

## Aspergilosis en aves: Revisión sistemática y meta-análisis.

### Aspergillosis in birds: A systematic review and meta-analysis.

Lina María Pazos Bucheli<sup>1,2</sup>, Luis Miguel Ríos Elejalde<sup>1,2</sup>, Alfonso Javier Rodríguez Morales<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Grupo y Semillero de Investigación en Salud Pública e Infección, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>2</sup>Programa de Medicina Veterinaria Y Zootecnia, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>3</sup>Director Grupo y Semillero de Investigación en Salud Pública e Infección, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

<sup>4</sup>Investigador Senior COLCIENCIAS, Colombia.

## Resumen

**Introducción:** No existen meta-análisis que describan la prevalencia de aspergilosis en aves los cuales puedan usarse para definir la importancia de esta enfermedad en la salud pública. **Materiales y métodos:** Se hizo una búsqueda de literatura en las bases de datos, Medline, Scielo y Scopus, se realizó un meta-análisis con un modelo de efectos fijos, para calcular las prevalencias combinadas y sus intervalos de confianza del 95% (95% IC). Se evaluó la heterogeneidad de los estudios usando las pruebas estadísticas Q de Cochran, índice I<sup>2</sup> y el test Tau-cuadrado. Se realizaron sub-análisis según las especies de este agente, familia de aves, zonas geográficas, procedencia de los animales, así como también por el año de publicación de los artículos. El sesgo de publicación fue evaluado usando el *funnel-plot* y se confirmó con la prueba de Egger. **Resultados:** En la literatura se encontraron 974 artículos de los cuales 14 fueron válidos para el meta-análisis. La prevalencia de *Aspergillus spp* para todos los estudios evaluados fue de 30.6% [IC95% (29.6%-31.6%), T<sup>2</sup> = 3.41]. La mayor prevalencia combinada obtenida fue la de la especie *Aspergillus fumigatus* fue 33,0% [IC95% (31,9%-34,0%), T<sup>2</sup> = 1,192]. La prevalencia para

aves en cautiverio fue 20,9% [IC95%, (17,3%-25,0%),  $T^2 = 3,229$ ], y en aves salvajes fue 1,9% [IC95%, (1,5%-2,5%),  $T^{20} = 4,930$ ]. La prevalencia de *Aspergillus fumigatus* en América del norte fue 4,2% [IC95%, (3,4%-5,3%),  $T^2 = 8,072$ ] y en Latinoamérica fue 32,8% [IC95%, (31,8%-33,9%),  $T^2 = 0,197$ ]. La prevalencia de *Aspergillus spp* en publicaciones realizadas antes del año 2000 fue 39,6% [IC95%, (30,7%-49,3%),  $T^2 = 9,221$ ] y para publicaciones realizadas después del año 2000 fue 30,5% [IC95%, (29,5%-31,5%),  $T^2 = 3,459$ ].

**Conclusiones:** La especie más prevalente es *Aspergillus fumigatus* y la familia con mayor prevalencia de la enfermedad por *Aspergillus spp* es *Phasianidae*, la prevalencia en zonas de trópico como Latinoamérica puede estar definida por factores ambientales que favorecen al agente infeccioso.

**Palabras claves:** *Aspergillus spp* - Aves de corral - Enfermedades de las aves – Micosis.

#### **Abstract.**

**Introduction:** There are no meta-analyzes that describe the prevalence of aspergillosis in birds, which would be useful in defining the importance of this disease in public health. **Materials and methods:** A literature search was made in the databases, Medline, Scielo and Scopus, a meta-analysis was performed with a fixed-effect model, to calculate the combined prevalence and their 95% confidence intervals (95 % IC). The heterogeneity of the studies was evaluated using the Cochran Q, I<sup>2</sup> index and the Tau-square test. Sub-analyzes were carried out according to the species of this agent, family of birds, geographic zones, origin of the animals, as well as the year of publication of the articles. The publication bias was evaluated using the funnel-plot and confirmed with the Egger test. **Results:** In the literature, 974 articles were found, of which 14 were valid for the meta-analysis. The prevalence of *Aspergillus spp* for all the studies evaluated was 30.6% [95% CI (29.6% -31.6%),  $T^2 = 3.41$ ]. The highest combined prevalence obtained was that of the species *Aspergillus fumigatus* was 33.0% [95% CI (31.9% -34.0%),  $T^2 = 1.192$ ]. The prevalence for birds in captivity was 20.9% [IC95%, (17.3% -25.0%),  $T^2 = 3.229$ ], and in wild birds it was 1.9% [IC95%, (1.5% -2.5%),  $T^2 = 4.930$ ]. The prevalence of *Aspergillus fumigatus* in North America was 4.2% [IC95%, (3.4% -5.3%),  $T^2 = 8.072$ ] and in Latin America it was 32.8% [IC95%, (31.8 % -33.9%),  $T^2 = 0.197$ ]. The prevalence of *Aspergillus spp*

in publications made before the year 2000 was 39.6% [IC95%, (30.7% -49.3%),  $T^2 = 9.221$ ] and for publications made after the year 2000 was 30.5% [95% CI, (29.5% -31.5%),  $T^2 = 3.499$ ]. **Conclusions:** The most prevalent species is *Aspergillus fumigatus* and the family with the highest prevalence of *Aspergillus spp* disease is *Phasianidae*, the prevalence in tropical areas such as Latin America can be defined by environmental factors that favor the infectious agent.

**Key words:** *Aspergillus spp* - Poultry - Diseases of birds - Mycosis.

## Introducción

¿Cuál es la prevalencia de Aspergilosis en aves, y de acuerdo a esto, como se puede prevenir? Las zonas tropicales en el mundo tienden a estar afectadas por muchas enfermedades entre las cuales se encuentra la Aspergilosis, ya que las condiciones climáticas favorecen al crecimiento del hongo y lamentablemente la prevención en estas zonas no es la adecuada y no solamente frente a esta enfermedad, los organismos de control quieren tomar medidas para combatir y prevenir las enfermedades de zonas tropicales, pero la poca organización y disponibilidad de la información sobre esta micosis hace que la tarea se vuelva más compleja convirtiéndolo en un reto para el gremio de la salud animal y humana. Se hace imperativo combatir la escasa información al respecto en muchas zonas del país con trabajos e ideas acerca de cómo poder diagnosticar y conocer los géneros específicos de *Aspergillus spp* en los lugares de hábitat de aves, generando así el debido interés por parte de administradores y trabajadores en la importancia de este agente patológico relevante en la sanidad de ambas partes mencionadas.

La Aspergilosis es causada por *Aspergillus spp*, un hongo saprofito oportunista, la especie *Aspergillus fumigatus* principalmente, pero otros hongos asociados a este género se pueden encontrar en la forma invasiva e infecciosa alrededor del mundo, así, podemos encontrar diferentes especies tales como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger* y otras especies *Aspergillus spp* (1). La infección se da cuando el animal inhala conidios de *Aspergillus spp* los cuales penetran en la atmosfera muy fácilmente debido a su tamaño reducido(2) y llegan al tracto respiratorio del ave(3). Los signos clínicos de la aspergilosis no

son específicos de la enfermedad(4, 5) y por ende no es posible establecer un diagnóstico confirmativo sin el uso de exámenes de laboratorio (6), la endoscopia puede revelar placas de color amarillento en zonas como la tráquea(7) o los sacos aéreos, a las cuales se puede tomar muestra para citología y cultivo de las mismas(8).

La especie *A. flavus* puede ocasionar severas micotoxicosis por la liberación de aflatoxinas que pueden encontrarse en lugares de alta humedad o en alimentos como el maíz usado tanto para la dieta de aves de corral, como de los humanos(9-12). Por eso es necesario estudiar esta problemática con mayor profundidad, con el fin de posibilitar un mejor entendimiento acerca de los procesos de infección de este hongo, y así disminuir los impactos en la salud pública que este pueda generar, además se requiere tomar cartas en cuanto a una posible resistencia de *Aspergillus spp* a los tratamientos convencionales(13).

De acuerdo a lo anterior, se realizó una revisión sistemática de literatura con meta-análisis, en donde se estableció una estimación más precisa de la prevalencia de las especies de *Aspergillus spp* en aves a nivel global, *Aspergillus fumigatus* principalmente, con el objetivo de determinar el posible riesgo para la salud pública y el análisis de todos los datos reportados en la comunidad científica acerca de estos agentes para poder aproximarlos a un contexto real y dejar en discusión la importancia de ampliar el conocimiento de estos.

La importancia de esta investigación está basada en la necesidad de aportes de evidencia científica de alto nivel, pues no existen meta-análisis en nuestro país que describan la prevalencia de *Aspergillus fumigatus* en aves, lo que puede ser útil en la definición de la importancia de esta enfermedad en la salud pública. Además, es un material de apoyo a la hora de evaluar y tomar decisiones enfocadas a la salud pública y el bienestar animal.

La aspergilosis se conoce como una patología de origen micótico infeccioso, no contagioso causado por un hongo saprofito oportunista llamado *Aspergillus fumigatus* principalmente, pero otros hongos asociados a este género se pueden encontrar en la forma invasiva e infecciosa, así, podemos encontrar diferentes especies tales como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger* y otras especies *Aspergillus spp* (1). Las características morfológicas más

conocidas hasta ahora son las de la especie *Aspergillus fumigatus*, siendo prevalentes los conidios y las conidio esporas encontrando en una diferencia marcada en que esta especie presenta una conidia de color verde alrededor de 2.5 a 3  $\mu\text{m}$  de diámetro, que juntas producen cadenas de 6 a 8  $\mu\text{m}$ ; aunque algunos conidios aislados a *Aspergillus fumigatus* no poseen pigmentos de ningún color, los estadios sexuales no han sido bien establecidos pero se conoce que se mantienen estables en temperaturas de 25°C condición bajo la cual muestran un crecimiento relativamente rápido debido a que crecen aproximadamente 4 cm en una semana en agar Czapek-Dox (11) sin embargo son termo tolerantes y soportan temperaturas de hasta 70°C (14) .

Por otra parte, la especie *A. flavus* puede causar severas micotoxicosis debido a la liberación de aflatoxinas que pueden encontrarse en sitios húmedos o en alimentos como el maíz el cual es esencial tanto para la dieta de aves de corral, como de los humanos(9-12).

