



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MÉDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLOGICAS Y FUNCIONALES
RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR
ALÉRGICA ASOCIADA A FIBROSIS QUÍSTICA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. JAVIER CARRILLO ANTONIO.

TUTOR:

DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE	PÀGINAS
1. Marco teórico	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Epidemiología	2
1.2.1. Incidencia y Prevalencia	2
1.2.2. Mortalidad	2
1.3. Fisiopatología	3
1.4. Diagnóstico	4
1.4.1. Características clínicas.	4
1.4.2. Características radiológicas pulmonares.	5
1.4.3. Pruebas de Función Pulmonar.	5
2. Planteamiento del problema	6
3. Pregunta de Investigación	6
4. Justificación	7
5. Objetivos	7
5.1 Objetivo general	7
5.2 Objetivo específico	7
6. Material y métodos	8
6.1. Tipo de estudio	8
6.2. Población objetivo	8
6.3. Población elegible	8
6.4. Criterios de inclusión	8
6.5. Criterios de exclusión	8
6.6. Ubicación del estudio	8
6.7. Variables	9
6.8. Recursos humanos	10
6.9. Descripción general del estudio	11
6.10. Tamaño de la muestra	11
6.11. Análisis estadístico	11

7.	Consideraciones éticas	11
	7.1 Estimación de riesgo del protocolo	13
8.	Resultados	14
9.	Discusión	21
10.	Conclusiones	24
11.	Bibliografía	24
12.	Cronograma de actividades	28
13.	Anexos	29
	Anexo 1. Glosario de abreviaturas	29
	Anexo 2. Hoja de recolección de datos	30

1. MARCO TEÒRICO.

1.1- Antecedentes:

Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, monogénica, multisistémica, crónica, originada como resultado de mutaciones en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (región 7q.31) y que codifica para una proteína conocida como regulador de la conductancia transmembrana (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). La disfunción de esta proteína provoca alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos y tejidos, afectando a niños, adolescentes y adultos jóvenes(1) La primera descripción clínica de FQ se atribuye a Dorothy Andersen(2) quien en el año 1938 publicó una detallada revisión de sus características clínicopatológicas, incluyendo su asociación con el íleo meconial. En el año 1945 Farber(3) propuso el término de mucoviscidosis, al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las secreciones glandulares mucosas que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados, pero fue hasta el año 1953 en que di Sant'Agnese(4) descubrió que los niveles de sodio y cloro en sudor se encontraban elevados en individuos con esta enfermedad y, posteriormente, en el año 1959 Gibson y Cooke(5) describieron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación de cloro como el método estándar para diagnóstico de FQ. *Aspergillus* es un hongo presente en ambientes interiores y exteriores; sin embargo, solo tiende a causar infección dentro de individuos susceptibles, como aquellos con FQ. *Aspergillus fumigatus* es la especie más común de *Aspergillus* que causa morbilidad en pacientes con FQ. La colonización de este hongo puede manifestarse de diversas maneras, como la sensibilización mediada por IgE y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).(6) La bronquitis por *Aspergillus* es una entidad recientemente reconocida en la FQ y como tal, la alta proporción de pacientes con esta condición fue y sigue siendo una sorpresa.

Una reducción de dos años en el FEV1 asociada con la bronquitis por *Aspergillus*, que puede o no ser reversible con terapia antifúngica (posiblemente combinada con terapia antibiótica dirigida) es claramente un nuevo objetivo para la intervención en la FQ con una posibilidad razonable de mejoría clínica significativa. (6)

1.2.- Epidemiología:

1.2.1.- Incidencia y Prevalencia:

La prevalencia mundial de la aspergilosis broncopulmonar alérgica se desconoce; sin embargo, existen reportes epidemiológicos especialmente en pacientes con asma y fibrosis quística. En 50% de los pacientes que padecen fibrosis quística se ha documentado *Aspergillus fumigatus* en el árbol respiratorio. La prevalencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica en pacientes con fibrosis quística es de 7 a 9%. Otros autores reportan como factores de riesgo asociados con la aspergilosis broncopulmonar alérgica, los trasplantes de órganos sólidos, quimioterapia por tumores sólidos y hematológicos.(7)(8)

1.2.2.- Mortalidad:

La Fibrosis quística es una enfermedad compleja y extremadamente pleomórfica, donde el fenotipo clásico con enfermedad pulmonar obstructiva progresiva, insuficiencia pancreática exócrina y elevación de los niveles de cloro y sodio en sudor se presenta en 90% de los pacientes. Sin embargo, puede haber manifestaciones poco frecuentes o atípicas que en muchas ocasiones pasan inadvertidas; de cualquier forma, la enfermedad pulmonar es la principal causa de morbilidad en más de 90% de los pacientes que sobreviven al periodo neonatal.(9)

1.3.- Fisiopatología:

La manifestación clásica y típica de aspergilosis broncopulmonar alérgica es una complicación en pacientes que tienen asma o fibrosis quística como enfermedad de base; sin embargo, existen datos y reportes de esta afección en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e incluso en pacientes sin ningún antecedente patológico. (10)

La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una enfermedad pulmonar que se distingue por tener una respuesta de hipersensibilidad I, III y IV al hongo *Aspergillus fumigatus*. (11) En la ABPA, las esporas de *A. fumigatus* inhaladas hacia las vías bronquiales son atrapadas por el moco luminal y germinan formando micelios. Los antígenos que estos liberan los procesan y presentan a los linfocitos T de las células presentadoras de antígeno. La respuesta de dichos linfocitos a los antígenos de *A. fumigatus* es de tipo Th2, que se manifiesta por la producción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (12)(13). Las células Th2 atraídas a las vías respiratorias responden incrementando tanto la síntesis de IgE por las células B, como la atracción de eosinófilos al tejido(14). La respuesta Th2 también se traduce en aumento de la secreción de moco en las vías respiratorias, inhibición del batido ciliar, infiltrados pulmonares episódicos ricos en eosinófilos y remodelación de las vías respiratorias, perpetuando así el daño de la vía aérea(15); con este tipo de respuesta, también se producen anticuerpos IgG e IgA específicos(12). Desde el punto de vista patológico, la ABPA se caracteriza por la impactación mucosa y la neumonía eosinofílica, que puede dar lugar a bronquiolitis obliterante, bronquiolitis granulomatosa, bronquiectasias y fibrosis pulmonar(16)(17). Las pautas para el tratamiento de la ABPA en la FQ se basan en gran medida en la opinión de expertos y en datos observacionales. Los corticosteroides sistémicos y el itraconazol se han considerado el pilar principal de la terapia para la ABPA.(18) Medidas complementarias, tales como el uso de corticosteroides inhalados, broncodilatadores, fármacos anti-LTB y manipulación ambiental, también se emplean con frecuencia.(19) Más recientemente, estudios a pequeña escala han demostrado que omalizumab puede ser un tratamiento efectivo para pacientes con *A. Fumigatus*.(20)

1.4.- Diagnóstico:

1.4.1.- Características clínicas.

