo y los datos sobre su perfil de liberación tanto en adultos como en niños
- no se ha establecido si existe una relación entre el grado y sitio anatómico afectado con la cantidad circulante en torrente sanguíneo del antígeno
- interacción del cruce antigénico entre galactomanano y el anillo betalactámico de algunos antimicrobianos que pueden incrementar la tasa de falsos positivos
- se desconoce el comportamiento de sus concentraciones en pacientes no neutropénicos.}

**III, IV
[Shekelle]**

*Marr KA 2004
Palacios 2003*



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

A
[Shekelle]
Pffeifer 2006
Castagnola 2010



Considerar la falta de disposición de la determinación en suero sanguíneo del galactomanano en nuestra institución.

Por consenso del grupo de expertos que elaboro la presente guía, los centros donde se cuente con este apoyo auxiliar utilizarlo como una herramienta de escrutinio en los pacientes con riesgo intermedio y alto. Se distingue como una alternativa de menor costo comparándola con el costo de la tórpida evolución y manejo del paciente.

Punto de buena Practica



La recuperación de Aspergillus puede realizarse en su mayoría de los medios de cultivo convencionales (Agar sangre, agar chocolate, infusión cerebro-corazón). El medio de cultivo recomendado para la recuperación de las diferentes especies de Aspergillus es el agar dextrosa-Sabouraud, por lo que es conveniente emplearlo en muestras provenientes de pacientes con alta sospecha de AI.

C
[Shekelle]
Sutton 2003
Sutton 1999

R

- La adición de antibióticos (cloramfenicol, gentamicina) al medio de cultivo es recomendable para la recuperación de *Aspergillus* cuando la muestra es obtenida a partir de sitios no estériles con la finalidad de evitar el sobre crecimiento bacteriano.
- La adición de cicloheximida (inhibidor de la síntesis proteica en eucariontes) a los medios de cultivo evita el crecimiento de hongos filamentosos ambientales no patógenos, sin embargo, puede también inhibir en ocasiones el crecimiento de *Aspergillus*.

III
[Shekelle]

Sutton 2003

E

De los ESTUDIOS INDIRECTOS se señala a los estudios serológicos para complementar el diagnóstico de AI, el de mayor utilidad y relevancia consiste en la determinación del antígeno de galactomanano a partir de líquidos biológicos, este antígeno corresponde a un heteropolisacárido que forma parte de la pared celular de la mayoría de las especies de *Aspergillus* y *Penicillium*.

IV
[Shekelle]

Hope WW 2005

E

Para la detección de galactomananos se han desarrollado dos métodos comerciales, uno de ellos está basado en una aglutinación con partículas de látex (Pastorex[®] *Aspergillus*, Salofi Diagnostic Pasteur, Francia), esta técnica tiene poca sensibilidad y actualmente está en desuso. El segundo método (Platelia[®] *Aspergillus*, Bio-Rad., Francia) se basa en un ensayo inmuno enzimático ligado a enzima (ELISA), con mejoría en la sensibilidad, altamente reproducible cuando se comparan resultados obtenidos entre distintos laboratorios clínicos y que se emplea de manera rutinaria en algunos centros hospitalarios de países desarrollados.

IV
[Shekelle]

Hope WW 2005

E

La efectividad de la prueba en población pediátrica aun no está demostrada por la escasa cantidad de ensayos clínicos en este grupo de pacientes, los diferentes niveles de corte de galactomanano utilizados en los mismos y los niveles de certeza de diagnóstico de AI de los pacientes incluidos.

Ia
[Shekelle]

Pffeifer 2006

E

De los estudios realizados en niños con AI probada, los valores de sensibilidad oscilan entre 29-89% y especificidad de 85-100%, considerando una prueba positiva con un resultado de galactomanano mayor a 0.7 UDO o bien dos determinaciones seriadas con resultado entre 0.5-0.7 o mayor.