Los factores epidemiológicos relacionados con la aparición de focos de *Aspergillus spp* son variados y podemos encontrarlos alrededor de los climas tropicales de una forma constante, principalmente en sitios de confinamiento donde las aves sean de utilidad productiva, como las aves de engorde o producción de huevo y en aves de utilidad recreativa como las que viven en centros de rehabilitación o zoológicos(15-17).

Aunque este microorganismo lo podemos encontrar de forma saprofita, son variables los factores predisponentes para que se puedan generar procesos de aspergilosis en los sitios donde se encuentren las aves confinadas como los lechos de los pisos, el tipo de jaulas, desecho de materia orgánica(18), la temperatura o los alimentos y concentrados (19-22), en los seres humanos la infección se desarrolla cuando hay inmunosupresión(14). Existen varias relaciones en las cuales se ha visto más aislamientos y casos de aspergilosis en aves, cuando los pisos se encuentran en un material como cascarilla de arroz o retazos de madera(23, 24), debido posiblemente factores de absorción de los desechos orgánicos o su capacidad de concentrar la humedad debido a los largos periodos de cambio de dichos pisos como consecuencia de los ciclos productivos que pueden ser de días o meses según el tipo de alojamiento y su respectivo final productivo. Los tratamientos prolongados con cortico esteroides

pueden causar mayor inmunosupresión en las aves de producción, en la práctica algunas personas usan de manera indiscriminada estos fármacos además las aves son sometidas a niveles de estrés altos lo cual las predispone a desarrollar con mayor facilidad enfermedad por *Aspergillus spp* (12, 25).

En un estudio realizado en un centro de rehabilitación de aves salvajes endémicas en Brasil, confinadas en 50 jaulas y realizando la recolecta de materia fecal justo antes de la limpieza y esterilización de cada jaula; se pudieron aislar alrededor de 19 diferentes microorganismos de origen micótico en su mayor porcentaje *Candida albicans* (31%), los filamentos de la familia *Aspergillus spp* (8%) fueron positivos al total de muestras recolectadas, siendo esto un porcentaje considerable de agentes infecciosos que pueden afectar centros de rehabilitación de Brasil los cuales albergan alrededor de 50 millones de aves que se manejan en situación de confinamiento(15).

Aunque existen reportes aislados en algunas especies de aves silvestres ubicadas en el continente latinoamericano principalmente en los países de Argentina y Brasil, no hay estudios de carácter riguroso acerca de las condiciones o estado del agente infeccioso en varios países donde se encuentran dichas aves silvestres de comportamiento migratorio. En Argentina por ejemplo un ave de confinamiento de especie *Cyanocompsa brissonii* de aproximadamente 7 años de edad empezó a manifestar problemas respiratorios y en su respectiva histopatología se evidenció presencia de conidios compatibles con *Aspergillus fumigatus*(26). En otros estudios realizados en Brasil, se identificaron casos de presencia de *Aspergillus fumigatus* en tres machos de la especie *Saltator similis* en donde se realizaron los tratamientos para mantener a las aves con vida, pero no se logró, concluido así en los hallazgos histopatológicos la presencia de proliferación de nódulos en los sacos aéreos y el lumen de la tráquea respectivamente(27). En un estudio retrospectivo con un tiempo de análisis y recolección de información de alrededor de 5 años en un centro de rehabilitación para pingüinos (*Spheniscus magellanicus*), se aceptaron 366 animales, a los cuales se les monitorizo encontrando cambios en patrones principalmente respiratorios, allí se pudieron hacer varias aproximaciones epidemiológicas de lo que puede suceder en dicha población, la cual evidencia una correlación que indica que entre mayor número de aves, más casos de

mortalidad(6), según el año transcurrido en que las aves estuvieron en el centro de rehabilitación(Fig.1).

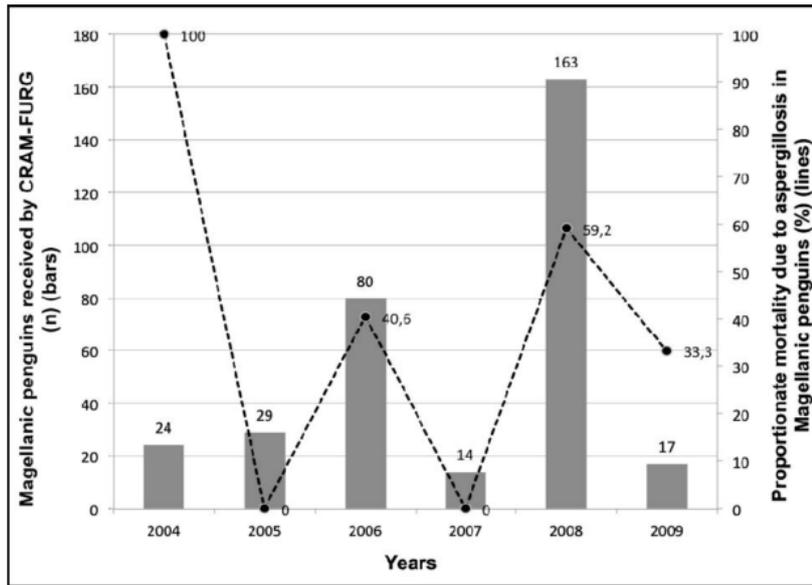


Fig. 1. Distribución de pingüinos de Magallanes recibidos en el centro de rehabilitación CRAM-FURG y su proporción de mortalidad asociado a aspergilosis en pingüinos de Magallanes entre el año 2004 a 2009.

Tomado de Silva Filho RP, Xavier MO, Martins AM, Ruoppolo V, Mendoza-Sassi RA, Adornes AC, et al. Incidence Density, Proportionate Mortality, and Risk Factors of Aspergillosis in Magellanic Penguins in a Rehabilitation Center from Brazil. *Journal of zoo and wildlife medicine: official publication of the American Association of Zoo Veterinarians*. 2015;46(4):667-74.

En Colombia no existen datos oficiales provenientes de los entes de control epidemiológico y sanitario acerca del número de casos en los que haya presencia de algún tipo de *Aspergillus spp* en aves, solo se cuenta con algunos documentos que afirman que la infección se presenta en diferentes especies de aves en el país tales como *Columba livia* o *Zenaida auriculata* (28) y sobre la presencia del hongo en algunos alimentos o sustratos usados para la elaboración de camas de animales en cautiverio o en producción(22, 29).

Algunos casos se han notificado en humanos con compromisos de origen inmunológico pero los datos tienen una antigüedad de 40 años por lo que se hace imperativo tomar medidas para estudiar y aislar el comportamiento de este

agente infeccioso que puede llegar afectar a diferentes implicados en las labores del campo(30-32). Es de igual importancia el estudio de incidencia y prevalencia en las diferentes producciones de carne y huevo sobre este agente infeccioso, ya que puede llegar afectar de forma negativa a todas las aves confinadas, al no contar con una adecuada desinfección o control de las condiciones ambientales para evitar la presencia de cualquier cepa de *Aspergillus spp*(33).

La infección ocurre cuando el animal inhala conidios de *Aspergillus spp* los cuales penetran en la atmosfera muy fácilmente(2) y llegan al tracto respiratorio del ave(3). Hay investigaciones que demuestran que el manipular huevos contaminados puede ayudar a diseminar los conidios(34); las aves que se alimentan de semillas contaminadas van acumulando paulatinamente las toxinas en su organismo hasta desarrollar enfermedad(35).

*Aspergillus fumigatus* se encuentra de manera común en el compost ya que es un ambiente con varias fluctuaciones de temperatura y alta actividad microbiana lo cual lo convierte en un hábitad ideal para el hongo(12, 18, 36).

Estudios han demostrado que hay ciertas aves con mayor predisposición a desarrollar la enfermedad, entre estas entran los pavos(9) y los pollos de engorde de raza *Broiler*(3, 19) ya que se demostró que esta raza tiene únicamente un tipo de respuesta ante el antígeno y esto puede estar relacionado con su peso corporal y la conversión alimenticia de los animales(4) pero también otras aves como los gallos de capa (*Gallus domesticus*)(37), pollitas y gallinas reproductoras de pollos de engorde de raza *Broiler*(*Gallus domesticus-Broiler*)(19, 38), palomas (*Columba livia*)(19), codornices (*Coturnix coturnix*)(9), patos – Tarros canelos (*Tadoroma ferruginea-pallas*)(39), Ñandus (*Rhea americana*)(33), avestruces (*Struthio camelus*)(40) y aves rapaces Peregrine Falcon-Gyrfalcon Hybrid (*Falco peregrinus 3 Falco rusticolus*)(41, 42) entre otras puede desarrollar la enfermedad(43).

Las esporas del hongo son tan pequeñas que pueden pasar directamente desde la cavidad nasal hasta los sacos aéreos e inclusive los pulmones(5), los sacos aéreos suelen ser el lugar de infección primaria ya que es el primer lugar por donde pasa el aire después de ser inhalado y antes de llegar a los pulmones(1, 44).

Cuando las esporas llegan al parénquima pulmonar, estas son fagocitadas por células epiteliales, pero si la cantidad de esporas es mayor a la capacidad de respuesta del sistema inmune del animal, o si los mecanismos de defensa del ave no se encuentran en buenas condiciones la infección puede generarse y desarrollar placas propias de la enfermedad(45) las cuales pueden causar una obstrucción(46) resultando en muerte por asfixia.

Los órganos adyacentes a los sacos aéreos pueden verse afectados(5, 47) e incluso pueden llegar a sufrir necrosis(12, 35) o serositis debido a las hifas del hongo(48) las cuales poseen cuerpos fructíferos que también pueden ocasionar la diseminación de la enfermedad por este medio, la presencia de hifas de *Aspergillus fumigatus* ha sido asociada a osteítis de las vértebras causando compresión local de la medula espinal y desencadenando parálisis anterior y posterior(49), también pueden infectarse otros órganos vía sanguínea y linfática(35), luego de que los macrófagos transporten las esporas a diferentes partes del cuerpo usando estos medios, algunos estudios revelaron que las lesiones en cerebro también pueden estar causadas por el transporte de esporas a través de macrófagos, ya que se han encontrado lesiones en aves como pavos luego de varios días posteriores a la exposición a aerosoles de *Aspergillus spp*, el cual se establece en las paredes de los vasos sanguíneos y el cerebro de los animales para luego causar trombosis y finalmente lesiones necróticas(5, 50).

