



UTILIDAD CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO GALACTOMANANO EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS ENTRE 2012-2017

Br. Guerrero Perera, Pablo Nicolás
Br. González Quijano, María Belén
Br. Ledesma Vignone, Catherine Valentina
Br. Lima Repetto, María Giuliana
Br. Lombardo Cosentino, Romina
Br. Sosa Lecumberry, Emanuel

Grupo N° 16

Tutores:

Prof. Adj. Bálsamo, Andrés
Dra. Asist. Rodríguez, Yerizada

Departamento de Laboratorio de Patología Clínica
Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela
Facultad de Medicina
Universidad de la República

Utilidad clínica de la determinación del antígeno de galactomanano en el Hospital de Clínicas. 2012-2017

Ciclo de Metodología Científica II

Año 2018

INDICE

Resumen.....2

Planteamiento del problema, justificación y uso de resultados3

Fundamento teórico3

Objetivo de la investigación9

Resultados13

Discusión.....17

Conclusion.....19

Bibliografía.....20

Agradecimientos22

Anexos23

RESUMEN

La aspergilosis es una enfermedad cosmopolita, de la cual se han reportado casos en todo el mundo es causada por especies de *Aspergillus*, hongos filamentosos hialinos, ubicuos que pueden ser aislados en el aire, tierra, plantas, materia orgánica en descomposición y en alimentos.

La Aspergilosis Invasora (AI) es una enfermedad grave con mortalidad entre 40 y 90% dependiendo del órgano afectado, el status de inmunidad del paciente y la terapia utilizada.

Se realizó un estudio descriptivo con el objetivo de determinar la utilidad clínica de la detección del antígeno de galactomanano (GMN) en una serie de 55 pacientes con sospecha de AI. El sistema informático del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica y las historias clínicas fueron las fuentes de datos utilizadas por el equipo de investigadores.

La inclusión al estudio estaba condicionada por la presencia de dos o más determinaciones en suero del antígeno de GMN consecutivas entre el 1 de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2017.

La edad promedio de los pacientes fue de 46.3 años (desviación estándar $\pm$ 15.3). El 67% (n=37) de los pacientes tenían como enfermedad de base una neoplasia.

Dentro de los síntomas y signos se observa que el 50,9 % presentó tos, el 43,6% disnea, 21,8% nueva infiltración, 20% derrame pleural y 10,9% dolor torácico.

De los hallazgos tomográficos en vía aérea inferior se destaca la presencia de cavitación sin área de consolidación en un 10,9% y el signo del halo en un 3,6% de los casos.

La determinación de GMN es una técnica relevante para el diagnóstico temprano de AI en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en los hemato oncológicos. Para aumentar su valor predictivo positivo, se recomienda realizar dos determinaciones semanales, teniendo en cuenta que la confirmación del diagnóstico es mediante métodos microbiológicos que incluyen la visualización del hongo y el cultivo de una muestra estéril.

Palabras claves: Aspergilosis, galactomanano, inmunodeprimidos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS

La enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes neutropénicos en particular hemato oncológicos.¹

A nivel nacional, estudios demuestran que en estos pacientes, la AI representa el 60% de las micosis invasivas.²

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, tardías y variables, por lo que son de poca utilidad a la hora del diagnóstico. Ante la dificultad que presenta el mismo en etapas tempranas de la enfermedad, se ha desarrollado la determinación de antígeno galactomanano. Esta herramienta, objeto de esta investigación, tiene indicaciones específicas que hacen adecuada su aplicación en ciertos casos, donde adquiere alto valor predictivo.

Al día de hoy no existen publicaciones a nivel nacional que demuestren la utilidad y rendimiento de esta determinación, por lo que consideramos de interés llevar a cabo este trabajo.

FUNDAMENTO TEÓRICO

Los hongos, integrantes del reino Fungi, son seres vivos, eucariotas, presentan un citoplasma rodeado por membrana, la cual en su constitución posee esteroides y está recubierta por polímeros de glucosa y proteínas. La composición de la pared varía según la especie y el estado evolutivo en el que se encuentre. En líneas generales, el metabolismo de los hongos es químico heterótrofo, y la gran mayoría crecen fácilmente en cualquier medio. El hábitat natural de los hongos se encuentra en su mayoría en el medio ambiente, en donde desempeñan un papel importante en la descomposición del material orgánico. La constitución antigénica de los hongos resulta ser más compleja que la de las bacterias, y es por este motivo que es difícil encontrar buenas pruebas diagnósticas de detección de antígenos o anticuerpos.³

Las enfermedades por hongos pueden ser clasificadas como superficiales cutáneas, subcutáneas o profundas (o sistémicas). Se define enfermedad fúngica invasora como aquella que afecta órganos internos, sangre, y otros líquidos estériles (como LCR). Este tipo de infecciones afectan principalmente pacientes inmunocomprometidos, como lo son pacientes con neoplasias hematológicas, sometidos a trasplantes de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, o tratamiento inmunosupresor. El estado inmunológico de estos pacientes junto a la dificultad diagnóstica que presentan estas enfermedades condicionan la alta tasa de mortalidad

Aspergilosis:

Es una enfermedad producida por hongos Ascomycetes de la familia Trichocomaceae. Las especies oportunistas más importantes son *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* entre otros. Como antecedentes históricos, el término aspergillus aparece en el siglo XVIII cuando Pier Antonio Micheli, biólogo italiano usó el nombre "Aspergillum" por parecerse el hongo al instrumento usado para dispersar agua bendita.⁴ Los primeros casos fueron descritos en animales especialmente aves, mientras que en humanos el primer caso fue registrado por Virchow en 1856. A fines de siglo XIX, Renoult publicó seis casos de trabajadores en palomares, quienes presentaban enfermedad debilitante.

Epidemiológicamente es una enfermedad cosmopolita, de la cual se han reportado casos en todo el mundo. Las especies oportunistas de *Aspergillus* son ubicuas, generalmente pueden ser aislados en el aire, tierra, plantas, materia orgánica en descomposición y en alimentos, especialmente aquellos que contienen carbohidratos y fibras, mientras que otras, se encuentran formando parte de la flora normal del cuerpo. Si nos referimos a la ocupación laboral, es un factor de riesgo para la adquisición de la enfermedad aquellas actividades en las que hay contacto con granos (maíz, trigo, alimento de aves, etc.) ya que están sujetas a la inhalación de esporas o conidios.

Muchos brotes intrahospitalarios se asocian a refacciones y obras sanitarias realizadas durante la estadía del paciente.

Debido a lo anteriormente mencionado es que la principal vía de entrada al organismo es la respiratoria, aunque no es la única ya que existen otras vías de acceso como son las lesiones cutáneas o simplemente por contacto (onicomicosis y otomicosis).