III
[Shekelle]

Castagnola 2010

E

Los resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos derivados de otros ensayos clínicos y metanálisis el grupo que desarrollo esta guía las resume en el cuadro 6

III
[Shekelle]

Sutton 2003

E

Es conveniente señalar que aun cuando la presencia del galactomanano en muestras clínicas se ha implementado como una evidencia indirecta y criterio de diagnóstico de AI, existen aún una serie de interrogantes en diferentes rubros: Se desconoce la cinética del galactomanano in vivo y los datos sobre su perfil de liberación tanto en adultos como en niños; no se ha establecido si existe una relación entre el grado y sitio anatómico afectado con la cantidad circulante en torrente sanguíneo del antígeno, la interacción del cruce antigénico entre galactomanano y el anillo betalactámico de algunos antimicrobianos que pueden incrementar la tasa de falsos positivos, así como el comportamiento de sus concentraciones en pacientes no neutropénicos.

IV
[Shekelle]

Marr KA 2004

Palacios 2003

R

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 presentan 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

A, C
[Shekelle]

Pffeifer 2006

Castagnola 2010



Las muestras clínicas provenientes de pacientes con sospecha de AI que se emplearán para el diagnóstico microbiológico directo o indirecto, es necesario transportarlas bajo ciertas condiciones. Particularmente las que corresponden a tejidos o líquidos biológicos, se deberán colocar en frascos previamente estériles, en el caso de tejidos obtenidos por biopsia es necesario agregarles solución salina estéril exclusivamente en cantidad necesaria para cubrir el tejido completamente. La práctica habitual del uso de formol u otro conservador está contraindicado ya que estas soluciones impiden el desarrollo de cualquier microorganismo.

Punto de buena Práctica

En caso de que no puedan procesarse de manera inmediata la muestras clínicas, es necesario conservarlo en refrigeración entre 2-4° C, en estas condiciones, la viabilidad del hongo se mantiene de 24 a 48 horas después de su recolección.

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

Instrucción operativa para la toma de muestra para la detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus* spp en suero. Obtener la muestra de sangre según los procedimientos estándares del laboratorio.



1. Tomar una muestra de sangre con vacutainer en un tubo amarillo con gel
2. El tubo deberá estar etiquetado con el nombre del paciente
3. No abrir el tubo, existe la posibilidad de contaminación.
4. Guardar en refrigeración de 4-8°C hasta enviar al laboratorio. No deben pasar más de 24 horas.
5. Enviar las muestras en hielera con refrigerantes al laboratorio de microbiología clínica. *BIO Rad Platelia® Aspergillus Detection of Aspergillus galactomannan antigen in serum by enzyme immunoassay, Folleto instructivo.*

Punto de buena Práctica



Como cualquier otro procedimiento diagnóstico invasivo se debe informar a los padres y/o tutor sobre el riesgo/ beneficio de las pruebas a realizar, así como autorizar la Hoja de Consentimiento Informado.

Punto de Buena Práctica

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Diagnóstico De Aspergilosis Invasora En Menores De 18 Años De Edad.

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.
Publicados durante los últimos 5 años.
Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Diagnóstico De Aspergilosis Invasora En Menores De 18 Años De Edad en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: invasive aspergillosis. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): laboratory diagnosis of invasive aspergillosis, galactomannan assay, meta-analysis, epidemiology, invasive aspergillosis in immunocompromised children, aspergillosis disease and children, hematologic malignancies, Classification, diagnosis, epidemiology, prevention and control, y se limitó a la población de Menores De 18 Años edad. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 11 resultados, de los cuales se utilizaron 5 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Segunda etapa

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información "DE NOVO", las cuales fueron usadas como punto de referencia.

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

- Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 230–40
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice guidelines in oncology 2008. Prevention and treatment of cancer related infections.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht, Kontoyiannis DP, Marr KA. Tratamiento de la Aspergilosis, Guías para la práctica clínica de la sociedad de enfermedades infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA). *Clinical Infectious Disease* 2008;46:T1-T36

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO I. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE ASPERGILOSIS INVASORA