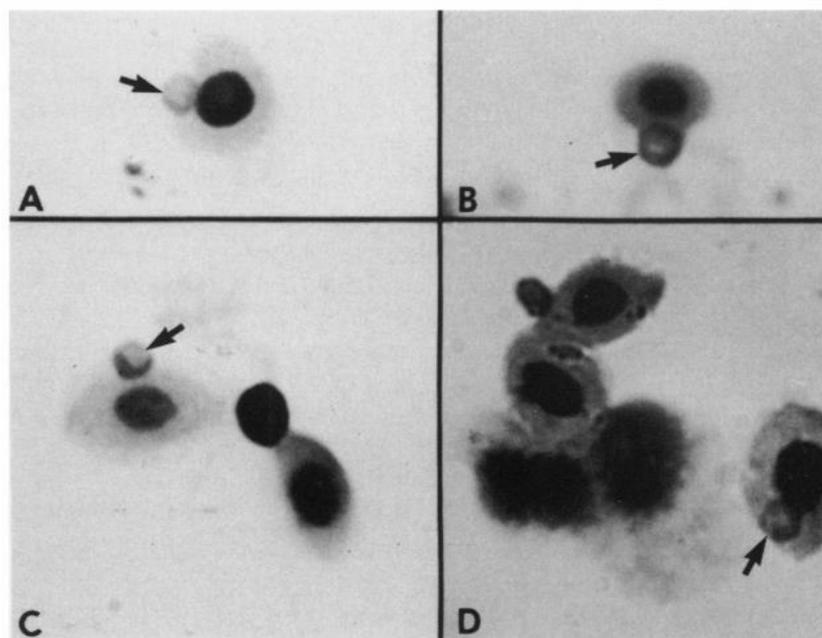


Fig.2 J. L. Richard and J. R. Thurston (A, B, C). adherencia de esporas (flechas) de *Aspergillus fumigatus* a glóbulos rojos de aves en el tracto respiratorio. (D) espora (flecha) parece estar en el citoplasma celular. 874X

Imagen tomada de, Richard JL. Rapid Hematogenous Dissemination of *Aspergillus fumigatus* and *A. flavus* Spores in Turkey Poults Following Aerosol Exposure. 1983;27(4):1025-33 (51).

Los signos clínicos de la aspergilosis no son específicos de la enfermedad(4, 5) y por lo tanto no es posible establecer un diagnóstico confirmativo, debido a esto se hace necesario el uso de exámenes de laboratorio para contar con un diagnóstico presuntivo el cual podrá ser confirmado únicamente luego de realizar un examen post mortem a las aves infectadas(6).

En el hemograma no es posible evidenciar alteraciones significativas como heterofilia o eosinofilia, en cuanto a otros métodos diagnósticos están el SNP (Polimorfismo de nucleótido único) que ayuda a evaluar la predisposición de una población a ciertas enfermedades pero es un método por ahora usado únicamente en el ser humano(52) y el AGID (Agar Gel Immunodiffusion Test) que es una técnica obsoleta pero que se puede usar en animales silvestres ya que tiene una operación sencilla por su mínimo requerimiento de equipo y su bajo costo en comparación con otras pruebas como ELISA para el cual harían falta los anticuerpos secundarios específicos para cada especie y los cuales muchas veces no se encuentran disponibles en el mercado lo cual limita su aplicación (53), pero esta herramienta es muy útil con aves rapaces, ya que en estos animales los anticuerpos pueden ser detectados incluso una semana luego de la infección lo cual proporciona un diagnóstico antes de que los animales presenten síntomas y por ende se puede iniciar un tratamiento(8).

La endoscopia es un método diagnóstico esencial, se puede usar un endoscopio flexible para examinar las vías aéreas superiores del animal y los sacos aéreos posteriores(7) esta ayuda diagnóstica es indispensable no solo en aves comerciales sino también en aves rapaces, pero es necesario anestesiarse al animal y es un procedimiento bastante invasivo por lo tanto no es tan utilizado(5, 53), en la endoscopia se pueden revelar placas de color amarillento en zonas como la tráquea(7)

o los sacos aéreos, se pueden tomar muestras de estas placas para citología y cultivo de las mismas(8).

*Aspergillus spp* puede detectarse tanto por pruebas histopatológicas como por cultivo micológico(54).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen de diferentes variables entre las cuales están la dosis infecciosa, la distribución de esporas y las enfermedades preexistentes en el huésped junto con su respuesta ante el patógeno. La aspergilosis se divide en dos formas: aguda y crónica, la forma aguda es el resultado de la inhalación de un gran número de esporas y la crónica está asociada con la inmunosupresión del animal (43).

Entre los signos clínicos de la enfermedad están la letargia, la anorexia y principalmente signos respiratorios tales como rinitis o cambios en la fonación del animal (55), además del tracto respiratorio cualquier otro órgano puede ser infectado (1). En el examen post mortem se pueden encontrar lesiones de tipo granulomatoso con una textura seca, color blanco y que sobresalen de la superficie del órgano, estas lesiones se aprecian en órganos como sacos aéreos y membranas serosas, al hacer pruebas bacteriológicas y fúngicas se excluye un posible diagnóstico bacteriano y se confirma la infección por *Aspergillus spp*. En estudios histológicos se determinó que las muestras positivas a hongos se componían por material necrótico caseoso el cual estaba rodeado de células gigantes, macrófagos, heterófilos y linfocitos (56), la queratitis micótica puede causar fotofobia, hinchazón peri orbitaria, blefaroespasmos, párpados notablemente hinchados y adheridos por secreciones turbias y amarillentas, también pueden aparecer signos neurológicos y ocasionalmente puede aparecer una congestión pulmonar debido a una insuficiencia ventricular (1).

En cuanto a la forma aguda de la aspergilosis, esta se desarrolla generalmente en menos de una semana, las aves infectadas presentan anorexia, polidipsia, cianosis, diarrea fétida y disnea, la morbilidad y la mortalidad son altas(53). La forma crónica de la enfermedad puede desarrollar síntomas luego de algunas semanas o incluso meses, es más común en aves viejas y los signos clínicos dependen del órgano en el cual se localiza la infección, incluyen inapetencia, disnea, emaciación, jadeo, aumento del consumo de agua, fiebre y diarrea, algunas veces aparecen signos nerviosos.

Puede haber hepatomegalia, respiración silenciosa, sibilancias, narinas taponadas con descarga, rinitis junto con malformación de fosas nasales y pico (46). La muerte de las aves ocurre usualmente por fallas respiratorias severas. Puede aparecer dermatitis granulomatosa necrótica (57).

La Anfotericina B (AmB) puede ser utilizada para el tratamiento de infecciones fúngicas tópicas o sistémicas tales como las causadas por *Aspergillus spp* (58, 59) se puede administrar por vía intratraqueal, por nebulización o por vía intravenosa, el uso parenteral establece concentraciones fungicidas muy rápidamente por ende es una muy buena terapia inicial. Sin embargo debe usarse por periodos cortos de tiempo debido a su nefrotoxicidad, la dosis recomendada es de 1,5 mg/kg IV durante 3-5 días(59), también se recomienda una terapia de nebulización junto con Clotrimazol o Terbinafina y puede usarse directamente en los sacos aéreos cuando se encuentran lesiones por endoscopia. Para remover placas o granulomas causados por el hongo se administra en una dosis de 0.5mg/L usando solución salina para su dilución(8). No debe usarse para tratamiento por vía oral sin ser diluida en solución salina debido al alto riesgo de producir sinusitis iatrogénica o traqueítis(60). El ketoconazol ha sido usado con éxito para el tratamiento de la aspergilosis en algunas especies de aves(61).

El Itraconazol es uno de los anti fúngicos más usados en aves, es más eficaz si se usa en combinación con Clotrimazol nebulizado o con (AmB) intravenosa(1). El Itraconazol administrado en dosis de 10mg/kg puede usarse como tratamiento profiláctico en aves con alto riesgo de infección por *Aspergillus spp* (46), es más eficaz para el tratamiento de la aspergilosis en aves y su toxicidad es menor a la de la(AmB)(61), es el tratamiento de elección en aves acuáticas y es ampliamente usado en aves rapaces(59). El Itraconazol es usualmente bien tolerado por diferentes especies de aves, se elimina vía hepática y su dosis eficaz se alcanza con un tratamiento de 5 a 10 mg/kg vía oral cada 12 horas durante 5 días y luego se reduce a una sola dosis diaria(61), las dosis deben ser bajas ya que el Itraconazol puede causar depresión y anorexia, de presentarse estos signos se debe suspender el uso del medicamento(8).

Lamentablemente ya se habla de la aparición de la resistencia de *Aspergillus spp* a los tratamientos convencionales(13).

Los granulomas fúngicos que se forman en el tracto respiratorio inferior suelen ser resistentes al tratamiento con fármacos, por ello se recomienda la resección quirúrgica pero no hay suficiente información sobre el éxito de la cirugía ni sobre las técnicas empleadas (62).

La prevención de la aspergilosis está centrada en la reducción de los factores predisponentes como el estrés causado en la mayoría de los casos por el cautiverio o el hacinamiento, se debe también reducir la exposición a camas o alimentos humedecidos(63) que pueden estar contaminados con moho o esporas(21, 44). En especies susceptibles como los pingüinos se puede hacer uso de la vacunación para reducir el riesgo de infección por *Aspergillus spp* pero su eficacia no está comprobada al 100 %(5, 64).

La alimentación de los animales juega un papel importante ya que un animal con carencias nutricionales está más expuesto a contraer la enfermedad, las deficiencias de vitamina A en la alimentación de los pingüinos está asociada junto con el uso inadecuado y prolongado de antibióticos como promotores de crecimiento los cuales se buscan remplazar por probióticos como el *Lactobacillus spp* y *Aspergillus oryzae*(65, 66) y los aditivos enzimáticos(67). El uso de corticoides incrementa la posibilidad de encontrar animales enfermos dentro de las instalaciones e incluso embriones infectados y muerte neonatal(8).

Para la liberación de animales silvestres se deben realizar exámenes que indiquen que el animal se encuentra totalmente sano y libre de cualquier patógeno como *Aspergillus spp*(29), además se recomienda el estudio y profundización en alternativas como los EEP (*extractos etanólicos de propóleos*) o resinas las cuales se colectan por abejas y se conocen por poseer propiedades antimicrobianas para tratar patógenos como *Aspergillus spp* en alimentos(68), también el uso del Escancel (*Aerva sanguinolenta*) se ha estudiado como antifúngico(69).