La Aspergilosis puede condicionar situaciones de gravedad muy variables, desde la simple colonización hasta la infección invasora fulminante. “La aspergilosis causa afectaciones en los pacientes que se pueden definir como invasivas, saprofitas o alérgicas. Las enfermedades invasivas causadas por las especies de *Aspergillus* incluyen infecciones del tracto respiratorio bajo, senos paranasales y la piel como puerta de entrada. El sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y otros tejidos pueden ser infectados como resultado de diseminación hematógena u extensión directa de los focos de infección contiguos. El compromiso xerofítico incluye la otomicosis por *Aspergillus* y el aspergiloma pulmonar. Las afecciones alérgicas abarcan la sinusitis alérgica por *Aspergillus* y la aspergilosis broncopulmonar alérgica”.⁵ La AI aguda es una enfermedad oportunista que suele afectar a pacientes inmunodeprimidos. Las enfermedades de base más frecuentes son las hematológicas (leucemia, linfoma, trasplante de progenitores) que corresponden a casi el 60% de los casos en algunas series. Se describe también en otros pacientes inmunodeprimidos (trasplantes de órgano sólido, infección por el HIV, altas dosis de glucocorticoides, tumores sólidos, etc.) y en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, cirrosis avanzadas, pacientes críticos con desnutrición o esteroides, grandes quemados, etc.

Aquellas condiciones que comprometen la respuesta inmune a nivel pulmonar y sistémico ante la inhalación de esporas son consideradas como factores de riesgo. La invasión es favorecida tras la inhalación de grandes cantidades de conidias (p. ej. construcciones o demoliciones), o cuando las características del paciente no permiten un aclarado adecuado de las mismas. Los factores de riesgo clásicos incluyen: neutropenia profunda (neutrófilos $<100/\text{mm}^3$) y mantenida (>14 días), o si existe un déficit importante de la inmunidad celular a consecuencia de la quimioterapia, radioterapia, infección por citomegalovirus (CMV), enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), entre otros.

También se consideran como factores predisponentes la desnutrición, la tuberculosis, el absceso hepático amebiano, el alcoholismo, los carcinomas pulmonares, la comorbilidad, el grado de contaminación del aire ambiental y cierta predisposición genética.

Las formas clínicas en las que se presenta la Aspergilosis están ligadas principalmente a la edad del paciente, estado de compromiso de su sistema inmune, patologías asociadas, no existiendo diferencias entre sexos. Mientras que la otomicosis y la hipersensibilidad se presentan mayoritariamente en pacientes adolescentes y adultos jóvenes, las formas pulmonares son las más frecuentes en adultos.

La AI pulmonar se caracteriza por invasión y destrucción parenquimatosa con múltiples focos de consolidación, que usualmente se complica por la formación de abscesos y cavitaciones. Tienen un curso lento en inmunocompetentes y un curso rápidamente progresivo en aquellos pacientes inmunocomprometidos. El diagnóstico es complejo ya que las manifestaciones clínicas son poco específicas y no existen hallazgos radiológicos patognomónicos.

Dada esta dificultad, para el diagnóstico de la EFI en su conjunto y de la AI en particular es que se consideran los criterios explicitados en el consenso, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG)⁵ que adaptado a la AI incluye:

Factores del huésped: Presencia de neutropenia, receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos, uso de corticoesteroides por más de tres semanas, inmunodeficiencia primaria, fiebre persistente refractaria a antibióticos de amplio espectro, temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C. .

Criterios clínicos: Enfermedad respiratoria baja (al menos uno):

Criterios mayores (Tomografía axial computarizada): nódulos con o sin halo, signo del aire creciente o cavidad; cavitación sin áreas de consolidación.

Criterios menores: Tos, dolor torácico, hemoptisis, disnea, roce pleural, nueva infiltración, derrame pleural.

Infección rinosinusal:

Criterios mayores: Evidencia radiológica de invasión (erosión, extensión por contigüidad, destrucción de la base del cráneo).

Criterios menores: rinorrea, congestión, ulceración de la mucosa nasal, epistaxis, tumoración periorbitaria, dolor maxilar, lesiones necróticas o perforación del paladar duro

Infección del Sistema nervioso central:

Criterios mayores: Evidencia radiológica (Mastoiditis u otros focos parameningeos, empiema extradural, lesión sólida en parénquima cerebral o médula espinal).

Criterios menores: síntomas y signos neurológicos focales (crisis focales, hemiparesia y paresia en nervios craneales); irritación meníngea; anormalidades de la bioquímica del líquido cefalorraquídeo.

Infección Fúngica diseminada:

Lesiones cutáneas nodulares o papulares sin otra causa

Hallazgos intraoculares sugestivos de coriorretinitis o endoftalmitis hematógena

Criterios microbiológicos: Directos: tinciones o cultivos positivos; Indirectos: galactomanano o (1→3)-β-D-glucano.

Infección probada: Presencia histo/citopatológica de hifas tabicadas procedentes de aspiración con aguja o biopsia con evidencia de daño tisular asociado.

Cultivo positivo de *Aspergillus spp.* Procedente de una muestra de una localización habitualmente estéril.

Infección probable: Factores del huésped más criterios clínicos y criterios microbiológicos.

Infección posible: Factores del huésped más criterios clínicos sin criterios microbiológicos

Tal como establece el EORTC/MSG, un pilar importante es el diagnóstico microbiológico de las EFI, basado en el aislamiento e identificación de los hongos responsables, así como el estudio de su sensibilidad a los antifúngicos. Para ello, se necesita una correcta recolección de muestras; las cuales deben ser representativas del foco de infección, bien identificadas, y ser tomadas en condiciones asépticas. El examen directo si bien permite la visualización de filamentos septados no contribuye a la distinción morfológica de otros hongos. En cuanto al cultivo, permite el aislamiento del agente causal, presentando como desventaja la necesidad de un periodo de incubación mínimo de 4 a 6 semanas para poder ser considerado como negativo, lo cual conlleva a un retraso en el inicio del tratamiento específico. El hemocultivo no es una muestra rentable en caso de infección por hongos filamentosos.⁶

Teniendo presente estas dificultades diagnósticas se han desarrollado técnicas complementarias centradas en la detección de antígenos. En base a esto ha cobrado importancia la técnica de ELISA que detecta el antígeno GMN, componente de la pared celular de *Aspergillus*, liberado durante la invasión a los tejidos, posiblemente detectado en muestras biológicas como suero, líquido cefalorraquídeo, lavado broncoalveolar, líquido pericárdico, pleural y biopsias.⁶