Clínicamente, ABPA es difícil de reconocer debido a su similar presentación clínica a las exacerbaciones de FQ relacionadas con muchos patógenos.

Las sibilancias, la intolerancia al ejercicio, el cambio en la función pulmonar y el aumento en la producción de esputo no son específicos de ABPA. La serología (especialmente la IgE específica de *Aspergillus* y la IgG de *Aspergillus*) y / o la detección de grandes cantidades de *A. fumigatus* en las vías respiratorias son necesarias para establecer el diagnóstico.(6)

Tradicionalmente, el diagnóstico de un caso clásico de ABPA se ha basado en los siguientes criterios esenciales:

1. Asma, fibrosis quística u obstrucción del flujo de aire;
2. Reactividad positiva de la piel a *A. fumigatus*;
3. Nivel de IgE total sérica > 1000 ng / ml;
4. IgE e IgG séricas elevadas de *A. fumigatus*;
5. Bronquiectasia central. (21)

Sin embargo, estos criterios han sido formulados y utilizados ampliamente en pacientes con ABPA y asma.

El diagnóstico de ABPA en tales pacientes es un desafío y la necesidad de tener distintos criterios de diagnóstico ha sido reconocida desde hace mucho tiempo. En consecuencia, los criterios de consenso de la Fundación para la Fibrosis Quística(CFF) para el diagnóstico de ABPA en pacientes con FQ se formularon y publicaron en 2003.

Según los criterios de consenso de CFF, los criterios diagnósticos mínimos para ABPA en pacientes con FQ requieren evidencia de deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otra etiología, nivel sérico total de IgE > 1200 ng / ml mientras no toman esteroides, reactividad cutánea inmediata a antígenos de *A. fumigatus* o demostración de anticuerpos IgE específicos de *A. fumigatus* in vitro, y uno de los siguientes:

1. Precipitinas séricas a *A. fumigatus*;
2. Demostración de anticuerpos IgG específicos de *A. fumigatus* in vitro;
3. Anomalías nuevas o recientes en las imágenes radiológicas pulmonares, que no responden a los antibióticos ni a la fisioterapia torácica. Además, los pacientes que tienen una alta sospecha de ABPA, pero en los que el nivel total de IgE sérica es de 200-500 ng / ml, el nivel total de IgE sérica debe repetirse en 1-3 meses.(22)

1.4.2.- Características radiológicas pulmonares.

Radiografía de tórax Infiltrados pulmonares transitorios o persistentes, subpleurales especialmente en los lóbulos superiores y medios, los que se deben a obstrucción bronquial por tapones mucosos, se pueden observar en pacientes con FQ sin ABPA, pero en un contexto clínico apropiado son sugerentes de ABPA, especialmente si desaparecen o disminuyen luego del tratamiento corticoidal. Tomografía computada de tórax, es considerada más sensible, han sido descritas impactaciones mucosas, nódulos centrolobulares, engrosamiento pleural. En etapas más avanzadas bronquiectasias centrales o proximales varicosas y quísticas, cavitaciones y finalmente fibrosis pulmonar.(23)

1.4.3.- Pruebas de Función Pulmonar.

Los tests de función pulmonar en niños, serán útiles en la medida en que sean capaces de responder a cuestiones como: el padecimiento o no de patología respiratoria, la causa que la produce, el nivel de gravedad de la misma y el poder evaluar la respuesta terapéutica, entre otros muchos factores. Por otra parte, estos estudios deben ser inocuos, de rápida y fácil realización, que puedan llevarse a cabo en laboratorios sencillos, y realizados por profesionales calificados pero no excesivamente especializados; efectuados mediante procedimientos no invasivos, que no presenten efectos adversos y que, además, los parámetros a medir sean reproducibles.(24) Para valorar la función ventilatoria utilizamos la Espirometría. Este estudio mide el volumen de aire que un paciente es capaz de inhalar o exhalar en valor absoluto, o en función del tiempo.(25)

Lo que podemos encontrar en estos pacientes es un patrón obstructivo reversible en las primeras etapas, posteriormente se hace irreversible y restrictivo. (23)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Aspergilosis broncopulmonar alérgica asociada a fibrosis quística en el paciente pediátrico, es una de las comorbilidades que va en aumento en estos pacientes. Es un proceso complejo en el que están involucradas un número de variables del paciente y de la misma fibrosis quística que requiere una valoración integral, siendo una de las principales la pulmonar, ya que se ha reportado en la literatura que de un 7% al 9% presentan ABPA (6).

Esta evaluación incluye una Historia Clínica detallada, complementada con la Exploración Física y una serie de Estudios de Extensión que nos permitirán conocer las condiciones clínicas, bioquímicas, radiológicas y funcionales del paciente, entre las que se encuentran: la Radiografía de Tórax y las Pruebas de Función Pulmonar como la espirometría.

Son pocos los estudios que se han realizado encaminados a valorar las características pulmonares del paciente pediátrico con aspergilosis broncopulmonar alérgica, por lo que es importante conocer las características clínicas, radiológicas y funcionales de estos pacientes para identificar riesgos tempranos y con ello aumentar la calidad de vida.