Categoría Del Criterio	Componentes Del Criterio	Definición
Factores del hospedero	Neutropenia	<500 neutrófilos/mm ³ por más de 10 días
	Receptor de trasplante	Trasplante alogénico de células hematopoyéticas
	Uso prolongado de corticosteroides	Equivalente a una dosis mínima de prednisona de 0.3 MG/Kg./día por más de 3 semanas
	Tratamiento con inmunosupresores de células T	Ciclosporina, bloqueadores de TNF-alfa, anticuerpos monoclonales específicos o análogos de nucleósido durante 90 días previos
	Inmunodeficiencia primaria severa	Enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada severa
Clínicos	Enfermedad fúngica de vías respiratorias inferiores	Presencia de 1 de 3 signos tomográficos: Lesión densa circunscrita con o sin signo del halo Signo de la luna creciente Cavitación
	traqueo bronquitis	Hallazgos endoscópicos: ulceración traqueobronquial, nódulos, pseudo membranas, placas, necrosis.
	Afección de senos paranasales	Estudio de imagen compatibles con sinusitis más uno de los tres siguientes signos: Dolor agudo localizado incluyendo dolor con irradiación al ojo Úlceras nasales con necrosis Extensión de la lesión a través de estructuras óseas hasta órbita
	Infección del SNC	Presencia de uno de los siguientes dos signos: lesiones focales reforzamiento de meninges en RM o TAC
Criterios micológicos	Examen directo	Observación de hifas por microscopia simple en muestras de esputo, lavado bronco alveolar, cepillado bronquial, aspirado de senos paranasales, material de biopsia
	Análisis histopatológico de material o tejido obtenido por biopsia abierta o por aspiración con aguja fina	Muestras teñidas con la técnica de Grocott y PAS: observación de hifas septadas y con ramificación en ángulo de 45°, mas evidencia de daño tisular
	Cultivos: a) a partir de muestras clínicas obtenidas de sitios normalmente estériles b) de muestras clínicas de sitios no estériles o por procedimientos que no garantizan esterilidad de la muestra (aspirado bronco alveolar, de senos paranasales, piel y mucosas)	Recuperación de hongos filamentosos, en medio libres de cicloheximida.
	Métodos indirectos	Detección de galactomanano en: suero, plasma, líquido de lavado bronco alveolar y LCR. Líquido peritoneal y pericárdico
		Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras clínicas y tejido obtenido por biopsia incluso las muestras conservadas en parafina. Aunque su aplicación actual está por definirse.

Adaptada Walsh T 2008

CUADRO 2 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

Adaptada Walsh T 2008

CUADRO 3. FRECUENCIA DE AI DE ACUERDO A FACTORES DEL HOSPEDERO

FACTOR	PROPORCION (%)
Leucemia aguda linfoblástica	41.4
Leucemia mieloide aguda	35.6
Transplante de células hematopoyéticas	38.2
Inmunodeficiencia primaria	11.5
Transplante de órgano sólido	11.5

Adaptado de Burgos 2008

CUADRO 4. FRECUENCIA DE AI EN RELACION A CONDICIONES ESPECÍFICAS

FACTOR DEL HOSPEDERO	CONDICION ESPECIFICA	PROPORCION (%)
TRANSPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS	Transplante alogénico	96.2
	Transplante autólogo	3.8
	Fuente: médula ósea	45.3
	Fuente: cordón umbilical	26.4
	Fuente: células sangre periférica	26.4
INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA	Enfermedad granulomatosa crónica	43.8
	Inmunodeficiencia combinada grave	12.5
	Síndrome de Wiskott-Aldrich	6.3
TRANSPLANTE DE ORGANO SÓLIDO	Pulmón	37.5
	Corazón-pulmón	25
	Corazón	18.8
	Hígado	18.8
	Otros	7.2
NEUTROPENIA	Duración $\geq$ 3 días	94.3
	Duración $<$ 3 días	5.7
CORTICOSTEROIDES	Duración $\geq$ 3 días	90.6
	Duración $<$ 3 días	9.4
ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED	Aguda	75
	Crónica	25
TERAPIA INMUNOSUPRESORA	Duración $\geq$ 3 días	90
	Duración $<$ 3 días	10
REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA EN NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS	Mieloablative	66
	No mieloablative	1.9