Para la determinación de antígeno GMN de *Aspergillus* en suero o líquido de lavado broncoalveolar (LBA) se utiliza el test PLATELIATM ASPERGILLUS, este es un ensayo inmunoenzimático tipo sándwich en microplaca, que utiliza anticuerpos monoclonales de rata EBA-2 dirigidos contra el GMN de *Aspergillus*.⁶ Las muestras de suero o de líquido LBA, se tratan con calor en presencia de ETA para desintegrar los complejos inmunes y precipitar proteínas que posiblemente podrían interferir con la prueba. Las muestras tratadas y los conjugados se añaden a los pocillos recubiertos con anticuerpos monoclonales y se incuban. En presencia del antígeno GMN se forma un complejo anticuerpo monoclonal-galactomanano-anticuerpo monoclonal/peroxidasa. Las tiras se lavan para eliminar el material que no se haya unido. A continuación, se añade la cromógena solución TMB que reaccionará con los complejos unidos al pocillo para formar una

reacción de color azul. La reacción de la enzima se interrumpe mediante la adición de ácido, que cambia el color azul a amarillo. Con un espectrofotómetro calibrado a longitudes de onda de 450 y 620/630nm se determina la absorbancia de las muestras y los controles. La presencia o ausencia del antígeno GMN en la muestra de prueba se determina calculando un índice para cada muestra del paciente. El mismo se calcula dividiendo el valor OD de la muestra por la densidad óptica promedio de los pocillos que contienen suero de control de corte.⁷

Los sueros con un índice menor a 0.5 se consideran negativos respecto del antígeno GMN. Una prueba negativa puede indicar que el resultado del paciente está por debajo del límite de detección del ensayo.

Los sueros con un índice mayor o igual a 0.50 se consideran positivos.

La mayor utilidad de la técnica se ha visto en pacientes hemato oncológicos con un elevado riesgo de sufrir AI, en pacientes con prolongada neutropenia después de la quimioterapia o de un trasplante; en estos casos la sensibilidad del ELISA alcanza un 85% y una especificidad del 95%. Para aumentar esta última y el valor predictivo positivo se recomienda la realización seriada de la prueba, lo que llevaría a una valoración diagnóstica más adecuada.⁸

Según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁹ si bien como tratamiento de elección para AI siempre se optó por la Anfotericina, en la actualidad se han vuelto de gran importancia las equinocandinas. Hoy en día se cuenta con los siguientes antifúngicos:

- Dentro del grupo de los azoles, podemos destacar al Itraconazol en dosis de 400mg/día v/o; al Voriconazol en dosis carga de 6 mg/kg cada 12 hs el día 1, seguido de 4 mg/kg cada 12 hs; Posaconazol 600 mg/día como profiláctico y 800 mg/día para terapia.

- Dentro del grupo de las equinocandinas, vale resaltar que solo se encuentran disponibles en formulación intravenosa. La más destacada es la Caspofungina, muchas veces utilizada en casos de AI refractaria, o en pacientes intolerantes a la terapia con Voriconazol. Suele administrarse en dosis carga de 70 mg en el día 1, seguido de 50 mg/día i/v, ajustando en caso de falla hepática.

- Otro grupo importante es el de los polienos, destacando aquí como se dijo anteriormente el rol fundamental de la Anfotericina, como vedette de este grupo de fármacos. Se administra en dosis carga de 6 mg/kg cada 12 hs i/v o 400 mg cada 12 hs v/o, seguida de dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 hs i/v o 200 mg cada 12 hs v/o. La duración del tratamiento debe individualizarse aunque se recomienda la administración del mismo con un mínimo de 6 a 12 semanas.

Profilaxis: El objetivo de esta estrategia es evitar la infección en pacientes en riesgo. Se pueden administrar los siguientes fármacos: - Posaconazol: 200 mg tres veces al día vía oral. - Voriconazol: 200 mg cada doce horas por vía intravenosa o vía oral. - Anfotericina liposomal: 25 mg inhalados semanalmente (B-II)⁹

OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

Determinar la utilidad clínica de la detección antigénica de galactomanano (GM) en pacientes con sospecha de aspergilosis invasiva.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características clínicas, epidemiológicas y paraclínicas de los pacientes a los que se solicita el test de antígeno GMN
- Evaluar el aporte diagnóstico de la determinación de antígeno GMN en el paciente con sospecha de Aspergilosis invasiva
- Conocer los criterios utilizados por los servicios al momento de solicitar el test GMN en el Hospital de Clínicas.
- Pautar a nivel institucional criterios para la utilización de la técnica en la detección precoz de Aspergilosis invasiva.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio descriptivo para evaluar la utilidad de los resultados de la prueba diagnóstica utilizada en el abordaje de los pacientes con planteo clínico de AI. Se realizó revisión de historias clínicas teniendo como punto de partida el registro de las determinaciones en suero de antígeno GMN brindados por el área de Micología del Laboratorio de Patología clínica.

Población de estudio:

Se incluyeron un total de 55 pacientes adultos con dos o más determinaciones de antígeno galactomanano positivas en suero consecutivas en el periodo enero de 2012 hasta diciembre de 2017 en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Tamaño muestral.

No se calculó muestra, se incluyó todo el universo, siendo el mismo todos aquellos pacientes con dos o más determinaciones consecutivas de GM positivos en suero en el periodo antes mencionado.

Criterio de inclusión:

Paciente que presente dos o más determinaciones de antígeno galactomanano consecutivas, ingresado en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el periodo 2012-2017.

Prueba diagnóstica:

Definimos aspergilosis invasiva como aquella enfermedad fúngica invasora por tanto que afecta órganos internos, sangre, y otros líquidos estériles que es producida por microorganismos saprofitas del género

Aspergillus.¹⁰

Se evaluaron los criterios diagnósticos según Consenso de enfermedad fúngica invasora EORTC/MSG adaptado para AI.

Se utilizó el test PLATELIA™ *ASPERGILLUS* para la detección del antígeno GMN de *Aspergillus* en suero.

Criterios de exclusión:

- ☐ Todo paciente menor de 18 años
- ☐ Todo paciente con menos de dos determinaciones de GM en suero.
- ☐ Todo paciente con determinaciones de GMN en otras muestras biológicas (LBA, LCR)

Variables seleccionadas

Factores del huésped:

- ☐ Neutropenia < 500 neutrófilos/mm³ > 10 días.
- ☐ Fiebre persistente (> 96 h) refractaria a antibióticos de amplio espectro
- ☐ Temperatura > 38 °C o < 36 °C, junto con alguno:
 - Neutropenia (> 10 días) en los 60 días anteriores
 - Uso de inmunosupresores en los 30 últimos días.
 - Infección fúngica invasora (probada/probable) durante un episodio neutropénico previo.
 - Coexistencia de SIDA sintomático
- ☐ Signos y síntomas de enfermedad injerto contra huésped severa (grado ≥ 2) o enfermedad extensa crónica.
- ☐ Uso prolongado (≥ 3 semanas) de corticoesteroides en los 60 días previos.

Criterios Microbiológicos:

- ☐ Cultivo positivo para *Aspergillus* spp. a partir de esputo o lavado broncoalveolar.
- ☐ Cultivo + o citología o microscopía directa positiva para *Aspergillus* spp. de aspirado sinusal, esputo o lavado broncoalveolar
- ☐ Antígeno de *Aspergillus* spp. positivo en muestras de lavado broncoalveolar, líquido cefalorraquídeo o dos o más muestras de sangre
- ☐ Citología o microscopía directa positiva para *Aspergillus* spp. en muestras habitualmente estériles.