Es por ello que el presente estudio va encaminado a describir las características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares en los niños del Instituto Nacional de Pediatría que presentan Aspergilosis broncopulmonar alérgica asociada a fibrosis quística, para evitar complicaciones irreversibles.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares que presentan los niños con aspergilosis broncopulmonar alérgica que padecen fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad no se han encontrado estudios recientes que hayan descrito las características clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias en niños mexicanos que presenta aspergilosis broncopulmonar alergica asociada a fibrosis quistica, por lo cual, no sabemos cuántos pacientes presentan estas características ni en que condiciones se encuentran.

Muchos de los artículos revisados son en adultos y de otras características como países de europa y asia principalmente. Es por ello la importancia de describir actualmente como se encuentra el niño con ABPA asociada a FQ, para con ello disminuir la morbilidad asociada a las complicaciones pulmonares que han sido reportadas como las principales causas de muerte en estos pacientes.

Por tal motivo es importante describir las características respiratorias de manera integral en todos aquellos pacientes que presentan ABPA asociada a FQ, en un lapso de tiempo determinado, con el fin de evitar mas daño pulmonar.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Describir las características clínicas, radiológicas y funcionales pulmonares de los niños que padecen aspergilosis broncopulmonar alergica asociada a fibrosis quistica en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.2 Objetivos específicos

1. Identificar el número de pacientes que padecen aspergilosis broncopulmonar alergica asociada a fibrosis quistica en el INP.
2. Identificar las principales características clinicas que presenta los niños con aspergilosis broncopulmonar alergica asociada a fibrosis quistica en el INP.
3. Conocer las características radiologicas de los niños con aspergilosis broncopulmonar alergica asociada a fibrosis quistica en el INP.

4. Conocer la función pulmonar de los niños con aspergilosis broncopulmonar alérgica asociada a fibrosis quística en el INP.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1 Tipo de Estudio

- Por su control de asignación es: *observacional*
- Por su finalidad es: *descriptivo*
- Por su secuencia temporal es: *transversal*
- Por su cronología es: *retrospectivo*

6.2 Población Objetivo.

Expedientes de pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica asociada a fibrosis quística del Instituto Nacional de Pediatría.

6.3 Población Elegible.

Expedientes de Pacientes con fibrosis quística del servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, que tengan diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica en el Instituto Nacional de Pediatría, con seguimiento en la consulta externa, en el periodo de Enero de 2013 a Enero 2018.

6.4 Criterios de Inclusión.

Expedientes de pacientes valorados por el servicio de Neumología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría que cumplan con los criterios de ABPA entre Enero 2013 y Enero 2018.

6.5 Criterios de Exclusión.

Pacientes que no cuenten con expedientes clínicos y radiológico completos.

6.6 Ubicación del Estudio.

Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.

6.7 Variables

NOMBRE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	MEDICION DE VARIABLE
Edad	Del latín aetas. Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de la valoración pulmonar	Numérica continua	1. <6 años 2. 6-12 años. 3. 13-18 años
Sexo	Del latín sexus. Condición orgánica, masculina o femenina. Estará acorde a los genitales externos del paciente	Dicotómica nominal	1.Masculino 2.Femenino
Tos	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias.	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
Disnea	Ahogo o dificultad en la respiración	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
Expectoración	Expulsión mediante la tos o el carraspeo de las flemas u otras secreciones formadas en las vías respiratorias.	Dicotómica Nominal	0.-SI 1.-NO
Saturación de oxígeno	Es la medida de la cantidad de oxígeno disponible en el torrente sanguíneo.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal
Integración de síndrome pleuropulmonar	Conjunto de signos y síntomas que conforman una patología pulmonar	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
Infecciones presentes	Enfermedad causada por invasión de agentes patógenos en cualquier parte del organismo en el momento de la valoración pulmonar.	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
Infecciones respiratorias previas	Enfermedad de la vía aérea causada por invasión de agentes patógenos antes de la valoración pulmonar.	Dicotómica Nominal	0.- SI 1.- NO
Radiografía de tórax	Estudio con rayos X para obtener una imagen de estructuras que forman el tórax.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal 3.-No descrita
Tomografía Axial computada de alta resolución.	Técnica radiológica especializada. Tiene una resolución espacial de 0.1-0.3 mm, de modo que se consigue visualizar los bronquios y bronquiolos, cuyo diámetro es al		1.- Normal 2.- Anormal 3.-No descrita

	menos de 2 a 3 mm, que se sitúan a 1 ó 2 cm de la superficie pleural, así como a sus arteriolas acompañantes.		
Espirometría	Estudio de la función respiratoria que mide la capacidad vital y el volumen de aire espirado en 1 segundo para descartar obstrucción o restricción pulmonar.	Nominal	1.- Normal 2.- Anormal 3.-No descrita
IgE Total	En las fases agudas se encuentra muy elevada, importante para el seguimiento de la enfermedad, en este sentido las fluctuaciones de los niveles séricos de IgE total sirven como marcador de las exacerbaciones y de la respuesta al tratamiento.	Numerica continua	1. >1000 UI/ml 2. <1000 UI/ml
IgE específica para Aspergillus	Marcador más sensible, comparada con los niveles séricos de IgE total. Medida mediante RAST sugiere sensibilización a Aspergillus. Puede usarse como marcador de exacerbación o remisión de la enfermedad, también presenta un alto valor diagnóstico.	Numerica continua	1. > 0.7 U/ml 2. <0.7 U/ml
Eosinofilia	Aumento de eosinófilos en la biometría hemática, que responde principalmente a procesos alérgicos.		1. >500 2. <500

6.8 Recursos Humanos

Médico residente de segundo año de Neumología Pediátrica quien realizará la investigación y captura de los datos de los expedientes y describirá los resultados obtenidos mediante la utilización de una base de datos a computadora. Se utilizó internet como medio de búsqueda de información.

6.9 Descripción General del Estudio

Del archivo institucional del INP, se revisarán los expedientes de pacientes con Fibrosis Quística que cuenten con criterios de aspergilosis broncopulmonar alergica en el periodo de tiempo señalado, y se seleccionarán aquellos expedientes donde los pacientes hayan sido valorados en el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

Se describirán las características clínicas descritas del paciente, revisando la sintomatología y exploración física expresada en las notas de valoración neumológicas, así como los estudios de extensión solicitados en la misma valoración (radiografía de tórax, tomografía axial computada de alta resolución y PFR).