Adaptado de Burgos 2008

CUADRO 5. FRECUENCIA DE ESPECIES DE ASPERGILLUS SEGÚN DIFERENTES FUENTES

ESPECIES	PROPORCION (%)			
	BURGOS	COMPLAN	ABASSI	GROLL*
<i>Aspergillus fumigatus</i>	52.8	44	22.7	40
<i>Aspergillus flavus</i>	15.7	56	42.4	13
<i>Aspergillus terreus</i>	4.7	-	7.5	0
<i>Aspergillus niger</i>	4.7	-	-	6.8
Otros	5.5	-	4.5	11
No identificados	16.5	-	22.7	27

* Neonatos

Fuente: Groll AH. Invasive pulmonary aspergillosis in a critically ill neonate: case report and review of invasive aspergillosis during the first 3 months of life. Clin Infect Dis 1998; 27:437- 452.

CUADRO 6. FRECUENCIA DE VARIEDADES CLÍNICAS DE LA AI EN PEDIATRÍA.

VARIEDAD CLÍNICA	PROPORCION EN %		
	Burgos	Complan	Abbasi
PULMONAR	59	69	46
CUTÁNEA	10	6	18
SENOS PARANASALES	9.6	12	16
CEREBRAL	5.9	6	3
TRAQUEBRONQUIAL	2.7	-	9
RENAL	1.6	-	1.5
OSTEARTICULAR	1.1	-	3
ENDOCARDITIS	0.5	-	3
OTROS	9.5	6 (mixta: pulmonar y cutánea)	12

Fuente: Adaptado de Burgos, 2008; Complan, 2010; Abbasi, 1999.

CUADRO 7 HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN CASOS DE AI EN PEDIATRÍA*

MANIFESTACIÓN RADIOLÓGICA	No:	%
Tórax (n = 188) ^a		
• Nódulos	65	34.6
• Infiltrados	39	20.7
• Cavitación	27	14.4
• Signo del halo	12	6.4
• Signo de la luna creciente	3	1.6
• Infarto en forma de cuña	2	1.1
• Imágenes varias	40	21.3
Naso-sinusal (n = 35) ^b		
• Engrosamiento de la mucosa	14	40
• Opacificación de senos	10	28.6
• Nivel hidroaéreo	5	14.3
• Evidencia de infección extra-sinusal	4	11.4
• Destrucción ósea	2	5.7
Cabeza (n = 14) ^c		
• Lesión parenquimatosa cerebral o de médula	9	64.3
• Empiema extradural	4	7.1
• Imágenes varias	1	28.6

* Modificado de Burgos, 2008.

^a Datos de 110 pacientes, 45 tuvieron 2 manifestaciones y 16 tuvieron ≥3 manifestaciones.

^b Datos de 21 pacientes, 10 tuvieron 2 manifestaciones y 2 pacientes tuvieron 3 manifestaciones.