Criterios Clínicos:

- ☐ Cualquiera de los siguientes hallazgos de la tomografía axial computarizada:
 - signo del halo
 - signo del aire creciente (o signo de la media luna)
 - cavitación sin área de consolidación.
- ☐ Tos
- ☐ Dolor torácico

- ☐ Disnea
- ☐ Hemoptisis
- ☐ Roce pleural
- ☐ Nueva infiltración
- ☐ Derrame pleural
- ☐ Evidencia radiológica de invasión (erosión, extensión por contigüidad, destrucción de la base del cráneo)
- ☐ Síntomas de infección rinosinusal- rinorrea, congestión, ulceración de la mucosa nasal o epistaxis, tumefacción periorbitaria, dolor maxilar, lesiones necróticas o perforación del paladar duro
- ☐ Evidencia radiológica (mastoiditis u otros focos parameningeos, empiema extradural, lesión sólida en parénquima cerebral o médula espinal).
- ☐ Síntomas y signos neurológicos focales, irritación meníngea; anormalidades en la bioquímica del líquido cefalorraquídeo
- ☐ Lesiones cutáneas papulares o nodulares sin otra causa
- ☐ Hallazgos intraoculares sugestivos de coriorretinitis o endoftalmitis hematógena

Los pacientes se clasificaron según criterios del consenso EORTC/MSG en confirmado, probable, y posible.

Confirmado: resultado positivo de cultivo tomado de una muestra de un sitio estéril o confirmación histopatológica de la infección.

Probable: se debe cumplir al menos 1 criterio dentro de los factores relacionados con el huésped, más un criterio microbiológico, más un criterio clínico mayor (o dos menores) compatibles con infección.

Posible: al menos un criterio de los factores de riesgo para AI, más un criterio microbiológico o un criterio clínico mayor (o 2 menores) compatibles con la infección.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas Excel y Epiinfo versión 7.2 en donde se calculó la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y las medidas de resumen para las variables cuantitativas.

Las diferencias observadas entre las variables cualitativas fueron testeadas por el test de χ^2 .

Recursos

- ☐ Financieros: Los participantes de esta investigación no recibieron remuneración económica alguna por el trabajo realizado.
- ☐ Materiales: se utilizaron un total de 70 planillas para la recolección de datos obtenidos de las

historias clínicas de los pacientes incluidos en la investigación. Se utilizaron 6 computadoras para búsquedas bibliográficas, ingreso, procesamiento y análisis de datos.

- Humanos: seis estudiantes de la carrera Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina de La Universidad de la República y dos tutores: Asist. Dra. Yerizada Rodríguez y el Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo

Consideraciones éticas

Los investigadores contemplaron los aspectos de la bioéticas a tener en cuenta en las investigaciones con seres humanos

- Beneficencia: el beneficio de este estudio se centra en brindar a pacientes neutropénicos, hemato oncológicos, entre otros, la posibilidad de un diagnóstico precoz ante la sospecha de Aspergilosis Invasiva, velando así por un tratamiento oportuno, que garantice un mejor pronóstico y una adecuada reinserción a la vida social, acortando así el tiempo de internación y los costos de la misma.
- Protección de riesgos y confidencialidad: no se realizó ninguna intervención, los resultados de la paraclínica realizada fueron con fines asistenciales. Toda la información necesaria para llevar adelante la investigación se mantuvo y se mantendrá en anonimato, protegiendo el derecho a la confidencialidad del paciente, habiendo siendo informado previamente a la institución (Hospital de Clínicas) donde se llevó a cabo el estudio.

Conflicto de intereses: Los integrantes de esta investigación no declaran conflictos de interés económico. Los beneficios son exclusivamente académicos, constando en la aprobación del curso Metodología Científica II, de la carrera Dr. en Medicina.

RESULTADOS

En el periodo de investigación se revisaron un total de 70 registros de pacientes con determinaciones de GMN en plasma realizados entre 1 de Enero del 2012 hasta el 31 de Diciembre del 2017, de los cuales 55 cumplieron con los criterios de inclusión, teniendo dos o más determinaciones en suero del antígeno GMN consecutivas.

El 50.9% (n=28) eran del sexo femenino mientras que el 49.1% (n=27) eran del sexo masculino. La edad promedio de los pacientes fue de 46.3 años (DE +/- 15.3).

En relación a la presencia de comorbilidades, se observa que el 67% (n=37) de los pacientes presentaban enfermedad neoplásica, el 14.54% (n=8) enfermedad renal crónica, el 12.7% (n=7) VIH, 1.8%.

En este estudio, de los 55 pacientes que cumplían los criterios de inclusión con dos o más determinaciones de antígeno GMN, 26 presentaron valores > 0.5 en la primera determinación y 16 en la segunda. Ante un

resultado negativo de GM se recomienda la repetición de la prueba si se sospecha la presencia de enfermedad, ya que no excluye el diagnóstico de AI.

Del total de pacientes que resultaron positivos para el antígeno GMN (n=16) en dos determinaciones, debemos destacar que solo uno presentaba neutropenia, siete padecían enfermedades hemato oncológicas, cuatro HIV, tres enfermedad renal crónica, uno EPOC y otro infección respiratoria baja. Del análisis se destaca que 23 pacientes fueron catalogados como sin criterio según el consenso EORTC/MSK, es decir que no presentaron los criterios suficientes para ser clasificados de AI, por lo que es cuestionable la solicitud del ag. de GMN.

En la tabla 1 se reflejan las variables del huésped consideradas como criterios para el diagnóstico de aspergilosis.

Características del huésped	FA	FR%
Uso inmunosupresores	24	43,6
Temperatura > 38 o < 36	19	34,5
Neutropenia <500	14	25,5
Neutropenia	14	25,5
Uso prolongado de corticoesteroides	11	20
Fiebre persistente > 96 hs	10	18,2
SIDA sintomático	6	10,9
Invasión fúngica invasora	2	3,6
Enfermedad injerto contra huésped severa	2	3,6

Tabla 1. Distribución de frecuencias de las características del huésped.

En relación a los criterios microbiológicos dispuestos por el consenso EORTC/MSK, podemos observar que del total de los pacientes un 23,6% (n= 13) presentó un cultivo para *Aspergillus* en esputo o LBA positivo, mientras que un 20% (n=20) resultó positivo en cultivo o citología.

Respecto a la determinación del antígeno GMN, un 47% (n=26) del total presentó una primera determinación mayor a 0,5 mientras que un 29% (n=16) presentaron al menos dos determinaciones por encima del valor de corte de 0,5

Sin embargo, en citología o microscopia directa no se encontraron resultados positivos en muestras estériles en ningún caso.