Es por esto que se hace necesaria la determinación de la prevalencia de aspergilosis en aves, debido a su importancia en el sector de la salud pública y al enfoque agrícola

de nuestro país, esto con el fin de tomar medidas preventivas y ampliar el conocimiento acerca de esta patología.

## **Materiales y métodos**

**Búsqueda de literatura:** Se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos Medline, Scielo y Scopus. La búsqueda se realizó tomando en cuenta las siguientes palabras acompañadas del operador lógico AND para brindar mucha más especificidad a la búsqueda entre los dos temas relacionados; por lo cual quedo de la siguiente manera: *Aspergillus AND birds* y *Aspergillosis AND birds*, se obtuvieron 974 artículos de los cuales se seleccionaron 98 que tenían relación estrecha con el tema de la revisión, entre artículos originales y revisiones.

**Elegibilidad y selección de estudios:** Finalmente se seleccionaron artículos entre estudios originales y revisiones de diferentes partes del mundo. Se excluyeron en un principio los artículos con más de 10 años de antigüedad en fechas de publicación, pero a causa de la falta de información actualizada finalmente se incluyeron. Los artículos obtenidos fueron analizados por títulos y resúmenes con el fin de identificar posibles estudios elegibles por todos los autores. Se incluyeron reportes de casos en diferentes especies de aves y de diferentes partes del mundo.

**Extracción de datos y evaluación de calidad:** Los datos usados de cada artículo incluyeron: título, país, año del estudio, año de publicación del artículo, procedencia de los animales utilizando 3 maneras de clasificación (salvaje, en cautiverio o domestico), tipo de aspergilosis, órganos infectados y cantidad de animales estudiados. En el manejo de las referencias bibliográficas fue empleado el software EndNote 7.0 ®.

**Análisis de datos:** Los meta-análisis se realizaron usando CMA (Comprehensive Meta-analysis) y la hoja de cálculo de Microsoft Excel ® desarrollada por Neyeloff et al (70), particularmente para los gráficos de árbol (*forest plots*). Las prevalencias combinadas y sus correspondientes intervalos de confianza de 95% (IC95%) fueron usados para resumir el efecto del tamaño de cada grupo de estudio-variable. Se usó el modelo de efectos fijos, el cual fue seleccionado tomando en consideración las características iniciales de los estudios, dado el grado variable de heterogeneidad en

los datos y dada la heterogeneidad inherente que hay en una revisión sistemática de estudios publicados en la literatura como esta. Se estimaron y reportaron las medidas de heterogeneidad, incluyendo el estadístico Q de Cochrane, el índice I<sup>2</sup> y la prueba de tau cuadrado ( $\tau^2$ ). Se realizaron sub-análisis según año de publicación del estudio (antes del 2000 o después del 2000), procedencia de los animales utilizando 3 maneras de clasificación (salvaje, en cautiverio o domestico) y según la zona geográfica (norte américa y américa latina) El sesgo de publicación fue evaluado usando el funnel-plot (Figura 2) y por la prueba de Egger (Figura 3) que nos confirma que no hay sesgo.

**Consideraciones éticas** No son directamente aplicables a este estudio. En adición todos los procedimientos fueron aplicados de acuerdo a las buenas prácticas de investigación y los estándares internacionales para la realización de meta-análisis, considerando en principio el estándar PRISMA para revisiones sistemáticas con/sin meta-análisis.

## **Resultados**

Nuestra búsqueda de literatura arrojó inicialmente 974 artículos. El último día de la búsqueda fue el viernes 20 de julio de 2018. Después de realizar la exclusión por especies animales incluidas en los estudios, país de publicación y repetición en las 3 bases de datos, se obtuvieron 150 artículos, luego se analizaron los estudios por títulos y resúmenes, y se evaluaron los textos completos de los posibles artículos elegibles incluyendo artículos de reportes de casos, estudios con años de publicación mayores a 10 años de antigüedad y se obtuvieron 98 artículos.

Finalmente, de los 98 artículos, 14 eran elegibles para incluir en el meta-análisis. Los detalles del proceso de selección de artículos elegibles se resumen y presentan en un diagrama de flujo (Figura1).

Los estudios incluidos en el meta-análisis fueron publicados antes del año 2000 (7 estudios) y después del año 2000 (7 estudios) y reportaron datos sobre 2.917 animales de los cuales 2.712 eran animales domésticos o de granja, 69 eran salvajes y 136 eran animales en cautiverio (Tabla 1). De estos estudios, 9 se realizaron en norte américa y 4 en Latinoamérica. (Tabla 1).

Teniendo en cuenta el objetivo de esta investigación, los subgrupos distinguidos en los estudios fueron clasificados de acuerdo con la especie *Aspergillus fumigatus*.

Los análisis se estratificaron en cuanto a ubicación geográfica (Latinoamérica o Norteamérica) y su situación de acuerdo a la procedencia del animal (salvaje, en cautiverio o domestico), también se tuvo en cuenta el año de publicación de los estudios (antes del año 2000 y después del año 2000).

De acuerdo a los análisis la prevalencia de *Aspergillus spp* en 12.603 animales fue 30,6% [IC95%, (29,6%-31,6%),  $T^2$  3,419] (Figura4).

El sesgo de publicación fue evaluado con el funnel-plot para el error estándar del evento (logit), sin evidencias de sesgo (Figura 2). El funnel-plot mostró una distribución simétrica de los estudios a ambos extremos, así como alrededor de la línea media.

Por su parte en el sub-análisis de las otras especies de *Aspergillus spp* solo fue posible evaluar la especie *Aspergillus fumigatus*, debido a que las demás se encontraron en un solo estudio lo que imposibilitó su análisis. De acuerdo a esto la prevalencia de *Aspergillus fumigatus* en 2.917 animales fue 33,3% [IC95%, (31,9%-34,0%),  $T^2$  1,192] (Figura 4A).

El sub análisis realizado según la procedencia de los animales permitió analizar que en aves domésticas la prevalencia de *Aspergillus fumigatus* fue 33,4% [IC95%, (32,3%-34,5%),  $T^2$  4,158](Figura4 I), en aves en cautiverio fue 20,9% [IC95%, (17,3%-25,0%),  $T^2$  3,229] (Figura 4H), y en aves salvajes fue 1,9% [IC95%, (1,5%-2,5%),  $T^2$  4,930] (Figura 4J).

En cuanto al sub análisis desarrollado por zonas geográficas, para la prevalencia de *Aspergillus fumigatus* en América del norte fue 4,2% [IC95%, (3,4%-5,3%),  $T^2$  8,072] (Figura 4D) y en Latinoamérica fue 32,8% [IC95%, (31,8%-33,9%),  $T^2$  0,197] (Figura 4E).

El sub análisis según el año de publicación del estudio teniendo en cuenta la prevalencia de *Aspergillus spp* en publicaciones realizadas antes del año 2000 fue 39,6%[IC95%, (30,7%-49,3%),  $T^2$  9,221] (Figura 4F) y para publicaciones realizadas después del año 2000 fue 30,5%[IC95%, (29,5%-31,5%),  $T^2$  3,459] (Figura 4G).

## Discusión

La aspergilosis es un problema de salud pública a nivel mundial ya que la enfermedad por el hongo *Aspergillus spp* se presenta en animales silvestres, domésticos y en estado de cautiverio alrededor del mundo, debido a los hallazgos de *Aspergillus fumigatus* en diferentes tipos de aves la preocupación aumenta pues el riesgo de infección en humanos se hace evidente, sobre todo para las personas que trabajan en labores que involucran el contacto con las fuentes de contaminación usadas para el habitad de las aves o sus desechos(18).

Un estudio realizado en Colombia reporto la presencia de *Aspergillus spp* en al menos 2400 aves de producción destinadas al consumo humano(22), en Brasil se reportaron 66 pingüinos infectados por *Aspergillus fumigatus* en un centro de rehabilitación(6) lo cual enciende las alarmas para los zoológicos, centros de rehabilitación o acopio de animales silvestres y hace evidente que las tareas de limpieza y desinfección del habitad de los animales deben ser tomadas con responsabilidad puesto que el principal foco infeccioso se encuentra en las camas y alimentos de los animales(36).

Un estudio realizado en estados unidos sobre la susceptibilidad de pollos, pavos y codornices a *Aspergillus spp* demostró que las aves de corral más comunes son altamente susceptibles al hongo(9), sin embargo dicho estudio al igual que la mayoría, no evaluó la calidad de las camas y alimentos suministrados a los animales por lo cual no fue posible definir el tipo de elemento que hace que el hongo se propague con mayor facilidad.

El meta-análisis arrojó que con respecto a Latinoamérica la prevalencia de Norteamérica es menor con 32,8% y 4,2% respectivamente.

A diferencia del presente meta-análisis, no existe otro en Colombia que haya descrito la prevalencia de *Aspergillus fumigatus* en aves, de acuerdo a los resultados de esta investigación *Aspergillus fumigatus* es la variedad de *Aspergillus spp* que mayor prevalencia presentó con un 33%.

Respecto a las familias de las aves incluidas en el meta-análisis se encontró que la familia *Phasianidae* (9, 22, 71) tuvo una mayor prevalencia con un 32,4% respecto a la familia *Anatidae* con un 11,8%, familias diferentes a las anteriormente mencionadas

no tuvieron diferencias significativas entre si ya que el número de estudios era reducido y por ende limitó la potencia estadística del análisis para otras familias.

Con respecto al tipo de ave teniendo en cuenta las variables de aves de corral, ave salvaje y aves en cautiverio se obtuvieron los siguientes resultados, la prevalencia fue en aves de corral del 33,4% siendo la prevalencia más alta entre las 3 variables mientras que en aves en cautiverio fue de 20,9%, en aves salvajes fue de 1,9% siendo esta ultima la de menor prevalencia.

Hay que tener en cuenta que la cantidad de estudios en aves silvestres o salvajes fue menor ya que muchas de las aves ya se encontraban recluidas en algún establecimiento al momento del estudio lo cual las catalogaba como aves en cautiverio, por esta razón se hace prioritario replantear las normas de sanidad en los establecimientos donde se encuentran aves en confinamiento o aves sometidas a altos niveles de estrés como el caso de las aves silvestres que se encuentran en recuperación o en zoológicos(6), además es imperativo que se realicen nuevos estudios en los que se investigue sobre cómo prevenir esta enfermedad para evitar pérdidas millonarias en el sector avícola y para facilitar las labores de conservación y cuidado de especies en cautiverio, también es importante investigar sobre mejores formas de tratamiento y prevención de la enfermedad tales como la implementación de vacunas o probióticos en la dieta de los animales (66, 69).

Las estimaciones de este documento podrían tener limitaciones con relación a la gran heterogeneidad de los estudios incluidos ya que los estudios publicados en otros idiomas diferentes al inglés, español y portugués, no fueron considerados. Sin embargo, más allá de esto el funnel-plot y la prueba de Egger no sugieren que exista sesgo de publicación para este reporte.

Las estrategias de educación dirigidas a los propietarios de galpones o centros donde vivan aves en cautiverio es una manera para prevenir la aparición de la infección de manera frecuente y esto no solo protege a los animales sino también a la población humana que día a día se expone a ambientes posiblemente contaminados y cuando hay inmunosupresión es muy posible que puedan adquirir la enfermedad.

## **Conclusiones y recomendaciones**

La falta de interés en el tema por parte de los entes encargados es preocupante y se hace evidente al ver la poca información existente sobre esta patología en nuestro país, es indispensable que se tomen medidas al respecto ya que no solo se está dejando de lado una enfermedad en aves, la Aspergilosis es una patología del interés de la salud pública(72) puesto que los seres humanos y otros animales también pueden verse afectados por la enfermedad producida por *Aspergillus spp.* En nuestro país caracterizado por su enfoque agrícola y su gran población trabajadora en el área del campo que incluye las producciones en masa de huevo y carne de pollo debería ser un tema digno de vigilancia y control constante.

La recomendación va dirigida a los entes encargados del control y vigilancia de enfermedades en el país y el llamado es a fortalecer la parte de investigación en temas como las enfermedades micóticas y zoonóticas en animales de producción. Los trabajadores de sectores dedicados a la producción avícola deben esforzarse por prevenir y controlar esta enfermedad.

Finalmente es indispensable que se realicen próximas investigaciones con el fin de estudiar nuevos tratamientos y métodos para la prevención de la enfermedad por *Aspergillus spp* no solamente en aves sino en otros animales y en el ser humano.

## **Agradecimientos**

Agradecemos a los integrantes del Grupo y Semillero de Investigación en Salud Pública e Infección; a la Universidad Tecnológica de Pereira por brindarnos las herramientas necesarias para el análisis de la información.

## Bibliografía

1. Beernaert LA, Pasmans F, Van Waeyenberghe L, Haesebrouck F, Martel A. Aspergillus infections in birds: a review. *Avian Pathol.* 2010;39(5):325-31.
2. Kornilowicz-Kowalska T, Kitowski I. Aspergillus fumigatus and other thermophilic fungi in nests of wetland birds. *Kluwer academic publishers.* 2013;175(1-2):43-56.
3. Thierry S, Durand B, Melloul E, Tafani JP, Wang DY, Deville M, et al. Assessment of Aspergillus fumigatus pathogenicity in aerosol-challenged chickens (Gallus gallus) belonging to two lineages. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases.* 2013;36(4):379-85.
4. Naylor AD, Girling SJ, Brown D, Crompton CG, Pizzi R. Plasma protein electrophoresis as a prognostic indicator in Aspergillus species-infected Gentoos penguins (Pygoscelis papua papua). *Veterinary clinical pathology.* 2017;46(4):605-14.
5. Munir MT, Rehman ZU, Shah MA, Umar S. Interactions of Aspergillus fumigatus with the respiratory system in poultry. *World's Poultry Science Journal.* 2017;73(02):321-36.
6. Silva Filho RP, Xavier MO, Martins AM, Ruoppolo V, Mendoza-Sassi RA, Adornes AC, et al. Incidence Density, Proportionate Mortality, and Risk Factors of Aspergillosis in Magellanic Penguins in a Rehabilitation Center from Brazil. *Journal of zoo and wildlife medicine : official publication of the American Association of Zoo Veterinarians.* 2015;46(4):667-74.
7. Raineri R, Soto P C, Chanforan B, Bert E. Aspergiloma traqueal en guacamayo azul y amarillo (Ara ararauna). *REDVET [Internet].* 2011 [cited 2017 8 abril ]; 12(4):[5 p.]. Available from: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040411/041107.pdf>.
8. Edgar AS. Aspergillosis in birds of prey In: UNAM, editor. *Mexico: facultad de medicina veterinaria y zootecnia;* 2003. p. 31.
9. H M Ghori SAE. Comparative susceptibility of chickens, turkeys and coturnix to aspergillosis. *Poultry science.* 1973;52(6):5.
10. Klich MA. Aspergillus flavus: the major producer of aflatoxin. *Mol Plant Pathol.* 2007;8(6):713-22.
11. Latge JP. Aspergillus fumigatus and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(2):310-50.
12. Seyedmousavi S, Guillot J, Arne P, de Hoog GS, Mouton JW, Melchers WJ, et al. Aspergillus and aspergilloses in wild and domestic animals: a global health concern with parallels to human disease. *Med Mycol.* 2015;53(8):765-97.
13. Howard SJ, Arendrup MC. Acquired antifungal drug resistance in Aspergillus fumigatus: epidemiology and detection. *Medical mycology.* 2011;49 Suppl 1:S90-5.
14. Szalewski DA, Hinrichs VS, Zinniel DK, Barletta RG. The pathogenicity of Aspergillus fumigatus, drug resistance, and nanoparticle delivery. *Canadian journal of microbiology.* 2018;64(7):439-53.
15. Mendes JF, Neuschrank Albano AP, Coimbra MAA, de Ferreira GF, Gonçalves CL, Nascente PdS, et al. Fungi isolated from the excreta of wild birds in screening centers in pelotas, RS, Brazil. *Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo.* 2014;56(6):525-8.
16. Neumann. Aspergillosis in Domesticated Birds. *Journal of Comparative Pathology.* 2016;155(2-3):102-4.
17. Walker AK. Aspergillosis in gamebirds and ducks. *Vet Rec.* 2012;170(3):84.
18. Castillo J, Pérez R, Navarro O. Caracterización del lombricompostaje con bovinaza, Gliricidia sepium y Pennisetum purpureum, procedentes de la granja ecológica San Judas Tadeo, Sampúes, Sucre, Colombia. *Revista Colombiana De Ciencia Animal.* 2016;8(Supl):268-75.
19. Munir MT, Rehman ZU, Shah MA, Umar S. Interactions of Aspergillus fumigatus with the respiratory system in poultry. *Worlds Poultry Science Journal.* 2017;73(2):321-35.
20. Arne P, Thierry S, Wang D, Deville M, Le Loc'h G, Desoutter A, et al. Aspergillus fumigatus in Poultry. *International journal of microbiology.* 2011;2011:746356.
21. Canelo AG, Tipian JP. Determinación de micotoxinas por el método de ELISA en soya para aves en producción en la provincia de Chincha, año 2016. *Rev Soc Quim Peru.* 2018;84(1):27-40.

22. Tejeiro LC. Estrategias de prevención frente a efectos de la Aspergillosis sobre parámetros productivos de pollos de engorde en Gachancipá, Cundinamarca. . Bogota-Colombia: Universidad de la Salle; 2015.
23. Copetti MV, Barcelos AdS, Kommers GD, Santurio JM, Oliveira FN, Lovato M. Cutaneous, Respiratory and Hepatic Aspergillosis in Brazilian White Pekin Mallards (*Anas platyrhynchos*). *Mycopathologia*. 2015;179(3-4):321-5.
24. Arenas-Castro H, Muñoz-Gomez SA, Castaño-Castaño L, Uribe-Acosta m, Lizarazo-Medina PX. Riqueza, actividad celulolítica y susceptibilidad a fungicidas de hongos de una colección biológica de aves. *Acta Biológica Colombiana*. 2016;21(1):167-73.
25. Se O. Pharmacokinetic properties of itraconazole in bluefronted Amazon parrots (*Amazona aestiva aestiva*). *J Avian Med Surg* 1996(10):168-73.
26. Palma Leotta M, Pelegrina M, Cáceres A. Invasive pulmonary aspergillosis in a captive bird *cyanocompsa brissonii* (Cardinalidae) in Mendoza, Argentina. *Revista Veterinaria*. 2015;26(1):79-81.
27. Spanamberg A, Casagrande RA, Ferreiro L, Rolim VM, de Souza SO, Magno Goncalves IC, et al. Aspergillosis in Green-winged Saltators (*Saltator similis*) Participants in Bird Singing Competitions. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2012;40(4).
28. Cortés JA, Usbek V, Calderón JJ, Castillo G. Comparación de los ectoparasitos presentes en *Columbia livia* y *Zenaida auriculata*. *Rev Asoc Col Cienc(Col)*. 2016;28:96-104.
29. Palencia MCC, Mancera-Rodríguez NJ. lineamientos para el seguimiento y monitoreo post-liberación de fauna silvestre rehabilitada. *UDCA Act & Div Cient*. 2016;19(2):411-24.
30. Peña CE, Salazar H. Aspergilosis en Colombia: Estudio Clínico-Patológico de 15 casos. Departamento de Patología del Hopsital San Vicente de Paúl Facultad de medicina de la universidad del Valle, Cali, Valle, Colombia. 1966.
31. Acuña CAD, G.J.; Espitia, M.E. Aflatoxinas en maíz: Reporte de caso en la costa atlántica colombiana. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia Bogotá, Colombia*. 2005;52(2):156-62.
32. Vélez JD, Rosso-Suarez F. Protocolo de estudio y manejo de pacientes con aspergilosis. *Revista de la Asociación Colombiana de Infectología Cali, Colombia*. 2012;16:114-7.
33. Copetti MV, D S, Segabinazi, Flores ML, Alves SH, Santurio1 JM. Pulmonary aspergillosis outbreak in *Rhea americana* in Southern Brazil. *Kluwer academic publishers*. 2003;157:269-71.
34. Richard JL, Thurston JR. Rapid Hematogenous Dissemination of *Aspergillus fumigatus* and *A. flavus* Spores in Turkey Poults Following Aerosol Exposure. *American Association of Avian Pathologist*. 1983;24(4):1025-33.
35. Estrada-Cely GE, Parra-Herrera JP, Ortegón-Cárdenas LH, Hernández-Salazar RA, Gallego-Heredia SA. Fungosis Podales En Psitácidos En Cautiverio En El Municipio De Florencia – Caquetá. *FAGROPEC*. 2015;7(2):65-9.
36. Toso RE, Ardoino SM, Toribio MS, Diesser MA. Presencia de micotoxinas en alimentos balanceados para ponedoras. Relevamiento realizado en General Pico, La Pampa, Argentina. *ciencia veterinaria*. 2015;17(1).
37. Steinlage SJT, Sander JE, Brown TP, Lobsinger CM, Thayer SG, Martinez A. Disseminated Mycosis in Layer Cockerels and Pullets. *Avian Diseases*. 2003;47(1):229-33.
38. Martin MP, Bouck KP, Helm J, Dykstra MJ, Wages DP, Bames HJ. Disseminated *Aspergillus flavus* Infection in Broiler Breeder Pullets. *Avian Diseases*. 2006;51:626-31.
39. Sinha BK, Aharma TA, Sinha PN, Jha GJ. Aspergillosis in a Brahmini duck (*Tadoroma ferruginea*, Pallus) mykosen. 1978;21(9):307-11.
40. Yokota T, Shibahara T, Wada Y, Hiraki R, Ishikawa Y, Kadota K. *Aspergillus fumigatus* Infection in an Ostrich (*Struthio camelus*). *j vet med sci*. 2004;66(2):201-4.

41. Abrams GA, Paul-Murphy J, Ramer JC, Murphy CJ. Aspergillus Blepharitis and Dermatitis in a Peregrine Falcon-Gyr Falcon Hybrid (*Falco peregrinus* × *Falco rusticolus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*. 2001;15(2):114-20.
42. Suedmeyer WK, Bermudez AJ, Fales WH. Treatment of Epidermal Cysts Associated With *Aspergillus fumigatus* and *Alternaria* Species in a Silky Bantam Chicken. *Journal of Avian Medicine and Surgery*. 2002;16(2):133-7.
43. Talbot JJ, Thompson P, Vogelnest L, Barrs VR. Identification of pathogenic *Aspergillus* isolates from captive birds in Australia. *Medical mycology*. 2017.
44. Spanemberg A, Ferreiro L, Machado G, Fraga CF, Araujo R. Identification and characterization of *Aspergillus fumigatus* isolates from broilers. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2016;36(7):591-4.
45. Wagacha JM, Mutegi CK, Christie ME, Karanja LW, Kimani J. Changes in Fungal Population and Aflatoxin Levels and Assessment of Major Aflatoxin Types in Stored Peanuts (*Arachis hypogaea* Linnaeus). *Journal of Food Research*. 2013;2(5):10.
46. Leishangthem G D, Singh ND, Brar RS, Banga HS. Aspergillosis in Avian Species: A Review journal of poultry science and technology 2015;3(1):14.
47. Fischer D, Van Waeyenberghe L, Failing K, Martel A, Lierz M. Single tracheal inoculation of *Aspergillus fumigatus* conidia induced aspergillosis in juvenile falcons (*Falco* spp.). *Avian pathology : journal of the WVPA*. 2018;47(1):33-46.
48. Cray C, Reavill D, Romagnano A, Van Sant F, Champagne D, Stevenson R, et al. Galactomannan assay and plasma protein electrophoresis findings in psittacine birds with aspergillosis. *J Avian Med Surg*. 2009;23(2):125-35.
49. Van Veen L, Dwars RM, Fabri TH. Mycotic spondylitis in broilers caused by *Aspergillus fumigatus* resulting in partial anterior and posterior paralysis. *Avian Pathol*. 1999;28(5):487-90.
50. Raineri R, Piñeiro CS, Chanforan B, Bert E. Caso clínico. Aspergiloma traqueal en guacamayo azul y amarillo (*Ara ararauna*) - Tracheal aspergilloma in a Blue and Gold Macaw (*Ara ararauna*). *revista electronica de veterinaria REDVET*. 2011;12(4):5.
51. Richard JL. Rapid Hematogenous Dissemination of *Aspergillus fumigatus* and *A. flavus* Spores in Turkey Poults Following Aerosol Exposure *Avian Diseases*. 1983;27(4):1025-33.
52. Oliveira M, Lackner M, Amorim A, Araujo R. Feasibility of mitochondrial single nucleotide polymorphisms to detect and identify *Aspergillus fumigatus* in clinical samples. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2014;80(1):53-8.
53. Cabana ÂL, Xavier MO, Poester V, Klafke GB, B.Filho PL, Martins A, et al. Serological monitoring of antibodies for an early diagnosis of aspergillosis in captive penguins. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2015;35(6):573-8.
54. Spanemberg A, Machado G, Assis C R, Miller S G, Floriano F C, Corbellini L G, et al. *Aspergillus fumigatus* from normal and condemned carcasses with airsacculitis in commercial poultry. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2013;33(9):1071-5.
55. Tell LA. *Aspergillosis in mammals and birds: impact on veterinary medicine*. Taylor & Francis. 2005;43(s1):73.
56. Cacciuttolo E, Rossi G, Nardoni S, Legrottaglie R, Mani P. Anatomopathological aspects of avian aspergillosis. *Veterinary research communications*. 2009;33(6):521-7.
57. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clinical microbiology reviews*. 2009;22(3):447-65.
58. Ivey ES. Serologic and Plasma Protein Electrophoretic Findings in 7 Psittacine Birds With Aspergillosis. *Journal of Avian Medicine and Surgery*. 2000;14(2):103-6.
59. D DR. An overview of antifungal therapy in birds. *Proc Assoc Avian Vet*. 1993;2(29):704

60. McDougle HC, Vaught RW. An Epizootic of Aspergillosis in Canada Geese. *Thw wildlife society*. 1968;32(2):415-7.
61. Dahlhausen RD. Implications of mycoses in clinical disorders. *Clinical Avian Medicine*. 2013;2(29):691-704.
62. Taylor M. Endoscopic diagnosis of avian respiratory tract diseases. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* 4ed. Ontario, Canada Ontario Veterinary College, University of Guelph, Guelph; 1997. p. 187-94.
63. Jba H, Jos C, da SI G, Fs G. Endophytic Microorganisms Isolated of Plants Grown in Colombia: A Short Review. *Journal of Microbial & Biochemical Technology*. 2016;08(06).
64. Bauck L. Common Fungal Diseases. In: *Veterinarians JotAoA*, editor. *Avian Medicine- principles and application* Lake Worth, Florida: Wingers publishing, inc; 1994. p. 997-1006.
65. Rodríguez-González SP, Moreno-Figueredo G. Evaluación del efecto de *Lactobacillus* spp. en el desarrollo del intestino delgado en pollos de engorde. *Revista Ciencia y Agricultura (Rev Cien Agri)*. 2016;13(1):49-58.
66. Pournazari M, Qotbi AAA, Seidavi A, Corazzin M. Prebiotics, probiotics and thyme (*Thymus vulgaris*) for broilers: performance, carcass traits and blood variables. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 2017;30(1):3-10.
67. R EN, Iliná A, Álvarez GM, H JLM. Evaluación de la digestibilidad in vitro de microencapsulados enzimáticos. *Agronomía Colombiana*. 2016;31(1 Supl):1465-8.
68. Viloria-Barragán J, Gil-González J, Durango-Restrepo D, Marín-Loaiza J, Correa-Londoño G. Actividad in vitro de extractos etanólicos de propóleos del bajo Cauca Antioqueño sobre dos hongos filamentosos y uno levaduriforme. *UDCA Act & Div Cient*. 2016;19(2):333-40.
69. Llamuca MPM. Determinación de la actividad antifúngica de los extractos del escancel (*Aerva sanguinolenta*), Teatina (*Scoparia dulcis* L), Sangorache (*Amaranthus hybridus* L.) frente a *Trichoderma*, *Penicillium*, *Aspergillus*. Ecuador: Escuela superior politecnica de chimborazo; 2014.
70. Neyeloff JL, Fuchs SC, Moreira LB. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC research notes*. 2012;5:52.
71. Rosen MN. Aspergillosis in wild and domestic fowl. *American Association of Avian Pathologist*. 1963;8(1):1-6.
72. Pérez-García J, Monsalve-Arcila D, Márquez-Villegas C. Presencia de parásitos y enterobacterias en palomas ferales (*Columba livia*) en áreas urbanas en Envigado, Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2015;33(3).
73. Adrian WJ, Spraker TR, Davies RB. Epornitics of aspergillosis in mallards (*Anas platyrhynchos*) in north central colorado. *journal of wildlife diseases*. 1978;14:212-7.
74. Zinkl JG, Hyland JM, Hurt JJ. Aspergillosis in Common Crows in Nebraska, 1974. *Journal of Wildlife Diseases*. 1977;13(2):191-3.
75. Di Somma A, Bailey T, Silvanose C, Garcia-Martinez C. The Use of Voriconazole for the Treatment of Aspergillosis in Falcons (*Falco* Species). *Journal of Avian Medicine and Surgery*. 2007;21(4):307-16.
76. Russell RE, Franson JC. Causes of mortality in eagles submitted to the National Wildlife Health Center 1975-2013. *Wildlife Society Bulletin*. 2014;38(4):697-704.
77. Ghori HM, Edgar SA. Comparative Susceptibility of Chickens, Turkeys and Coturnix Quail to. *Aspergillosis Poultry science*. 1973;52(6):2311-5.
78. Copetti MV, Barcelos Ada S, Kommers GD, Santurio JM, Oliveira FN, Lovato M. Cutaneous, respiratory and hepatic aspergillosis in Brazilian white Pekin mallards (*Anas platyrhynchos*). *Kluwer academic publishers*. 2015;179(3-4):321-5.

79. Mendes JF, Albano APN, Coimbra MAA, Ferreira GFd, Gonçalves CL, Nascente PdS, et al. Fungi Isolated from the Excreta of Wild Birds in Screening Centers in Pelotas, Rs, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2014;56(6):525-8.

## 1. Anexos:

**Tabla 1.** Características generales de los estudios incluidos

Origen de las Muestras							
Año (Publicación)	País	Año de Recolección	N	Familia	Especie	Tipo de aves	Referencia
2002	USA	2002	1	Phasianidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales domésticos	(42)
2001	USA	2001	1	Falconidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(41)
1962	USA	1962	33 16 3 1	Rallidae, Turdidae, Parulidae, Passerellidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(71)
1978	USA	1978	12	Anatidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(73)
1968	USA	1968	19	Anatidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales salvajes	(60)
1974	USA	1974	8	Corvidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales salvajes	(74)
2007	UAE	2005-2006	20	Falconidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(75)
2014	USA	1975-2013	50	Accipitridae		Animales salvajes	(76)
1973	USA	1970	306	Phasianidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales domésticos	(77)
1978	India	1978	1	Anatidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(39)
2004	Brasil	2003	1	Rheidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(33)
2004	Japón	2003	1	Struthionidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(40)
2017	Australia	2013-2017	5 1 1 1 1 1 3	Phasianidae, Spheniscidae, Strigidae, Cacatuidae, Icteridae, Psittacidae, Sturnidae	<i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i>	Animales domésticos	(43)
2014	Brasil		6	Anatidae	<i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i>	Animales domésticos	(78)
2014	Brasil	2010-2011		Thraupidae, Turdidae, Mimidae, Icteridae, Fringillidae, Tyrannidae, Psittacidae, Ramphastidae, Columbidae		Animales domésticos	(79)
2015	Argentina		1	Fringillidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(26)
2015	Brasil	2004-2009	66	Spheniscidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(6)
	Brasil		3	Thraupidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales cautiverio	(27)
2015	UK		8	Anatidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales domésticos	(17)
2015	Colombia	2015	2400	Phasianidae	<i>A. fumigatus</i>	Animales domésticos	(22)

**Tabla 2.** Desenlaces en los Meta-análisis por especie (*Aspergillus fumigatus*)

Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)			Heterogeneity			Tau-squared			
Specie	Number studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Aspergillus fumigatus	11	0,330	0,319	0,340	-29,110	0,000	194,703	10	0,000	94,864	1,192	1,302	1,696	1,092

**Tabla 3.** Desenlaces en los Meta-análisis por familia de aves.

Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)			Heterogeneity			Tau-squared			
Family	Number studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Anatidae	4	0,169	0,118	0,236	-7,421	0,000	56,229	3	0,000	94,665	3,889	3,754	14,093	1,972
Phasianidae	4	0,335	0,324	0,346	-27,516	0,000	53,436	3	0,000	94,386	16,911	17,584	309,206	4,112

**Tabla 4.** Desenlaces en los Meta-análisis por región.

Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)			Heterogeneity			Tau-squared			
Region	Number studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
North America	9	0,042	0,034	0,053	-26,841	0,000	431,757	8	0,000	98,147	8,072	6,322	39,969	2,841
Latin América	4	0,328	0,318	0,339	-29,158	0,000	24,803	3	0,000	87,905	0,197	0,275	0,076	0,443

**Tabla 5.** Desenlaces en los Meta-análisis por año de publicación.

Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)		Heterogeneity			Tau-squared				
Year	Number studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Before 2000	<b>7</b>	<b>0,396</b>	<b>0,307</b>	<b>0,493</b>	<b>-2,103</b>	<b>0,035</b>	<b>161,621</b>	<b>6</b>	<b>0,000</b>	<b>96,288</b>	<b>9,221</b>	<b>8,205</b>	<b>67,325</b>	<b>3,037</b>
After 2000	<b>7</b>	<b>0,305</b>	<b>0,295</b>	<b>0,315</b>	<b>-34,037</b>	<b>0,000</b>	<b>707,059</b>	<b>6</b>	<b>0,000</b>	<b>99,151</b>	<b>3,416</b>	<b>3,459</b>	<b>11,963</b>	<b>1,848</b>

**Tabla 6.** Desenlaces en los Meta-análisis por tipo de ave.

Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)		Heterogeneity			Tau-squared				
Type birds	Number studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	Df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Captive stats	<b>5</b>	<b>0,209</b>	<b>0,173</b>	<b>0,250</b>	<b>-11,194</b>	<b>0,000</b>	<b>98,702</b>	<b>4</b>	<b>0,000</b>	<b>95,947</b>	<b>3,229</b>	<b>3,496</b>	<b>12,221</b>	<b>1,797</b>
Wild stats	<b>3</b>	<b>0,019</b>	<b>0,015</b>	<b>0,025</b>	<b>-29,096</b>	<b>0,000</b>	<b>143,775</b>	<b>2</b>	<b>0,000</b>	<b>98,609</b>	<b>4,930</b>	<b>5,549</b>	<b>30,790</b>	<b>2,220</b>
poultry	<b>6</b>	<b>0,334</b>	<b>0,323</b>	<b>0,345</b>	<b>-27,615</b>	<b>0,000</b>	<b>54,663</b>	<b>5</b>	<b>0,000</b>	<b>90,853</b>	<b>4,076</b>	<b>4,158</b>	<b>17,293</b>	<b>2,019</b>

**Tabla 7. Desenlaces en los Meta-análisis por cada variable a estudiar (modelos de efectos fijos)**

Tipo de análisis	Estudios	N	Efecto combinado, % (IC95%)*		Q†	I <sup>2</sup> , %‡	τ <sup>2§</sup>	P
Todos los Estudios	14	12.603	30.6	(29.6 – 31.6)	872.6	98.4	3.41	<0.001
Género <i>A. fumigatus</i>	11	7.664	33.0	(31.9 – 34.0)	194.6	94.8	1.19	<0.001
<b>Comparación familias</b>								
Familia <i>Phasianidae</i>	4	7.506	33.5	(32.4 – 34.6)	53.4	94.3	16.91	<0.001
Familia <i>Anatidae</i>	4	298	16.9	(11.8 – 23.6)	56.2	94.6	3.88	<0.001
<b>Comparación Regiones</b>								
Latinoamérica	4	7.553	32.8	(31.8 – 33.9)	24.8	87.9	0.19	<0.001
Norte América	9	5.040	4.2	(3.4 – 5.3)	431.7	98.1	8.07	<0.001
<b>Comparación Períodos</b>								
Año de Publicación <2000	7	633	39.6	(30.7 – 49.3)	161.2	96.2	9.22	0.035
Año de Publicación >2000	7	11.970	30.5	(29.5 – 31.5)	707.0	99.1	3.41	<0.001
<b>Comparación tipo de aves</b>								
Aves de corral	6	7.532	33.4	(33.4 – 34.5)	54.6	90.8	4.07	<0.001
Aves cautivas	5	637	20.9	(17.3 – 25.0)	98.7	95.9	3.22	<0.001
Aves salvajes	3	4.434	1.9	(1.5 – 2.5)	143.7	98.6	4.93	<0.001

\* IC95% = Intervalo de confianza de 95%;

† Estadístico Q de Cochran para heterogeneidad.

‡ Índice I<sup>2</sup> para el grado de heterogeneidad.

§ Prueba de Tau cuadrado de heterogeneidad.

Figura 1. Estrategia de búsqueda para la identificación de los artículos (Flujo grama)

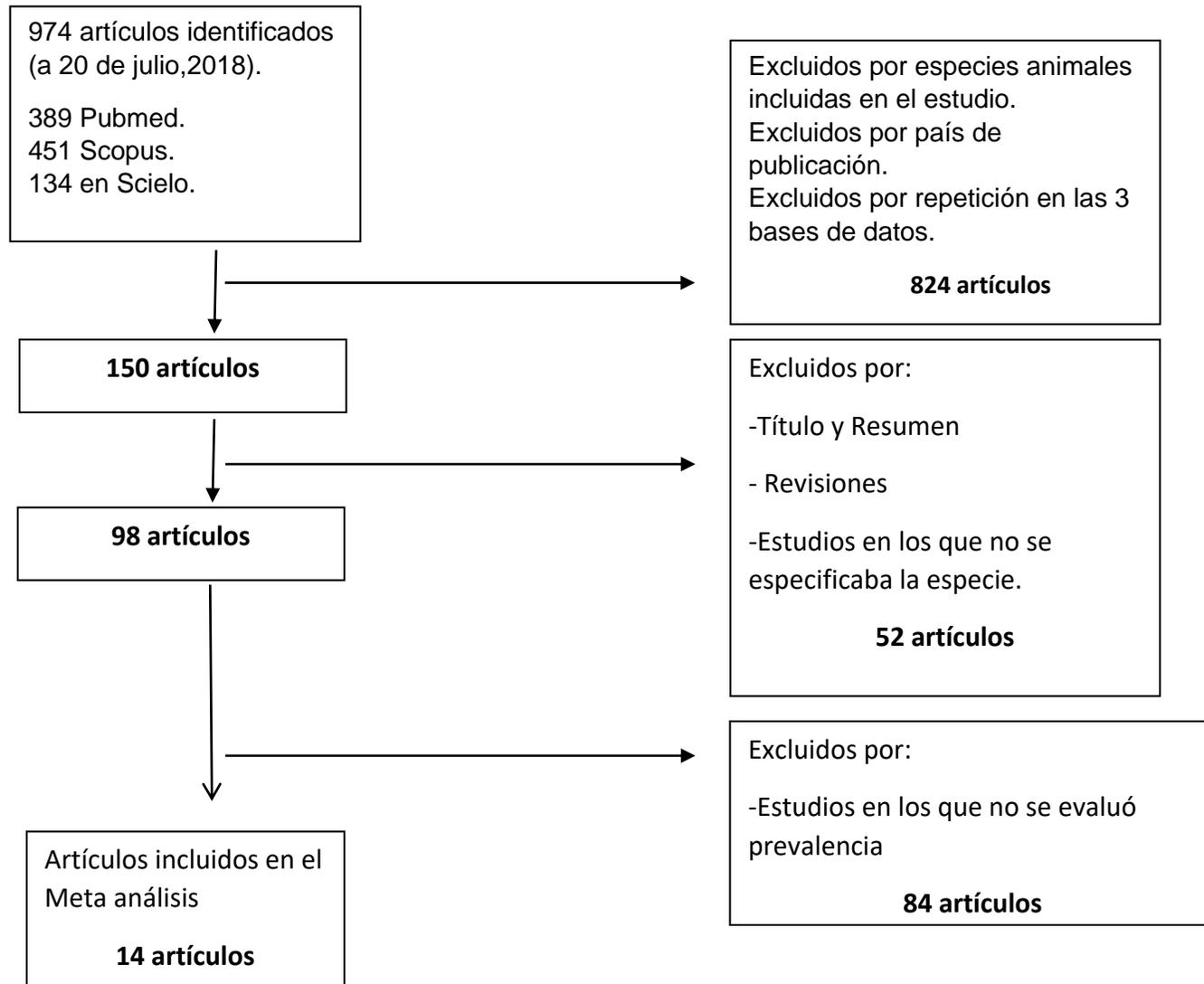


Figura 2. Funnel-plot del error estándar por la tasa de evento (Logit) para evaluar sesgo de publicación.

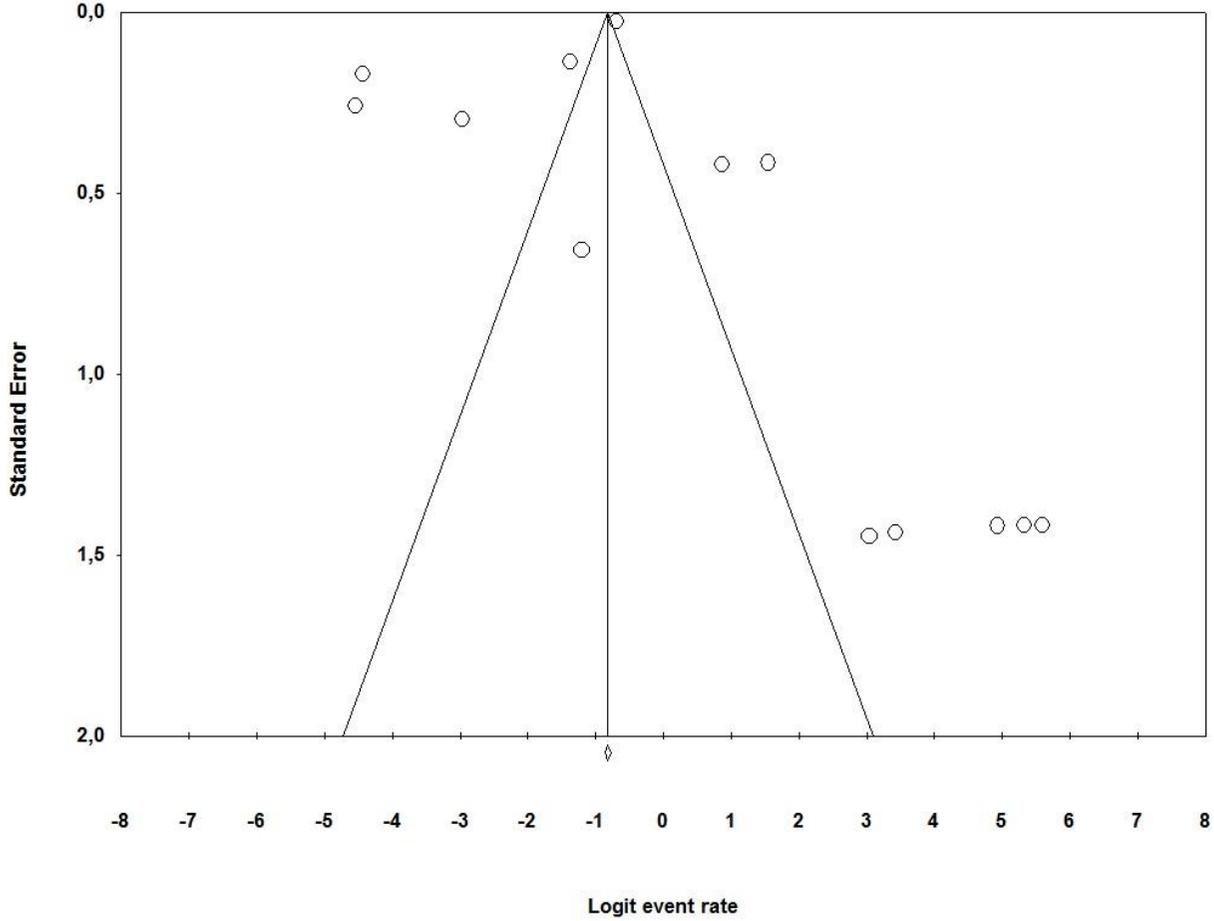


Figura 3. Prueba de Egger, que nos confirma que no hay sesgo.

### **Egger's regression intercept**

Intercept	-1,34689
Standard error	2,53768
95% lower limit (2-tailed)	-6,87602
95% upper limit (2-tailed)	4,18225
t-value	0,53076
df	12,00000
P-value (1-tailed)	0,30264
P-value (2-tailed)	0,60527

Figura 4. Prevalencia de *Aspergillus spp*, estimados con sus intervalos de confianza de 95% para cada estudio seleccionado; A) *Aspergillus fumigatus*, B) Familia *Anatidae*, C) Familia *Phasianidae*, D) Norte América, E) Latinoamérica, F) Estudios de antes del año 2000, G) estudios después del año 2000, H) Aves en cautiverio, I) Aves domesticas o de corral, J) Aves salvajes.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Tejeiro, L.	0,333	0,323	0,344	-27,726	0,000				+	
	Russell, R.	0,012	0,008	0,016	-26,069	0,000					
	Russell, R.	0,011	0,006	0,017	-17,509	0,000					
	Silva Filho	0,202	0,162	0,249	-9,979	0,000				+	
	ADRIAN,	0,049	0,028	0,084	-10,020	0,000			+		
	GHORI, H.	0,996	0,944	1,000	3,949	0,000					+
	GHORI, H.	0,995	0,928	1,000	3,762	0,000					+
	GHORI, H.	0,993	0,896	1,000	3,477	0,001					+
	Rosen, M.	0,825	0,676	0,914	3,726	0,000					+
	McDougle,	0,704	0,510	0,844	2,052	0,040					+
	Rosen, M.	0,969	0,650	0,998	2,390	0,017					+
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067				+	
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067				+	
	Di Somma,	0,955	0,552	0,997	2,103	0,035					+
Fixed		0,306	0,296	0,316	-34,044	0,000				+	

A.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Tejeiro, L.	0,333	0,323	0,344	-27,726	0,000				+	
	Silva Filho	0,202	0,162	0,249	-9,979	0,000				+	
	ADRIAN,	0,049	0,028	0,084	-10,020	0,000				+	
	GHORI, H.	0,996	0,944	1,000	3,949	0,000					+
	GHORI, H.	0,995	0,928	1,000	3,762	0,000					+
	GHORI, H.	0,993	0,896	1,000	3,477	0,001					+
	Rosen, M.	0,825	0,676	0,914	3,726	0,000					+
	McDougle,	0,704	0,510	0,844	2,052	0,040					+
	Rosen, M.	0,969	0,650	0,998	2,390	0,017					+
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067					+
	Di Somma,	0,955	0,552	0,997	2,103	0,035					+
Fixed		0,330	0,319	0,340	-29,110	0,000					+

B.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	ADRIAN,	0,049	0,028	0,084	-10,020	0,000				+	
	McDougle,	0,704	0,510	0,844	2,052	0,040					+
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067					+
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067					+
Fixed		0,169	0,118	0,236	-7,421	0,000					+

C.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Tejeiro, L.	0,333	0,323	0,344	-27,726	0,000				+	
	GHORI, H.	0,996	0,944	1,000	3,949	0,000					+
	GHORI, H.	0,995	0,928	1,000	3,762	0,000					+
	GHORI, H.	0,993	0,896	1,000	3,477	0,001					+
Fixed		0,335	0,324	0,346	-27,516	0,000				+	

D.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Russell, R.	0,012	0,008	0,016	-26,069	0,000					
	Russell, R.	0,011	0,006	0,017	-17,509	0,000					
	ADRIAN,	0,049	0,028	0,084	-10,020	0,000				+	
	GHORI, H.	0,996	0,944	1,000	3,949	0,000					+
	GHORI, H.	0,995	0,928	1,000	3,762	0,000					+
	GHORI, H.	0,993	0,896	1,000	3,477	0,001					+
	Rosen, M.	0,825	0,676	0,914	3,726	0,000					+
	McDougle,	0,704	0,510	0,844	2,052	0,040					+
	Rosen, M.	0,969	0,650	0,998	2,390	0,017					+
Fixed		0,042	0,034	0,053	-26,841	0,000				+	

E.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Tejeiro, L.	0,333	0,323	0,344	-27,726	0,000				+	
	Silva Filho	0,202	0,162	0,249	-9,979	0,000				+	
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067				+	
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067				+	
Fixed		0,328	0,318	0,339	-29,158	0,000				+	

F.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	ADRIAN,	0,049	0,028	0,084	-10,020	0,000				+	
	GHORI, H.	0,996	0,944	1,000	3,949	0,000					+
	GHORI, H.	0,995	0,928	1,000	3,762	0,000					+
	GHORI, H.	0,993	0,896	1,000	3,477	0,001					+
	Rosen, M.	0,825	0,676	0,914	3,726	0,000					+
	McDougle,	0,704	0,510	0,844	2,052	0,040					+
	Rosen, M.	0,969	0,650	0,998	2,390	0,017					+
Fixed		0,396	0,307	0,493	-2,103	0,035				+	

G.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Tejeiro, L.	0,333	0,323	0,344	-27,726	0,000				+	
	Russell, R.	0,012	0,008	0,016	-26,069	0,000					
	Russell, R.	0,011	0,006	0,017	-17,509	0,000					
	Silva Filho	0,202	0,162	0,249	-9,979	0,000				+	
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067				+	
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067				+	
	Di Somma,	0,955	0,552	0,997	2,103	0,035					+
Fixed		0,305	0,295	0,315	-34,037	0,000				+	

H.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Silva Filho	0,202	0,162	0,249	-9,979	0,000				+	
	ADRIAN,	0,049	0,028	0,084	-10,020	0,000				+	
	Rosen, M.	0,825	0,676	0,914	3,726	0,000					+
	Rosen, M.	0,969	0,650	0,998	2,390	0,017					+
	Di Somma,	0,955	0,552	0,997	2,103	0,035					+
Fixed		0,209	0,173	0,250	-11,194	0,000				+	

I.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Tejeiro, L.	0,333	0,323	0,344	-27,726	0,000				+	
	GHORI, H.	0,996	0,944	1,000	3,949	0,000					+
	GHORI, H.	0,995	0,928	1,000	3,762	0,000					+
	GHORI, H.	0,993	0,896	1,000	3,477	0,001					+
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067				+	
	Copetti MV,	0,231	0,076	0,522	-1,829	0,067				+	
Fixed		0,334	0,323	0,345	-27,615	0,000				+	

J.

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00
	Russell, R.	0,012	0,008	0,016	-26,069	0,000					
	Russell, R.	0,011	0,006	0,017	-17,509	0,000					
	McDougle,	0,704	0,510	0,844	2,052	0,040				+	
Fixed		0,019	0,015	0,025	-29,096	0,000				+	