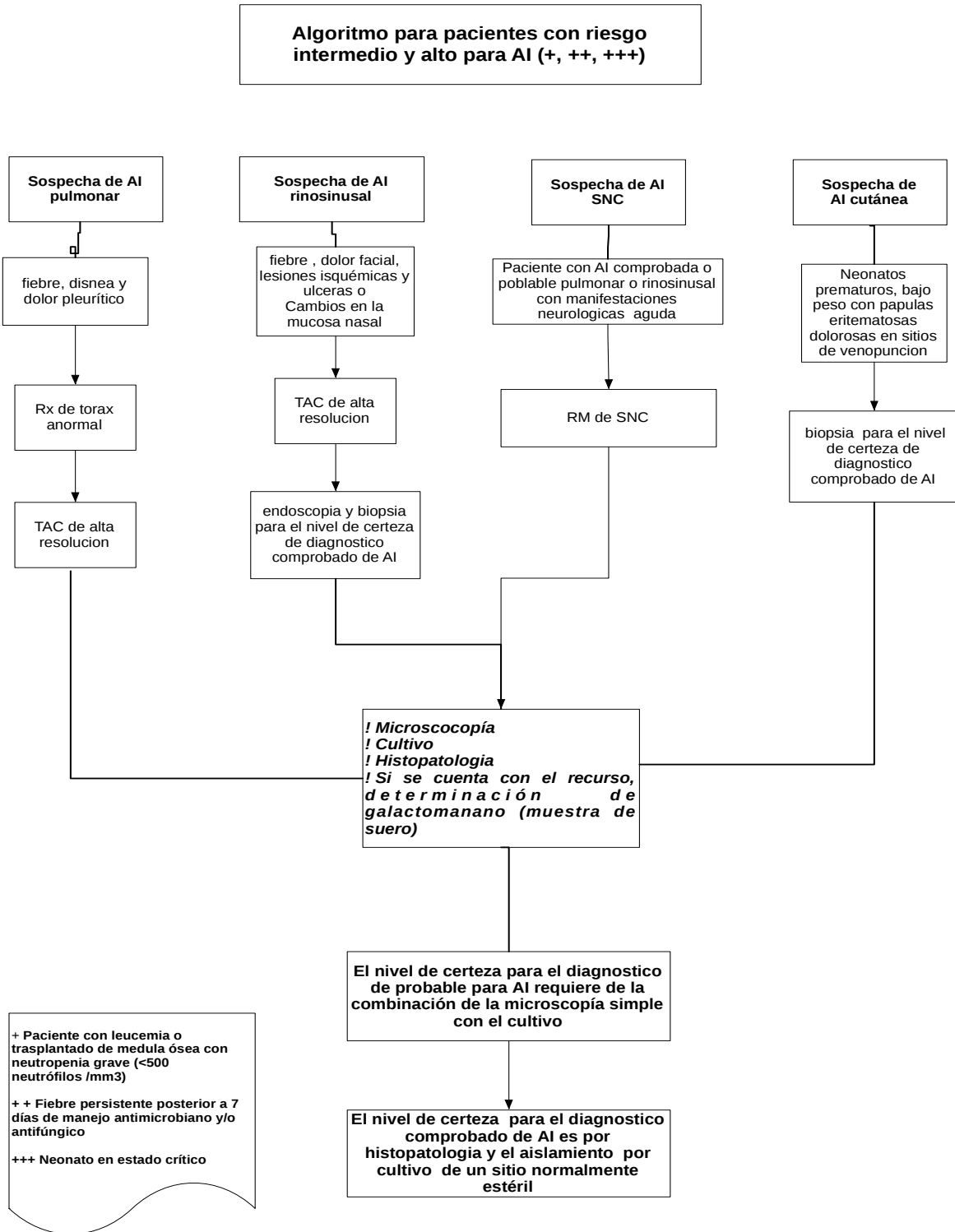
^c Datos de 12 pacientes, 1 tuvo 3 hallazgos.

CUADRO 8. UTILIDAD DE LA PRUEBA DE DETECCIÓN GALACTOMANANO EN EL DIAGNÓSTICO DE AI EN DIFERENTES POBLACIONES CON AI COMPROBADA CON VALOR DE CORTE DE 0.5 UDO

Autor	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Valor predictivo positivo (IC 95%)	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud (RV)
Pffeifer, 2006 N=3764	71 (68-74)	89 (88-90)	ND	ND	ND
Castagnola, 2010 N=195	32 (14-55)	98 (95-100)	70 (35-93)	92 (87-95)	Positivo: 18.3 (5.1-65.8)
					Negativo 1.4 (1.1-1.9)
Sulahian, 2001 N=22	77 (ND)	93 (ND)	ND	ND	ND
Reséndiz, 2010 N= 17	91 (ND)	83 (ND)	91 (ND)	83 (ND)	ND