6.10 Tamaño de la muestra

Se incluirán todos los expedientes de los pacientes con fibrosis quística que presenten aspergilosis broncopulmonar alergica que hayan tenido una valoración respiratoria por el servicio de Neumología en el período de Enero del 2013 a Enero del 2018 en el Instituto Nacional de Pediatría.

6.11 Análisis Estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de las variables del estudio, primero elaboradas en una base de datos en Excel, la cual se exportará al programa estadístico SPSS versión 21, en donde se calculará la estadística descriptiva de acuerdo a las variables y se presentarán en gráficos y tablas.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.

- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se iniciará hasta que se haya obtenido la aprobación por los comités de investigación y de ética.
- 9) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.
- 10) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

7.1. Estimación del riesgo del protocolo.

Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención, únicamente se hizo revisión retrospectiva de la documentación del expediente.

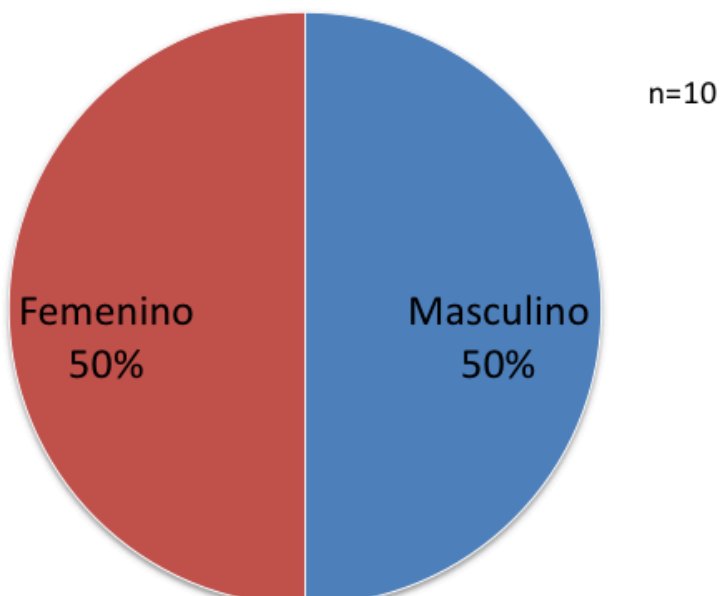
8. Resultados.

Del total de 70 pacientes que se han valorado en la consulta externa de Neumología y Cirugía de Tórax, entre enero del 2013 a enero del 2018 en el Instituto Nacional de Pediatría, se encontró que solo 12 pacientes han presentado aspergilosis broncopulmonar alergica, no encontrando activos 2 expedientes radiologicos y clinicos por haberse egresado por mayoría de edad; por lo cual, al no cumplir con los criterios de inclusión, fueron eliminados para evitar sesgos de selección. Considerando lo anterior, un total de 10 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio.

8.1. Género.

De los 10 pacientes del estudio, 5 pacientes (50%), corresponde al sexo femenino, el resto del 50% al masculino.(Ver gráfica 1)

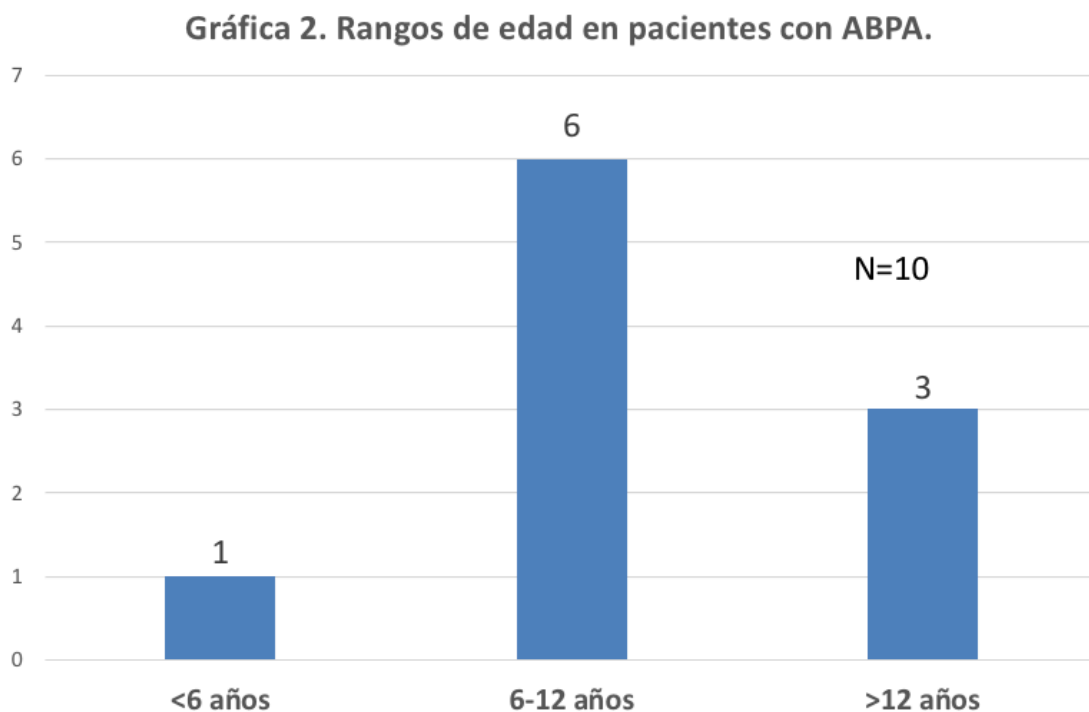
Gráfica 1. Género de los pacientes con ABPA relacionada a FQ.



Fuente: Información Obtenida en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría..

8.2. Edad de los pacientes.

De los rangos de edad de los 10 pacientes al momento del diagnóstico de ABPA, el más frecuente con el 60% (6), se encontró entre los 6 a 12 años, la edad mínima fue de 5 años 3 meses y la edad máxima de 14 años 4 meses. (Ver gráfica 2)

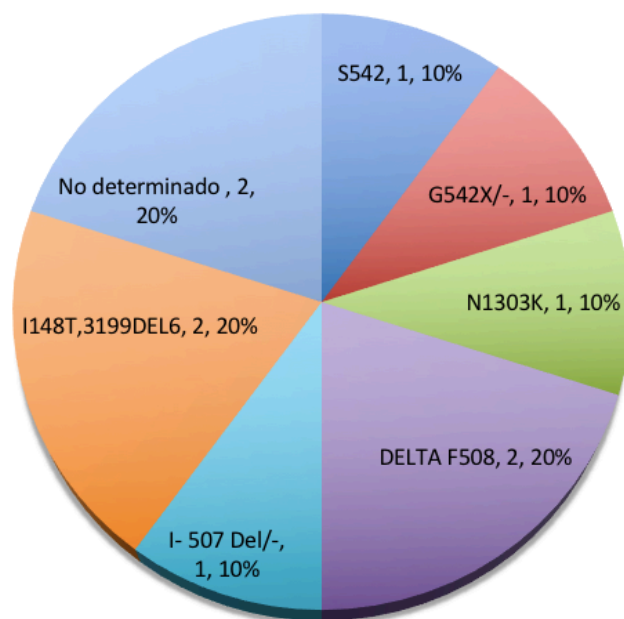


Fuente: Información Obtenida en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría..

8.3. Genes afectados.

De los 10 pacientes del estudio, los genes mas afectados fueron el $\Delta F508$ (homocigoto) y el I148T/3199del6 (heterocigoto), con el 20% cada uno (2), en 2 pacientes(20%), no se logro determinar el gen. (Ver gráfica 3)

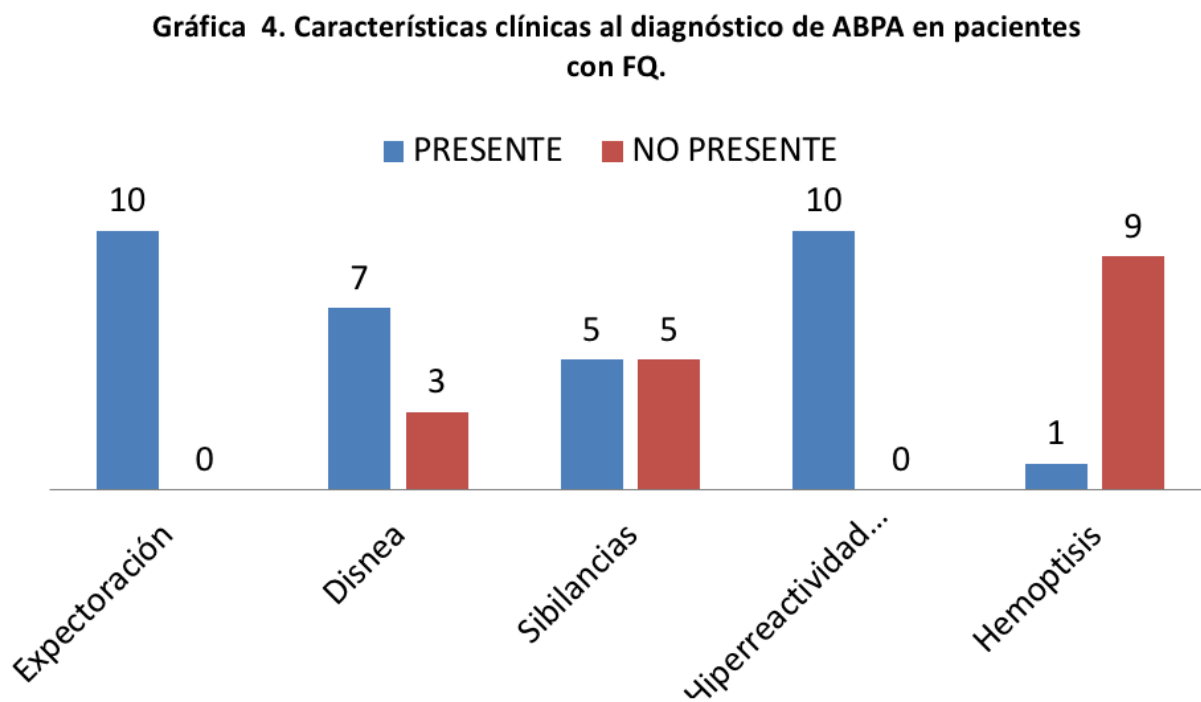
Gráfica 3. Genes afectados en los niños con ABPA que padecen FQ.



Fuente: Información Obtenida en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

8.4. Características clínicas al diagnóstico de ABPA.

De los signos y síntomas que presentaron los pacientes, el 100%(10) presentaron expectoración e hiperreactividad bronquial, el menos frecuente fue la hemoptisis que solo la presentó un paciente (10%). (Ver gráfica 4)



Fuente: Información Obtenida en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

8.5. Características radiológicas al diagnóstico de ABPA.

En la radiografía de tórax se observó que el 100% (10) de los pacientes presentaban signos radiológicos de atrapamiento aéreo y engrosamiento peribronquial, las menos frecuentes son las lesiones grandes que se presentaron en el 30% (3), de estos 2 con síndrome de lóbulo medio y otro con consolidación del lóbulo superior derecho.

En la tomografía axial computada de alta resolución, el 100%(10) de los pacientes presentaron tapones mucosos y bronquiectasias, de estas el 50%(5) fueron saculares, 30%(3) cilíndricas y solo el 20%(2) varicosas; la afección intersticial fue la menos frecuente con el 10%(1). (Ver tabla 1)

Tabla 1. Características radiológicas en pacientes con ABPA relacionada a FQ.

Radiografía de tórax.				
Atrapamiento aéreo	Engrosamiento peribronquial	Lesiones quísticas	Lesiones grandes(LG)	Tipos de LG
10 (100%)	10 (100%)	6 (60%)	3 (30%)	LM: 2 (20%) LSD: 1 (10%)
Tomografía axial computada de alta resolución.				
Bronquiectasias(BQ)	Tipo BQ	Tapón mucoso	Afección intersticial	Consolidaciones.
10 (100%)	Cilíndricas: 3 (30%) Varicosas: 2 (20%) Saculares: 5 (50%)	10 (100%)	1 (10%)	4 (40%)

Fuente: Información obtenida en el archivo radiológico del Instituto Nacional de Pediatría.

8.6. Valores de espirometría y saturación de oxígeno al diagnóstico de ABPA.

La relación FVC/FEV1, (volumen espiratorio forzada en el primer segundo VEF1 y la capacidad vital forzada CVF), la mas alta fue de 96.4%, siendo la mas baja de 62%. En el VEF1 se observo que el 10%(1) presento obstrucción muy grave, 30%(3) grave, 20%(2) moderadamente grave, 20%(2) leve y en el 20%(2) restante no se pudo realizar la espirometria por falta de cooperación de los pacientes, debido a la edad de los mismos. En la saturación de oxigeno el 100%(10) se mantuvo por debajo de lo normal, siendo el mas alto de 92%, y el mas bajo de 70%.

Tabla 2. Valores de la espirometría y saturación de oxígeno al diagnóstico de ABPA en pacientes con FQ. (n=10 pacientes pediátricos)

No.	Edad	VEF1/CVF %	VEF1 %	CVF %	Saturación de Oxígeno %
1	6 años 3 meses	-	-	-	92
2	12 años 6 meses	72	31	43	85
3	5 años 3 meses	62	45	72	80
4	13 años 9 meses	70.1	49	59.8	89
5	14 años 4 meses	89	50	56	86
6	6 años	-	-	-	84
7	10 años	71	58	52	84
8	6 años 9 meses	96.4	57	61	70
9	8 años 9 meses	76	73	95	86
10	10 años	83	75	89	90

Fuente: Información obtenida en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

8.7. Valores bioquímicos y resultados de cultivos en pacientes con ABPA.

De los valores bioquímicos el 50% (5) presentó IgE total >1000 UI/ml, el 30%(3) entre 500-1000 UI/ml y solo el 20%(2) <500 UI/ml. En la IgE específica para *Aspergillus* estuvo positiva en el 70%(7) de los pacientes. Se le realizó prueba cutánea al 80%(8), resultando positiva el 60%(6). El 30%(3) presentó eosinofilia mayor de 500. En el cultivo de hongos el 60%(6) se aisló *Aspergillus fumigatus* (AFU), en 30%(3) solo hifas, 10%(1) *A. versicolor* y en el 30%(3) de los anteriores de aislaron más de dos tipos de *Aspergillus*. El 80%(8) de los pacientes con ABPA se encontraron colonizados con *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabla 3. Valores bioquímicos y cultivos en pacientes con ABPA relacionado a FQ. (n=10 pacientes pediátricos)

No.	IgE total UI/ml	IgE específica U/ml	Prueba cutánea AFU	Eosinofilia	Cultivo Hongos	P. aeruginosa
1	584	4.37	+	3100	AFU/ANI	Colonizado
2	86.7	0.01.	+	400	AFU	Colonizado
3	2000	91	+	1000	AFU	Colonizado
4	537	3.2	NR	200	AFU/ANI	Colonizado
5	944	0.01	NR	40	HIFAS	Colonizado
6	1055	54.9	+	200	AVER	Colonizado
7	1643	6.66	+	200	HIFAS	Colonizado
8	70.3	0.01	---	100	AFU/AFL A	Colonizado
9	1152	25.5	+	90	HIFAS	No Colonizado
10	2333	23	---	600	AFU	No Colonizado

AFU: *Aspergillus fumigatus*, ANI: *A. nidulans*, AVER: *A. versicolor*, AFL: *A. flavus*.

NR: No realizado. + positivo, --- negativo.

Fuente: Información obtenida en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

9. DISCUSIÓN.

Del universo de 70 pacientes con fibrosis quística de nuestro Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 5 años; 12 pacientes (17.1%) presentaron ABPA, muy similar a lo reportado por Sharma V.K. et al., en un estudio de prevalencia de ABPA en niños con fibrosis quística realizado en Nueva Delhi, donde el 18.2%(6) lo presentaron de un total de 33 niños con fibrosis quística, sin embargo en un estudio de prevalencia en varios países europeos se encontró la más alta en Bélgica del 13.6%, y la más baja en Suiza con el 2.1%, lo cual se debe a las características de acceso a la salud y geografía de cada uno de estos países(26)(27), así como a la menor colonización con especies de *Aspergillus* y *Pseudomonas* en comparación con nuestros pacientes.

En nuestra revisión por género no hubo diferencia, encontrando el 50%(5) en cada uno. El rango de edad más afectado se encontró entre los 6 a 12 años con el 60%(6). Sharma V.K. et al., en un estudio de prevalencia de ABPA en niños con fibrosis quística realizado en Nueva Delhi, India, reportó que el 50%(3) eran del género masculino, en cambio la edad de diagnóstico fue mayor a la nuestra, diagnosticándola alrededor de los 15 años (181.3 meses)(27); lo cual podría deberse como lo especifican otros estudios, que la ABPA en ocasiones se diagnostica tarde, hasta 10 años después de la presentación o bien al uso frecuente de antibióticos para infecciones pulmonares que contribuyen a la infección y colonización por *Aspergillus* y a la contaminación ambiental interna de la vivienda por esporas de *aspergillus* (28)(30).

Dentro de las características clínicas reportadas en nuestro estudio, tenemos más frecuentes la expectoración y la hiperreactividad bronquial en el 100% de los pacientes. Sin embargo como lo describen otros estudios, clínicamente la ABPA es difícil de reconocer debido a su presentación clínica similar a las exacerbaciones de FQ relacionadas con muchos patógenos.

Las sibilancias, la intolerancia al ejercicio, el cambio en la función pulmonar y el aumento en la producción de esputo no son específicos de ABPA, sin embargo se ha descrito que ante el tratamiento adecuado y supervisado de estos síntomas que no mejoren, es necesario sospechar ABPA (28).

En relación al VEF1 se encontró disminuido en nuestros pacientes, observando que el 10% presentó obstrucción muy grave (VEF1 <35%), 30% grave (VEF1 35-50%), 20% moderadamente grave (VEF1 50-60%), y el 20% leve (VEF1 70-100%), lo cual es concordante con un estudio epidemiológico Europeo que demostró que la ABPA generalmente se asocia con un estado pulmonar deficiente, y que los pacientes de 6-12 años tuvieron la mayor prevalencia entre la clase con enfermedad pulmonar moderada(26), y de otro estudio realizado en Nueva Delhi, India, donde se encontró que el paciente con ABPA tenía una tendencia hacia un menor FEV1 y FVC. La sensibilización a *Aspergillus* tiene una importancia incierta. Se ha demostrado que se asocia con una reducción del FEV1 en individuos con FQ, pero no está claro si esta es una relación causal o un epifenómeno. Tampoco está claro si es susceptible de terapia antifúngica o cualquier tratamiento inmunomodulador, o si el FEV1 reducido sería reversible o se reduciría la pérdida progresiva. Tampoco está claro si es un precursor de ABPA o un fenotipo distinto de aspergilosis en la FQ(28).

En las características radiológicas se encontró que la totalidad de nuestros pacientes presentaron bronquiectasias y tapones mucosos, y el 30%(3) con lesiones grandes como el síndrome de lóbulo medio y consolidación en lóbulo superior derecho. En un estudio realizado por Katarzyna W, realizado en Polonia, refiere que en su grupo de pacientes con ABPA se observaron infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales en los radiografías de tórax, en la TA-CAR de tórax observo cambios parenquimatosos nodulares masivos con halos circundantes, consolidación en parches, lesión de cavidad y engrosamiento pleural en el lóbulo superior (29),

de las cuales, algunas características radiológicas son similares a nuestros pacientes, aunque otras no concuerdan por la discrepancia de los conceptos radiológicos.

En relación a los valores bioquímicos reportados, el 50% de nuestros pacientes presentó IgE total >1000 UI/ml, el 30% entre 500-1000 UI/ml; en la IgE específica para *Aspergillus* estuvo positiva en el 70% de los pacientes. En la prueba cutánea para *Aspergillus* el 60% de nuestros pacientes fue positiva y el 30% presentó eosinofilia mayor de 500. No se encontraron estudios comparativos al nuestro, sin embargo en la literatura se describe que la positividad del test cutáneo para *Aspergillus* nos debe hacer sospechar en ABPA. Referente a la IgE total se describe que en las fases agudas se encuentra muy elevada, como criterio diagnóstico en Estados Unidos el nivel debe ser >1000 UI/ml y en Gran Bretaña > 500 UI/ml o la elevación de 2 veces los títulos de base. Importante para el seguimiento de la enfermedad, en este sentido las fluctuaciones de los niveles séricos de IgE total sirven como marcador de las exacerbaciones y de la respuesta al tratamiento. La eosinofilia tiene un rol limitado en el diagnóstico, ha sido descrita en pacientes con FQ debida a la colonización por *P. aeruginosa*, que en este caso nuestros pacientes se encuentran colonizados en el 80% (23).

En el cultivo de hongos el 60% se aisló *Aspergillus fumigatus*, en otros hifas, *A. versicolor* y en otros se aislaron más de dos serotipos de *Aspergillus*. El 80% de los pacientes con ABPA se encontraron colonizados con *Pseudomonas aeruginosa*. Sharma V.K. et al., en un estudio de prevalencia de ABPA en niños con fibrosis quística realizado en Nueva Delhi, India, reportó que el 18% de los pacientes estaban colonizados con *Aspergillus*, lo cual, como refiere el mismo, podría deberse a criterios rigurosos de dos muestras de esputo recogidas en dos días consecutivos que fueron positivas en lugar de dos cultivos positivos durante un año utilizado en otros estudios (27).

En otro estudio solo el 45% de los pacientes con ABPA informaron cultivos positivos para *A. fumigatus*, mientras que la prevalencia de ABPA entre los positivos de *A. fumigatus* fue (19,6%) en comparación con una prevalencia general del 8,1% en la población de pacientes con datos microbiológicos disponibles. Las tasas de colonización de algunos patógenos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*) fueron mayores en pacientes con ABPA que en aquellos sin ABPA (26). Es probable que la ABPA está infradiagnosticada en la mayoría de los países, pero los criterios de diagnóstico en los niños son apenas estudiado y por lo que la variación podría reflejar diferentes criterios para la definición de los casos.(28)

10. CONCLUSIONES.

En nuestro País no existen estudios similares al nuestro, por lo que este, proporciona datos sobre diferentes aspectos de la Aspergilosis broncopulmonar alérgica. La ABPA en niños con fibrosis quística en Nuestro Instituto es una comorbilidad frecuente, que causa disminución de la función pulmonar y el aumento en las exacerbaciones, lo cual trae consigo el deterioro general del paciente con fibrosis quística. Ante la sospecha de un paciente con fibrosis quística que presente aumento en la severidad de los síntomas respiratorios y que no mejore con el tratamiento médico adecuado y supervisado y en las imágenes radiológicas tenga signos compatibles con esta patología, es necesario sospechar ABPA e iniciar su abordaje para evitar complicaciones a largo plazo, ya que un diagnóstico precoz permitiría un mejor manejo de la aspergilosis y probablemente un mejor pronóstico en pacientes con FQ.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar H, Sojo A. Fibrosis Quística. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2015. 99-110.
2. DH A. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. Am J Dis Child. 1938;56(344–399).

3. Farber S. Pancreatic function and disease in early life. V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Pathol.* 1944;37:238–50.
4. di Sant’Agnese P, Darling R PG y cols. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics.* 1953;12:549–63.
5. Gibson LE CR. A test for concentration of electrolyte in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545–9.
6. Armstead J, Morris J, Denning DW. Multi-country estimate of different manifestations of aspergillosis in cystic fibrosis. *PLoS One.* 2014;9(6).
7. Yilmaz I, Aydn O, Ozdemir SK, Mungan D CG. Coexistence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopic dermatitis: Is total IgE level useful to identify relapses of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergol Immunopathol.* 2013;41:281–3.
8. Fernández De Córdova-Aguirre JC, Velasco-Medina AA, Cariño-Cartagena DA, Velázquez-Sámano G. Aspergillosis broncopulmonar alérgica. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):121–6.
9. Boat TF, Welsh MJ B AL. Cystic fibrosis. En: Scriver CL, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease.* New York, NY. McGraw-Hill; 1989. 2649-2680 p.
10. Liu XF, Sun YC, Jin JM, Li R et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of 3 cases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013;36:741–5.
11. Bains S JM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chest Med.* 2012;33:265–85.
12. Murali PS, Kurup VP, Bansal NK, Fink JN GP. IgE down regulation and cytokine induction by *Aspergillus* antigens in human allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med.* 1998;131(3):228–35.
13. Skov M, Poulsen LK KC. Increased antigen-specific Th-2 response in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27(2):74–9.

14. Hartl D, Latzin P, Zissel G, Krane M, Krauss- Etschmann S GM. Chemokines indicate allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1370-1376.
15. Knutsen A, Chauhan B SR. Cell mediated immunology in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998;18:575-600.
16. Hayes D, Murphy BS, Lynch JE FD. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11):1145-8.
17. Lucía A, Calderón B, Lucía O, Múnera M, Liliana C, Pabón R. Del Paciente Con Fibrosis Quística : Reporte De Dos Casos Y Revisión De La Literatura. 2012;25(1):65-74.
18. Leon EE CT. Antifungals in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82:511-6.
19. Mahdavinia M GL. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review and update. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:173-87.
20. Kanu A PK. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with anti-IgE antibody (omalizumab). *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:1249-51.
21. Greenberger PA PR. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy*. 1986;56:444-8.
22. Ahmed Janahi I; Rehman A; Al-Naimi R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;12(3):74-82.
23. Maggiolo J, Rubilar DL, Kogan R, Girardi G. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en pediatria. :43-50.
24. González Pérez-Yarza E, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Mintegui Aranburu J, Sardo Prado O. La Función Pulmonar en el Niño. *Sociedad Español de Neumología Pediátrica*. 2007. 1-144.
25. Standardization of spirometry: 1987 Update. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1285-98.

26. Mastella G. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Eur Respir J* 2000; 16: 46-471
27. Sharma VK, Raj DR, Xess I, Lodha R, Kabra SK. Prevalence and Risk Factors for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Indian Children with Cystic Fibrosis. *Indian Pediatrics*. 2014. 51;15:295-207
28. Armstead J, Morris J, Denning DW. Multi-Country Estimate of Different Manifestations of Aspergillosis in Cystic Fibrosis. National Aspergillosis Centre, University Hospital South Manchester, The University of Manchester and Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, United. www.plosone.org. 2014;9:6. 1-11.
29. Katarzyna WS, Dorota Sands. The clinical presentations of pulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis-preliminar report-. *Developmental Period Medicine*. 2015;XIX,1:66-79
30. Rocchi S. et al. Evaluation of mold exposure in cystic fibrosis patients' dwellings and allergic bronchopulmonary risk. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015, 14 242–247

12.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio
Búsqueda de la literatura	X						
Elaboración de protocolo de investigación	X						
Corrección del protocolo		X					
Presentación de protocolo a los Comités de Investigación y Ética del INP		X					
Revisión de los expedientes			X				
Captura de datos.				X			
Análisis estadístico de los datos.					X		
Redacción del escrito e informe final.						X	
Entrega del informe final.							X
Envío del estudio para su publicación.							X

13.- ANEXOS:

ANEXO 1.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABPA: Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica.

PFR: Prueba de Función Respiratoria

FQ: Fibrosis Quística.

FEV1: Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo

FVC: Capacidad Vital Forzada.

INP: Instituto Nacional de Pediatría

IgE: Inmunoglobulina E

TAC-AR: Tomografía Axial Computada de Alta Resolución.

ANEXO 2.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ANEXO "A"
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX.
ESTUDIO: ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA ASOCIADA A FQ EN EL I.N.P.
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

FICHA DE IDENTIFICACIÓN: Fecha Nac: _____ Fecha actual: _____ No: _____
Nombre: _____ Peso: _____
EXPEDIENTE: _____ Edad: _____ Escolaridad: _____ Sexo: SEXO:(F) (M)
Dirección: _____
Telefono: _____ Originario de: _____
Diagnóstico F.Q: edad: _____ Cloros _____, Gen _____
Comorbilidades: _____

I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Estadio: _____
Sibilancias: _____ Expectoracion: _____, color: _____, consistencia: _____
Disnea: _____, Saturacion AA: _____, Hiperreactividad bronquial: _____
Hemotisis: _____ Dx. Peso: _____

II. CARACTERÍSTICAS RADIOLOGICAS:
Atrapatamiento aereo: _____ Severidad bronquiectasias: _____
Engrosamiento peribronquial: _____ Engrosamiento peribronquial: _____
Lesiones quístico-nodulares: _____ Extension bronquiectasias(No segmentos): _____
Lesiones grandes: _____ Extension tapones mucosos(No segmentos): _____
General: _____ Saculaciones abscesos(No segmentos): _____
Generaciones de div. Bronq. Implicadas: _____
Atelectasias/ consolidaciones: _____

III. CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS:
Obstrucción: _____ Reversibilidad: _____
FVC/FEV1: 1. fecha: _____, 2. fecha _____, 3. fecha: _____
FEV1: 1. fecha: _____, 2. fecha _____, 3. fecha: _____
FVC: 1. fecha: _____, 2. fecha _____, 3. fecha: _____
Pletismografía: _____, DLCO: _____

IV. ESTUDIOS DE LABORATORIO:
IgE total: 1. fecha: _____, 2. fecha _____, 3. fecha: _____
IgE específica: 1. fecha: _____, 2. fecha _____, 3. fecha: _____
IgG: 1. fecha: _____, 2. fecha _____, 3. fecha: _____
Prick: _____, positiva: _____, negativa: _____ Eosinofilia: _____, valor: _____
Infecciones concomitantes: _____, Colonizado *P. Aeruginosa*: _____
Cultivos hongos: _____

Dr. Javier Carrillo Antonio.
Investigador principal.