Criterios Microbiológicos	FA	FR%
Cultivo <i>Aspergillus</i> en esputo o LBA	13	23,6
Cultivo o citología para <i>Aspergillus</i> en esputo o LBA	11	20
Citología o microscopia directa positiva para <i>Aspergillus</i> spp. en muestra estéril	0	0

Tabla 2. Distribución de frecuencias de los criterios microbiológicos

	Criterios Clínicos de Infección Rinosinusal	FA	FR%
Menores	Rinorrea	4	7,3
	Dolor maxilar	2	3,6
	Epistaxis	2	3,6
	Criterios Clínicos de Infección SNC		
Mayores	Mastoiditis por radiología	5	9,1
	Lesión sólida en parénquima cerebral o médula espinal	1	1,8
	Criterios Clínicos de Infección Fúngica Diseminada		
	Coriorretinitis	1	1,8

De los criterios clínicos mayores de la vía aérea inferior se destaca la presencia de cavitación sin área de consolidación en un 10,9% (n=6) y el signo del halo en un 3,6% (n=2), ambos hallados por tomografía. De los menores, se destacan la presencia de tos en un 50,9 % (n=28) disnea en el 43,6% (n=24), nueva infiltración en el 21,8% (n=12), derrame pleural en el 20% (n=11) y dolor torácico en el 10,9% (n=6) tal como se observa en la tabla 3.

	Criterios Clínicos Vía respiratoria inferior	FA	FR%
Mayores	TAC cavitación sin área de consolidación	6	10,9
	TAC signo del halo	2	3,6
Menores	Tos	28	50,9
	Disnea	24	43,6
	Nueva infiltración	12	21,8
	Derrame pleural	11	20
	Dolor tórax	6	10,9
	Hemoptisis	4	7,3
	Roce pleural	1	1,8

Tabla 3. Distribución de frecuencias de los criterios clínicos mayores y menores considerados para la clasificación de los casos

Basados en el consenso EORTC/MSK considerando los criterios anteriormente expuestos se realizó la clasificación de los pacientes en probados, probables, posibles y sin criterios. En la tabla 5 se reflejan los resultados de la misma. De los 55 pacientes 40% (n=22) se clasificaron como probable, un 18% (n=10) posibles y un 42% (n=23) sin criterios.

No se observan casos que cumplan con los criterios de paciente con enfermedad probada.

	<u>FA</u>	<u>FR%</u>
Probable	22	40
Posible	10	18
Sin criterios	23	42
Probado	0	0

Tabla 4. Clasificación de los pacientes

según consenso EORTC/MSK

Se observaron diferencias entre el grupo de posible y probable en relación al grupo sin criterios, los pacientes posibles y probable presentaron mayor frecuencia en el uso de inmunosupresores, temperatura inferior a 36°C y superior a 38, neutropenia, neutropenia < 500, presencia de tos, disnea, fiebre persistente y nueva infiltración. Estas diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,05$, comparación de proporciones)

Variables del huésped		n	FR%	PROBABLE	POSIBLE	SIN CRITERIOS	Sig
Uso inmunosupresores		24	43,6	17,44	7,848	18,312	0.0001768
Temperatura > 38 o < 36		19	34,5	13,8	6,21	14,49	0.001464
Neutropenia <500		14	25,5	10,2	4,59	10,71	0.01056
Neutropenia		14	25,5	10,2	4,59	10,71	0.01056
Uso prolongado de corticoesteroides		11	20	8	3,6	8,4	0.05735
Fiebre persistente > 96hs		10	18,2	7,28	3,276	7,644	0.01242
SIDA sintomático		6	10,9	4,36	1,962	4,578	0.3288
Invasión fúngica invasora		2	3,6	1,44	0,648	1,512	0.5801
Enfermedad injerto contra huésped severa		2	3,6	1,44	0,648	1,512	0.5801
Criterios Microbiológicos							
Cultivo Aspergillus en esputo o LBA		13	23,6	9,44	4,248	9,912	0.04661
Cultivo o citología para Aspergillus en esputo o LBA		11	20	8	3,6	8,4	0.05735
Criterios Clínicos Vía respiratoria inferior							
mayores	TAC cavitación sin área de consolidación	6	10,9	4,36	1,962	4,578	0.3288
	TAC signo del halo	2	3,6	1,44	0,648	1,512	0.5801
menores	Tos	28	50,9	20,36	9,162	21,378	0.0001134
	Disnea	24	43,6	17,44	7,848	18,312	0.0001768
	Nueva infiltración	12	21,8	8,72	3,924	9,156	0.01188
	Derrame pleural	11	20	8	3,6	8,4	0.05735
	Dolor tórax	6	10,9	4,36	1,962	4,578	0.3288
	Hemoptisis	4	7,3	2,92	1,314	3,066	0.4296
	Roce pleural	1	1,8	0,72	0,324	0,756	
Criterios Clínicos de Infección Rinosinusal							
menores	Rinorrea	4	7,3	2,92	1,314	3,066	0.4296
	Dolor maxilar	2	3,6	1,44	0,648	1,512	0.5801
	Epistaxis	2	3,6	1,44	0,648	1,512	0.5801
Criterios Clínicos de Infección SNC				0	0	0	
mayores	Mastoiditis por radiología	5	9,1	3,64	1,638	3,822	0.08289
	Lesión sólida en parénquima cerebral o médula espinal	1	1,8	0,72	0,324	0,756	
Criterios Clínicos de Infección Fúngica Diseminada				0	0	0	
Coriorretinitis		1	1,8	0,72	0,324	0,756	

Tabla 5. Distribución de proporciones y sus diferencias según la clasificación del consenso EORTC/MSK

	PROBABLES Y POSIBLES	SIN CRITERIOS	TOTAL	valor-p
Det. GMN +	20	7	27	0.00347
Det. GMN -	18	10	28	
TOTAL	38	17	55	

Tabla 6. Rendimiento de la determinación de GMN.

Al realizar el análisis del rendimiento de la determinación de GMN en los diferentes grupos en que clasificamos a los pacientes observamos que, comparando probables y posibles en contraposición de aquellos considerados como sin criterio, el rol de la prueba antigénica en cuestión es estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

Si bien la clínica de la Aspergilosis invasiva es inespecífica, según el nivel de significancia alcanzado en esta investigación las principales manifestaciones asociadas a dicha infección fueron: tos, disnea, nueva infiltración y derrame pleural.

En relación a la tomografía computada destacar que dicha técnica puede revelar lesiones focales que son características, tales como cavitación de paredes finas, áreas de vidrio esmerilado, nódulos con contorno atenuado indicativo de hemorragia y edema perilesional (signo del halo).³ Sin embargo, en este estudio solo un 3,6% mostro este último en la TAC, siendo el porcentaje de pacientes con áreas de cavitación sin consolidación un tanto más elevado, alcanzando el 10.9%. Creemos que dichos resultados se puedan deber al número de la muestra que se utilizó para la investigación.

Si bien los hallazgos tomográficos no arrojaron datos significativos específicos para el diagnóstico de AI, debemos mencionar que un número importante de pacientes presentaron concomitantemente a la infección signos de consolidación pulmonar con broncograma aéreo, derrame pleural laminar, entre otros.

Por otra parte, el dolor torácico no alcanzó nivel de significancia, lo mismo sucedió con aquellos criterios referentes a la infección rinosinusal y del sistema nervioso central.

En este estudio se observa que ante un paciente inmunodeprimido que se presente con tos, disnea, derrame pleural y hallazgos tomográficos como signo del halo, cavitación con o sin consolidación debe de orientar al médico a sospechar Aspergilosis invasiva y solicitar en consecuencia determinaciones de GMN, lo que según el consenso EORTC/MSG permitirá catalogar a los enfermos como probables o posibles, pudiendo inferir que obtendrán un resultado positivo en la determinación antigénica en cuestión.

Dentro de Latinoamérica, si bien contamos con un bajo número de publicaciones referidas a este tema, la Universidad Javeriana en Colombia, realizó un estudio que determina el rendimiento del antígeno GMN

para el diagnóstico de AI en el periodo de 2010 y 2012. En dicho estudio, se tomó una muestra de 125 pacientes los cuales 52 cumplieron los criterios de inclusión. Dentro de los mismos, 13 fueron diagnosticados con AI según los criterios EORT. Sin embargo, únicamente 5 presentaron positiva la prueba PLATELIA™.¹¹

En Brasil, entre el 2010 y el 2011, se realizó una encuesta prospectiva realizada en receptores hemato oncológicos y en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) en 8 centros de salud. Se incluyeron 460 pacientes de los cuales 30 (6,5%) padecieron AI, siendo más prevalente en pacientes con LMA.¹²

Otro estudio, realizado en los Estados Unidos de América en el 2010, en 17 centros asistenciales dedicados a la terapia de trasplante, arrojó un total de 515 casos de EFI, de las cuales un 24, 8% fueron provocadas por Aspergillus.¹³

Del análisis realizado a partir de las historias clínicas pudimos inferir que la solicitud del antígeno de galactomanano actualmente se realiza de forma anárquica en la mayoría de los casos, sin seguir un criterio común. Debido a esto consideramos importante la instauración de un protocolo común aplicable frente a pacientes con sospecha de Aspergilosis.

Ante resultados mayores o iguales a 0.5, también se recomienda repetir la prueba, ya que aumenta el valor predictivo positivo.

Dentro de las limitaciones de esta investigación se describe: la falta de registros en las historias clínicas y la dificultad en acceder a las mismas por temas de reformas edilicias en el hospital universitario, entre otros de índole administrativo como la velocidad en la reposición de las nuevas historias en el departamento de archivo médicos, lo que retrasa la etapa de recolección de datos. Por último destacar como otra limitante la incapacidad que surgió para valorar la performance (valor predictivo positivo) de la determinación de GMN respecto al test de referencia por no contar con casos probados de Aspergilosis invasiva.

Como futuras líneas de investigación el equipo de investigación propone:

- a) Continuar investigando sobre el diagnóstico de Aspergilosis invasiva en la población inmunocomprometida especialmente en pacientes hemato oncológicos. Se propone realizar un estudio de cohorte prospectiva para conocer predictores de la enfermedad, donde además se pueda evaluar la actitud clínica terapéutica ante los resultados diagnósticos.
- b) Realizar más estudios para estandarizar el método diagnóstico, las condiciones técnicas para su realización y la determinación de un umbral significativo de positividad del GMN en casos de sospecha de Aspergilosis, con el fin de disminuir el número de resultados indeterminados.

- c) Promover la construcción y aplicación de una nueva guía de práctica clínica que unifique criterios y pueda ser utilizada como sustento para un diagnóstico más precoz y oportuno de la enfermedad.

CONCLUSION

La determinación del antígeno de GMN en suero es una determinación apta para el diagnóstico de AI, que utilizado racionalmente sería una buena técnica de cribado si se realizan determinaciones seriadas en aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar la enfermedad, como los pacientes hemato oncológicos.

A modo de conclusión, destacar que la determinación de GMN es una técnica a considerar en el diagnóstico temprano de AI en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en los hemato oncológicos, los que a su vez presentan neutropenia, fiebre persistente, o se encuentran en terapia con corticoides y/o inmunosupresores; que se presentan con tos, disnea, derrame pleural o nueva infiltración como principales síntomas y signos de sospecha. Respecto al antígeno GMN deben de realizarse dos determinaciones semanales, teniendo en cuenta que la confirmación del diagnóstico es mediante métodos directos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- J.J. Castón, M.J. Linares Siciliab A. Rivero Romána J. Torre-Cisnerosa. (May 2006). Infecciones fúngicas invasoras por hongos filamentosos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, Volume 9, Issue 57, 3702-3707
- 2- Burghi, G., Lemiale, V., Bagnulo, H., Bodega, E. and Azoulay, E. (2009). Aspergilosis pulmonar invasiva en el paciente hematológico en las unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva*, [online] (7), pp.459 - 466. Available at: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v34n7/puesta1.pdf> [Accessed 13 Sep. 2018].
- 3- Morgan Lane. Mary Anne Szymeczek. Robert Sherentz. Kylie Meurtos. Jason Sciarretta. John M. Davis. (2018). Invasive Pulmonary Aspergillosis: Risks for Acquisition and Death in a Community Hospital. *Surgical Infections*, 19 Numero 7, 1-5.
- 4- Roberto Arenas. (2008). *Micología Medica Ilustrada*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores.
- 5- C.Rozman, F.Cardellach. Farreras-Rozman: *Medicina interna* 18ª Ed. Editorial: Elsevier. Barcelona-España, año 2016 capítulo 267: Aspergilosis. Autor: Muñoz García P. Páginas: 2204-2206
- 6- Del Palacio A., Cuétara Mª., Pazos C. Definiciones de Aspergilosis invasora. (Consenso EORTC y NIAID). *Rev. Iberoamericana de Micología*, año 2003
- 7- Ansorg, R., R. Van Den Boom, and P. M. Rath. 1997. Detection of *Aspergillus* galactomannan antigen in foods and antibiotics. *PLATELIA™.Mycoses* 40: p. 353-7.
- 8- Diagnóstico precoz de la Aspergilosis invasora en enfermos neutropénicos mediante la detección bisemanal de galactomanano en suero con Platellia® *Aspergilus*. *Rev. Iberoamericana de Micología*, año 2003, 20: 99-102
- 9- Thomas J. Walsh Elias J. Anaissie David W. Denning Raoul Herbrecht Dimitrios P. Kontoyannis Kieren A. Marr Vicki A. Morrison Brahm H Segal William J. Steinbach David A. Stevens Jo-Anne van Burik John R. Wingard Thomas F. Patterson *Clinical Infectious Diseases (IDSA)*. Volume 46, Issue 3, 1

February 2008, Pages 327–360

10- Borges M, Liebana Fiederling A. Presentaciones clínicas de la Aspergilosis nosocomial Rev. Iberoamericana de Micología, año 2000, 17: S85-S8.

11- Prestice et all. Review: Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patient. British Journal of Hematology, año 2000, 110: 273-284

12- Pemán. J. Diagnóstico de la Aspergilosis invasiva. Rev. Iberoamericana de Micología, año 2000, 17: S90-S92

13- Del Palacio A, Cuétara M^a Pontón J. La aspergilosis invasiva. Rev. Iberoamericana de Micología, año 2003, 20: 77,78.

AGRADECIMIENTOS

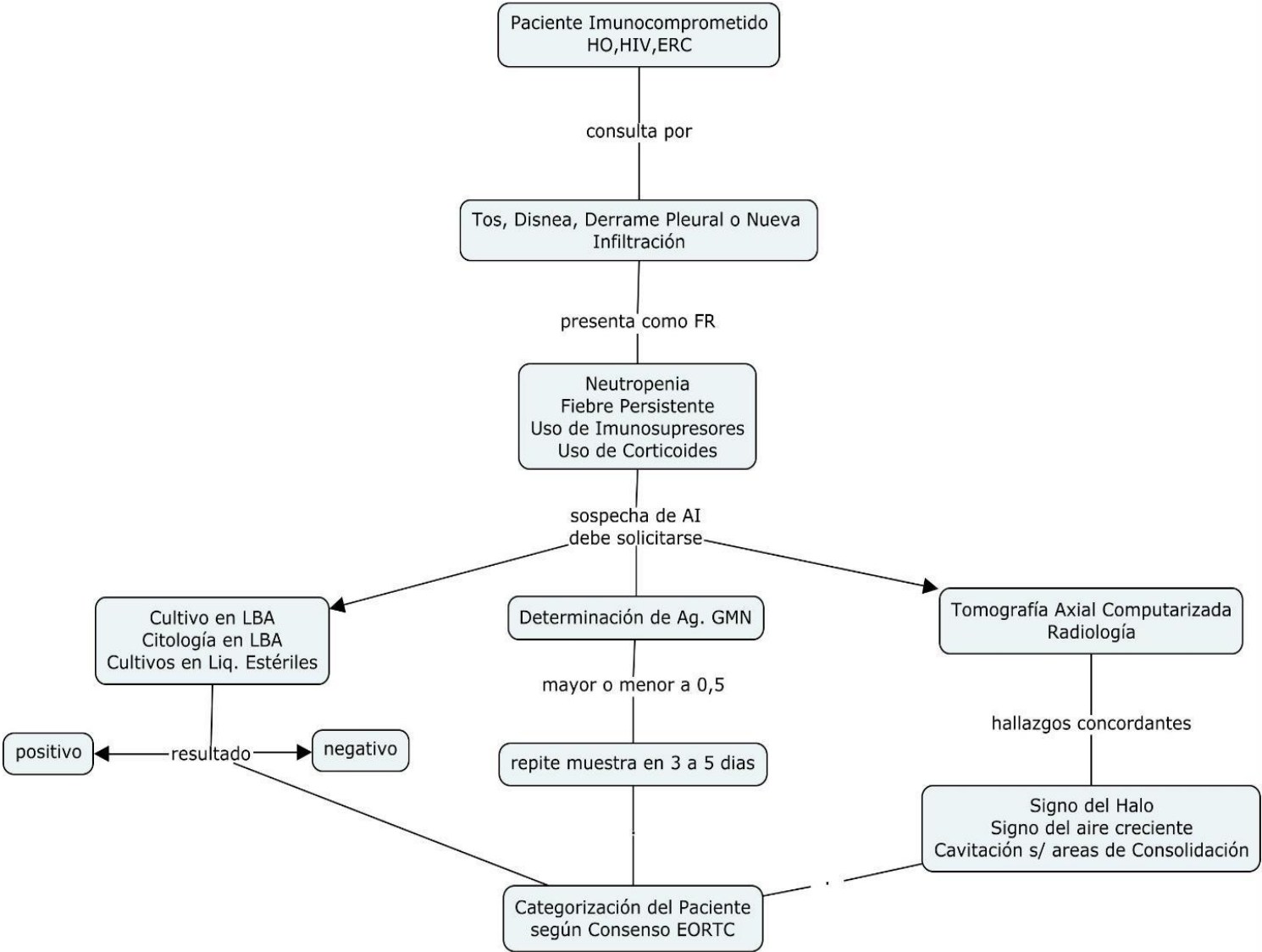
Se agradece al Departamento de Laboratorio de Patología Clínica por permitir acceder su base de datos.

Al Departamento de Registros Médicos por facilitar el acceso a las historias clínicas de los pacientes.

Se agradece la asesoría a la Unidad Académica de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Republica.

ANEXOS

Algoritmo



CRONOGRAMA

Encuentro	Fecha	Objetivos	Comentarios
1	12/04/18	Presentación y exposición tema	
2	19/04/18	Revisión protocolo y plan de trabajo	Entrega 30/04
3	17/05/18	Protocolo (25 abril 12 mayo)	Título/Planteamiento problema/Justificación/Aspectos Teóricos/Objetivos G y 4 Específicos
4	24/05/18	Protocolo (13 mayo al 23 mayo)	Metodología: Tipo de estudio, definir tiempo, lugar, población, selección de variables y armado de formulario de recolección de datos. Redacción notas al comité de ética y consentimiento informado. Redactar análisis de datos/Cronograma
5	28/05/18	Protocolo. Entrega de carta a dirección de H C y al comité de ética	Revisión Todo documento
6	21/06/18	Marco Teórico y citas bibliográficas	Usar las herramientas para citas bibliográficas.
7	26/07/18	Recolección de datos (julio-agosto)	
8	16/08/18	Recolección de datos (julio-16 agosto)	
9	06/09/18	Análisis de datos (17 agosto/5 septiembre)	Describir Resultados
10	27/09/18	Análisis de datos (06/09 al 26/09)	Describir la discusión y las conclusiones
11	09/10/18	Armado de monografía (27/09 al 8 octubre)	Hincapié en redacción y tiempos verbales
12	15/10/18	Entrega de Monografía	

CARTA AL COMITÉ DE ETICA

Montevideo, 23 de Mayo de 2018

Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

Por intermedio de la presente solicitamos que el protocolo de investigación adjunto, denominado "Utilidad clínica de la determinación del antígeno galactomanano en el Hospital de Clínicas entre 2012-2017", sea evaluado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas

Este proyecto de investigación tiene como objetivo general "Determinar la utilidad clínica de la detección antigénica de galactomanano (GM) en pacientes con sospecha de Aspergilosis invasiva", el mismo es a fin de poder ser ejecutado en el contexto de la monografía exigida por el curso de Metodología Científica 2 de 6to año de la carrera Doctor en Medicina de la Universidad de la República (UdelaR).

Esta investigación será realizada por equipo integrado por:

Autores: Estudiantes de la carrera de Doctor en Medicina: María Belén González, Pablo Guerrero, Valentina Ledesma, Giuliana Lima, Romina Lombardo, Emanuel Sosa.

Tutores: Prof. Adj. Andrés Bálsamo, Dra. Yerizada Rodríguez

Consideramos que las conclusiones derivadas al finalizar el estudio nos permitirán evaluar y valorar la utilidad clínica, limitaciones y aplicabilidad de la determinación de galactomanano en el ámbito del hospital de clínicas. Creemos que las conclusiones surgidas de esta investigación nos permitirán generar evidencia sobre cómo esta herramienta se ve reflejada en la evolución de los pacientes y cómo incide en el pronóstico de los mismos. Dicho lo anterior, una vez valorada la técnica y su utilidad, el estudio y sus resultados nos orientarán hacia el desarrollo de pautas a nivel institucional que establezcan los criterios para la utilización de galactomanano como herramienta para la detección precoz de Aspergilosis invasiva.

Sin otro particular.

Saluda muy atentamente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS EN LA INVESTIGACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA TÉCNICA DE GALACTOMANANO EN ASPERGILOSIS INVASIVA

INTRODUCCIÓN:

Somos estudiantes de medicina, estamos trabajando junto al Prof. adj. Andres Balsamo y Asist. Dra Yerizada Rodriguez en una investigación con el objetivo de conocer la validez de la prueba de galactomanano en el diagnóstico temprano de Aspergilosis invasiva. Le vamos a dar información e invitarle a participar de esta investigación. No tiene por qué decidir hoy si participar o no, antes puede informarse o hablar con quien se sienta más cómodo.

Puede que haya algunas palabras que no entienda, no dude en consultarnos y nosotros le explicaremos lo que necesite saber.

PROPÓSITO

La Aspergilosis invasiva es la principal causa de enfermedad fúngica invasora, con gran morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos. La Aspergilosis invasiva representa un 60% de las micosis a nivel nacional, y el hongo que la produce (*Aspergillus*) habita en el suelo. Basados en la problemática de no contar con un diagnóstico en instancias tempranas de la enfermedad, ya que la clínica es poco específica y los estudios de laboratorio convencionales detectan el *Aspergillus* en etapas avanzadas, se hace de vital importancia la determinación del antígeno galactomanano como método de detección precoz de la enfermedad.

La finalidad del estudio es brindar información para un diagnóstico precoz, logrando un tratamiento oportuno que mejore el pronóstico de los pacientes.

POBLACIÓN OBJETIVO

El estudio abarcara 50 pacientes adultos con 3 o más determinaciones de antígeno galactomanano positivas en el periodo de 2012-2017 en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, o a todo paciente neutropénico que presente dos o más determinaciones de antígeno galactomanano positivas en el periodo de 2012-2017 en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Se seleccionarán el total de determinaciones de galactomanano de la base de datos del laboratorio de patología clínica del Hospital de Clínicas.

BENEFICIOS

El beneficio de este estudio se centrará en brindar a pacientes neutropénicos y hemato oncológicos la posibilidad de un diagnóstico precoz ante la sospecha de Aspergilosis invasiva, velando así por un

tratamiento oportuno que garantice un mejor pronóstico y una adecuada reinserción a la vida social, acortando el tiempo de internación y los costos de la misma.

Los participantes de esta investigación no recibirán remuneración económica alguna.

No se realizará ninguna intervención, los datos de las historias clínicas se mantendrán en anonimato, protegiendo la confidencialidad del paciente.

El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá, se publicaran los resultados para que tanto usted como otras personas interesadas puedan aprender de esta investigación.

DERECHO A NEGARSE/RETIRARSE

Usted no tiene por qué participar de la investigación si no desea hacerlo, y el negarse a participar no le afectará en ninguna forma a que sea tratado en esta clínica.

Puede dejar de participar en cualquier momento que desee, sus derechos serán respetados.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el comité de ética, cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

He sido invitado a participar en la investigación de la utilidad del galactomanano en el diagnóstico temprano de Aspergilosis invasiva. Entiendo que únicamente se revisara mi historia clínica, y que no hay riesgo alguno. Tengo entendido que no existirán beneficios económicos hacia mi persona. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y el teléfono que se me ha dado de esa persona.

He leído toda la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante, y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del participante_____

Firma del participante_____ Fecha / /

FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS ANAMNÉSICOS				
Número de registro	sexo	edad	procedencia	fecha de ingreso o de consulta
motivo de consulta				
enfermedad de base				
DATOS CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS				
Neutropenia < 500 neutrófilos/mm ³ > 10 días (SINO)	fecha	Informe	valor	servicio
Fiebre persistente (> 36 h) refractaria a antibióticos de amplio espectro				
Temperatura > 38 °C o < 36 °C, junto con alguno:				
• Neutropenia (> 10 días) en los 60 días anteriores				
• Uso de inmunosupresores en los 30 últimos días				
• Infección fúngica invasora (probada/probable) durante un episodio neutropénico previo				
• Coexistencia de SIDA sintomático				
Signos y síntomas de enfermedad injerto contra huesped severa (grado ≥ 2) o enfermedad extensa crónica				
Uso prolongado ≥ 3 semanas de corticosteroides en los 60 días previos				
Cultivo positivo para Aspergillus spp. a partir de esputo o lavado broncoalveolar				
Cultivo + o citología o microscopía directa positiva para Aspergillus spp. de aspirado sinusal, esputo o lavado broncoalveolar				
Citología o microscopía directa positiva para Aspergillus spp. en muestras habitualmente estériles				
Cualquiera de los siguientes hallazgos de la tomografía axial computarizada: signo del halo, signo del aire creciente (o signo de la media luna) o cavitación sin área de consolidación.				
Tos				
Dolor torácico				
Disnea				
Hemoptisis				
Roca pleural				
Nueva infiltración				
Derame pleural				
Evidencia radiológica de invasión (erosión, extensión por contigüidad, destrucción de la base del cráneo)				
Síntomas de infección invasiva: rinorrea, congestión, ulceración de la mucosa nasal o epistaxis, tumefacción periorbitaria, dolor maxilar, lesiones necróticas o perforación del paladar duro				
Evidencia radiológica (masa/edema u otros focos parameninges, empínea extraxial, lesión sólida en parénquima cerebral o médula espinal).				
Síntomas y signos neurológicos focales, irritación meníngea, anomalías en la bioquímica del líquido cefalorraquídeo				
Lesiones cutáneas papulares o nodulares sin otra causa				
Hallazgos intracelulares sugestivos de coartemisin o endotritomis hematopoyética				

[illegible]