Realizado por el grupo que elaboró la presente guía

5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO



7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(5): 1210-1219
2. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozkan A, Bayram S, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: role of early diagnosis and surgical treatment in patients with acute leukemia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5:17.
3. Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA. *Aspergillus lentulus* sp. nov, a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryotic Cell* 2005; 4: 625-632.
4. Baughman RP. The Lung in the Immunocompromised Patient. *Infectious Complications Part 1. Respiration* 1999; 66:95-109
5. Brook OR. Radiological findings of early invasive pulmonary aspergillosis in immune-compromised patients, *Hematol Oncol* 2009; 27: 102-106.
6. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Contemporary Cases, Pediatric Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Analysis of 139. *Pediatrics* 2008;121:e1286
7. Carvalho - Dias VM, Sola CB, Cunha CA, Shimakura SE, Pasquini R, Queiroz-Telles Fd. Invasive aspergillosis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective analysis. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12(5):385-9.
8. Castagnola E, Furfaro, Caviglia I, Licciardello M, Faraci M, Fioredda F, Toma P, et al. Performance of the galactomannan antigen detection test in the diagnosis of invasive aspergillosis in children with cancer or undergoing haemopoietic stem cell transplantation. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1197-203.
9. Complan Z, Nava A, Reséndiz. Características Clínicas de Pacientes Pediátricos con Aspergilosis Probada y Correlación con Susceptibilidad a Antifúngicos de Cepas Aisladas en el Hospital Infantil de México. (Tesis de especialidad) UNAM, México 2010.
10. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 230-40.
11. Denning DW. Invasive aspergillosis. State the art Clinical article. *CID* 1998; 26: 781-805.
12. Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases, *International Journal of Infectious Diseases* 2007; 11: 381—393
13. Epstein VA, Kern RC. Invasive Fungal Sinusitis and Complications of Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; 41: 497-524
14. Fajardo A, Cuevas ML. Epidemiología del cáncer en adolescentes. *Sal Pub Mex*, 2003; 45:115-23
15. Fujita J, Yamadori I, Xu G. Clinical features of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in immunocompromised patients. *Respir Med* 1996; 90: 35-38.
16. Green RE, Schlemm HT, Oestmann JW. Imaging Findings in Acute invasive pulmonary Aspergillosis: Clinical significance of the halo sign. *CID* 2007; 44: 373-9.
17. Groll AH, Jaeger G, Schloesser R, von Loewenich V. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill neonate: case report and review of invasive aspergillosis during the first 3 months of live. *CID* 1998; 27: 437-452.
18. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 609-22.
19. Kim K, Lee MH, Kim J, Lee KS, Kim SM, Jung MP, et al. Importance of open lung biopsy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Am J Hematol* 2002; 71: 75-9.
20. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190: 641-49.

21. Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis pathogenesis, manifestations and therapy. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 875-94.
22. Maschmeyer G, Braveny I. Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 915-25.
23. Mejía -Arangure. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la Infancia. *Revista Médica de IMSS* 2005; 43: 25-37.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice guidelines in oncology 2008. Prevention and treatment of cancer related infections
25. Palacios A, Cuétara M S, Portón J. El diagnóstico de laboratorio de la aspergilosis invasiva. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 90 - 98.
26. Park AH, Muntz HR, Smith ME, Afify Z, Pysher T, Pavia A. Pediatric Invasive Fungal Rhinosinusitis in Immunocompromised Children With Cancer. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005; 133: 411-416.
27. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1417-27.
28. Rano A, Agusti C, Banito N. Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2002; 122: 253-61.
29. Rauchway AC, Husain S, Selhorst JB. Neurologic Presentations of Fungal Infections. *Neurol Clin* 2010; 28: 293-309
30. Reséndiz J, Estrada I. Utilidad de la detección de galactomananos por ensayo inmunoenzimático para el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos ingresados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis de maestría. ENCB del IPN. México 2010.
31. Segal BH. Medical Progress: Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1870-84.
32. Steinbach WJ. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Current Medical Research & Opinion* 2010; 26 (7): 1779-1787.
33. Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 358-364.
34. Sulahian A, Boutbould F, Ribaud P, Leblanc T, Lacroix C, Derouin F. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-Year prospective study. *Cancer* 2001; 91: 311-8.
35. Sutton D A, Sanche S E, Revankar S G, Fothergill A W, and Rinaldi M G. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol.* 1999; 37:2343-2345.
36. Sutton DA, Specimen collection, transport, and processing: mycology. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*, 8th ed. Washington DC: ASM Press, 2003: 1659-67.
37. Thomas KE, Owens CE, Veys PA, Novelli V, Costoli V. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review. *Pediatric Radiol* 2003; 33 (7): 453-60.
38. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 982-92
39. Walmsley S, Deris S, King S, Schneider R, Richardson S, Ford-Jones L. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital: a ten year review. *Pediatric Inf Dis J* 1993; 12: 673-82.
40. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht, Kontoyiannis DP, Marr KA. Tratamiento de la Aspergilosis, Guías para la práctica clínica de la sociedad de enfermedades infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA). *Clinical Infectious Disease* 2008;46:T1-T36
41. Yuen KY, Woo PC, Ip MS, Liang RH, Chiu EK, Siau H, et al. Stage-specific manifestation of mold infections in bone marrow transplant recipients: risk factors and clinical significance of positive concentrated smears. *Clin Infect Dis* 1997; 25:37-42.
42. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States 2000. *Pediatrics* 2006; 117: 711-716.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el **Instituto Mexicano del Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria
	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero
	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial Directorio institucional.

Secretaría de Salud **Instituto Mexicano del Seguro Social**
 Dra. Mercedes Juan López Dr. Javier Dávila Torres
Secretario de Salud **Director de Prestaciones Médicas**

Instituto Mexicano del Seguro Social Dr. José de Jesús González Izquierdo
 Dr. José Antonio González Anaya **Titular de la Unidad de Atención Médica**
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios **Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad**
Sociales de los Trabajadores del
Estado Dra. Leticia Aguilar Sánchez
 Lic. Sebastian Lerdo de Tejada Covarrubias **Coordinadora de Áreas Médicas**
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Dr. Arturo Viniegra Osorio
Integral de la Familia **División de Excelencia Clínica**
 Lic. Laura Vargas Carrillo
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos
 Dr. Emilio Ricardo Lozoya Austin
Director General

Secretaría de Marina Armada de México
 Almirante Vidal Francisco Soberón Sanz
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
 General Salvador Cienfuegos Zepeda
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
 Dr. Leobardo Ruíz Pérez
Secretario del Consejo de Salubridad General

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Luis Rubén Durán Fontes	Presidente
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	
Dr. Pablo Kuri Morales	Titular
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	
Dr. Guillermo Miguel Ruíz-Palacios y Santos	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	
Dr. Gabriel O'shea Cuevas	Titular
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	
Dr. Alfonso Petersen Farah	Titular
Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	
Dr. Leobardo Carlos Ruíz Pérez	Titular
Secretario del Consejo de Salubridad General	
Dr. Pedro Rizo Ríos	Titular
Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales	Titular
Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	
Contraalmirante. SSN, M.C. Pediatra. Rafael Ortega Sánchez	Titular
Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México	
Dr. Javier Dávila Torres	Titular
Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	
Dr. José Rafael Castillo Arriaga	Titular
Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	
Dr. Rodolfo Rojas Rubí	Titular
Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	
Lic. Mariela Amalia Padilla Hernández	Titular
Directora General de Integración Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dr. Ricardo Camacho Sanciprian	
Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	
Dr. José Ignacio Santos Preciado	Titular
Director General de Calidad y Educación en Salud	
Dr. Francisco Garrido Latorre	Titular
Director General de Evaluación del Desempeño	
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
Director General de Información en Salud	
M. en A. María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	
Dr. Agustín Lara Esqueda	Titular 2013-2014
Secretario de Salud y Bienestar Social y Presidente Ejecutivo de los Servicios de Salud en el Estado de Colima	
M.C., M.F. y M.A. Rafael Humberto Alpuche Delgado	Titular 2013-2014
Secretario de Salud y Director General de los Servicios Estatales de Salud en Quintana Roo	
Dr. Ernesto Echeverría Aispuro	Titular 2013-2014
Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Sinaloa	
Dr. Enrique Ruelas Barajas	Titular
Presidente de la Academia Nacional de Medicina	
Dr. Alejandro Reyes Fuentes	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	
Dr. Eduardo González Pier	Asesor Permanente
Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	
Dr. Víctor Manuel García Acosta	Asesor Permanente
Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	
Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	
Ing. Ernesto Dieck Assad	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados	
Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	
Dra. Mercedes Macías Parra	Invitada
Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría	
Dr. Esteban Hernández San Román	Secretario Técnico
Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC	