



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” O.D.**

**Detección de galactomanano para diagnóstico oportuno de aspergilosis invasiva en pacientes inmunocomprometidos por neoplasia hematológica de bajo riesgo en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN**

**INFECTOLOGÍA PRESENTA:**

**DR. JAIR HERRERA MÉNDEZ**

**TUTORES: DRA. MARÍA LUISA HERNÁNDEZ MEDEL**

**Médico adscrito al servicio de infectología**

**PROFESOR TITULAR: DR. CÉSAR RIVERA BENITEZ**

**Jefe de servicio de Infectología**

**Facultad de Medicina**



**Ciudad de México, Agosto 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**Detección de galactomanano para diagnóstico oportuno de aspergilosis invasiva en  
pacientes inmunocomprometidos por neoplasia hematológica de bajo riesgo en el  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.**

**DR. JAIR HERRERA MÉNDEZ**

PRESENTA

---

**DRA. MARÍA LUISA HERNÁNDEZ MEDEL**

TUTOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERIVICO DE INFECTOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

---

**DR. CÉSAR RIVERA BENITEZ**

JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**Detección de galactomanano para diagnóstico oportuno de aspergilosis invasiva en  
pacientes inmunocomprometidos por neoplasia hematológica de bajo riesgo en el  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.**

**TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN**

**INFECTOLOGÍA PRESENTA:**

**DR. JAIR HERRERA MÉNDEZ**

**TUTOR: DRA. MARÍA LUISA HERNÁNDEZ MEDEL**

# ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Planteamiento del problema	9
Justificación	10
Hipótesis	11
Objetivos	12
Metodología	13
Resultados	15
Discusión	18
Conclusión	19
Bibliografía	20
Anexos	25

## ABREVIATURAS

Infección fúngica invasiva	IFI
Leucemia Mieloide Aguda	LMA
Transplante alogénico de células hematopoyéticas	HSCT
Síndrome mielodisplásico	SMD
Leucemia Aguda Linfoblástica	LAL
Aspergilosis invasiva	AI
Candidiasis invasiva	CI
Receptores de reconocimiento de patrones	PRR
Receptores tipo Toll	TLR
Índice de galactomanano	IGM
Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Cáncer / Grupo de Estudio de Micosis	EORTC/MSG

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente en leucemia mieloide aguda (LMA) y después del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). En su mayoría son causadas por *Aspergillus*, con una incidencia reportada 0.3-16%. En la literatura existen pocos datos sobre las infecciones fúngicas invasivas durante el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica. Los factores de riesgo son neutropenia grave y tratamiento prolongado con esteroides, sobre todo porque no se ha establecido el estándar de profilaxis antifúngica.

**Objetivos:** Determinar la incidencia de AI en pacientes con neoplasia hematológica, considerada de bajo riesgo, del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

**Material y métodos:** Estudio de cohorte prospectiva en un periodo de 11 meses., en pacientes con neoplasia hematológica de bajo riesgo, con neutropenia prolongada, fiebre, síntomas respiratorios y por lo menos una determinación de galactomano sérica positiva. Se definió caso de aspergilosis de acuerdo a los criterios de EORTC/MSG.

**Resultados:** Se identificaron 49 pacientes, 24 (48%) fueron del sexo masculino, la edad media fue de 31.5 años (rango 17-63), 41 pacientes (83%) correspondieron a LLA, y los otros correspondieron a linfoma. La cifra promedio de neutrófilos fue de 91.8 (rango 0-500) la duración media de neutropenia fue de 14 días (rango 5 - 20). El periodo febril fue de 8.4 días (4-14). Se identificaron 16 casos con IG sérico positivo, en 10 (62.5%) casos se utilizó piperacilina-tazobactam. Los hallazgos radiográficos de los pacientes con resultado positivo fueron, 6 (37.5%), presentaron imagen de consolidación, 1 caso (6.25%), presentó nódulos, 9 (56.2%), no tuvieron alteraciones radiológicas.

**Conclusiones:** La incidencia de AI en pacientes con neoplasia hematológica de bajo riesgo es del 2.4%, los factores de riesgo relacionados son neutropenia prolongada, uso previo de esteroides.

# DESARROLLO DEL PROYECTO

## INTRODUCCIÓN

El término Aspergilosis se refiere a enfermedad debida a alergia o invasión de vías aéreas, cutánea o diseminación extrapulmonar de especies del hongo *Aspergillus*, con mayor frecuencia por *A. fumigatus* (67%), *A. flavus* (13%) y *A. terreus* (7%). [1,2]

*Aspergillus* es un hongo oportunista cosmopolita y la infección se adquiere a través de la inhalación de conidios, sin embargo, el riesgo para desarrollar la enfermedad está asociado a diversos factores que impactan en el aclaramiento de conidios, desarrollo de inflamación y eliminación de formas invasivas, lo cual sucede espontáneamente en la mayoría de individuos. Entre los factores del microorganismo se encuentran toxinas, proteasas y metabolitos secundarios que ejercen múltiples efectos en los mecanismos de defensa del hospedero tanto locales como sistémicos, asimismo, la invasión es más frecuente cuando hay mayor monto de exposición (ej. Construcciones). [1-3]

La invasión tisular, es infrecuente y ocurre mayormente en el contexto de inmunosupresión asociada al tratamiento de neoplasias hematológicas, trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, inmunodeficiencia y otras enfermedades que son tratadas con inmunosupresores. [3]

Los pacientes inmunocomprometidos con neutropenia y fiebre persistente, están en un riesgo elevado de infecciones bacterianas, fúngicas invasivas (IFI) y virales. Las IFI representan la segunda causa de muerte en pacientes con neoplasia hematológica, después de la falla a la remisión del cáncer o el rechazo del trasplante, de éstas, la infección por *Aspergillus fumigatus* es la más frecuente a pesar de mejoras en los métodos diagnósticas y nuevas terapias. Alrededor del 30% de los pacientes desarrollarán una IFI durante la neutropenia. Esta ocurre con mayor frecuencia en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SDM), especialmente durante la quimioterapia de inducción a la remisión, la cual es tan intensa, que la aplasia



medular comienza en 3 a 5 días y dura 15 a 25 días o más. La duración promedio de neutropenia antes de que se presente la aspergilosis es de dieciséis días y con cuenta de neutrófilos < 100 cels./mm<sup>3</sup>. [3,4]

En pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) es muy poca la información que se tiene sobre el papel de las IFI durante el tratamiento mieloablatoivo. Los factores de riesgo que presentan para desarrollar IFI, son similares a los pacientes de alto riesgo (LAM), neutropenia grave y tratamiento prolongado con corticoesteroides. En los trabajos publicados hasta el momento, se ha reportado una incidencia global de IFI de 6.5%, y la mayoría son debidas a Aspergilosis invasiva (AI) y Candidiasis invasiva (CI). [27]

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar por *Aspergillus* depende en gran medida de la interacción entre las conidias inhaladas y las células efectoras del sistema inmune.

*Aspergillus fumigatus* interactúa con el sistema inmune innato a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como la dectin-1, TLR (Toll Like Receptor) 2 y 4. Los conidios en germinación activan la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), proteína cinasa activada por mitógeno p38 (MAPK) y ERK1/2 resultando en liberación de IL-8. El crecimiento de los conidios durante la germinación expone en su superficie celular 1,3-β-D-glucano que activa el reconocimiento por medio de receptores dectin-1 en macrófagos circulantes ejerciendo así acciones protectoras. En modelos de ratones con dectin-1 (-/-), se demostraron respuestas alteradas de IL-1 alfa, IL-1 beta, TNF-alfa, CCL3, CCL4 y CCXL1 que llevan a un reclutamiento ineficaz de neutrófilos favoreciendo el crecimiento de *Aspergillus*. [3]

La fagocitosis de los conidios genera una respuesta protectora Th1 por las células dendríticas mientras que la fagocitosis de hifas genera una respuesta desfavorable Th2 y liberación de IL-10 guiada por CD4. [3, 5]

En la AI, los conidios inhalados germinan en los alveolos y migran por vía hematológica, y esta extensión libera citocinas quimiotácticas de neutrófilos que actúan como fagocitos y al mismo tiempo generan una respuesta proinflamatoria. La invasión del hongo más allá del epitelio pulmonar hacia la circulación sistémica, recibe el término de aspergilosis invasiva. [5]

Los componentes del sistema inmune innato que participan en el reconocimiento y eliminación de *Aspergillus* de las vías aéreas incluyen las barreras físicas y mecánicas, células fagocíticas, péptidos antimicrobianos y receptores de reconocimiento de patrones (PRR) expresados en la superficie celular. [5-8]

La forma clínica más frecuente en los pacientes inmunocomprometidos hematológicos es la afección pulmonar o AI. Se desarrolla después de 2-3 semanas de neutropenia, habitualmente <500 células/mm<sup>3</sup>. Puede ser angioinvasiva o broncoinvasiva, ambas con manifestaciones clínicas similares, fiebre, tos y disnea progresiva. Los pacientes con mayor inmunosupresión presentan menos síntomas y desarrollan rápidamente la infección invasiva progresiva (entre 7 y 14 días desde el comienzo hasta el desenlace). Por tanto, debe iniciarse el tratamiento incluso sin tener la confirmación diagnóstica. [9,10]

La aspergilosis angioinvasiva se caracteriza por la invasión de las arterias pulmonares pequeñas y medianas por las hifas de *Aspergillus* produciendo trombosis y como consecuencia isquemia, necrosis tisular y finalmente diseminación hematológica. [11] En la tomografía, los trombos se observan como nódulos pequeños y/o consolidaciones periféricas en forma de cuña rodeadas por un halo de aumento de atenuación en vidrio deslustrado. El anillo deslustrado representa la hemorragia alveolar que acompaña a un foco de necrosis isquémica coagulativa y se conoce como "signo del halo". La incidencia de este signo varía de un 100% en el día 0 a un 19% en el día 14, las 3/4 de los signos del halo vistos en la tomografía inicial desaparecerán a la semana del diagnóstico. No es

un signo patognomónico de AI, pero su presencia es muy sugerente del diagnóstico. A medida que la enfermedad progresa, los nódulos pueden cavitarse, el parénquima necrótico se separa del parénquima sano que lo rodea formando una semiluna aérea parecida a lo que se describe en el aspergiloma, presentándose 2-3 semanas del inicio del tratamiento y a medida que la neutropenia se recupera, por lo que se considera un signo de buen pronóstico. [12]

La forma broncoinvasiva incluye bronquitis, bronquiolitis, bronconeumonía y neumonía lobar, todas ellas sin evidencia de invasión vascular, representa sólo el 14-34% de los casos. Los hallazgos tomográficos más comunes son las consolidaciones en parches o nódulos centrolobulillares acompañados de un patrón de árbol en brote. Son inespecíficos e indistinguibles de otras bronconeumonías. [13]

Cerca del 94.7% de los pacientes cursan con tos con esputo o seca, el segundo síntoma más frecuente fue disnea de esfuerzo en el 52.6%, seguido de hemoptoicos (26.3%), fiebre (21.1%), sibilancias (15.8%) y diaforesis nocturna (5.3%). El signo radiográfico más frecuente fue estrechamiento traqueobronquial (42.1%), y es de resaltar que el 57.9% de los pacientes no tuvieron alteraciones radiográficas. [12]

La presencia de una lesión nodular, en estudio tomográfico, con halo en vidrio despulido, es muy sugerente del diagnóstico. En la ventana para parénquima el signo del halo aparece borroso, con una zona de densidad con disminución progresiva que refleja la hemorragia y edema rodeando al nódulo [12,13]

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico en AI sigue siendo un reto, y las pruebas microbiológicas no están disponibles en todos los centros hospitalarios.

El estudio histopatológico y cultivo han sido los métodos diagnósticos tradicionalmente utilizados, sin embargo, la dificultad para obtener una muestra de tejido y/o líquidos

corporales, además del tiempo que se requiere para obtener resultado definitivo, es una limitante importante, ya que por el tipo de pacientes que principalmente afecta *Aspergillus spp.*, una vez que se ha establecido el diagnóstico en base a estos métodos, existe retraso en el inicio oportuno de la terapia dirigida, con seria repercusión en la morbimortalidad. [14,15]

Por esta razón, actualmente en México y el mundo se recurre a otros métodos diagnósticos no basados en cultivo, como es la detección de antígenos.

El galactomanano es un componente de la pared celular de *Aspergillus spp.*. Recientemente se ha desarrollado una prueba que puede detectar el antígeno en muestras clínicas a través de un examen de inmunoensayo ligado a enzimas. De acuerdo a dos meta-análisis, la sensibilidad y especificidad de esta prueba son de 79% y 81-86% respectivamente, usando como punto de corte un valor de índice de densidad óptica de 0.5. La detección de galactomanano en lavado bronquioalveolar se asocia a mayor exactitud, con sensibilidad y especificidad reportadas en 90% y 94% respectivamente. [16, 17, 18]

Estructuralmente, el galactomanano es un heptopolisacárido termoestable que consiste en un centro manano no inmunogénico con unidades inmunorreactivas de galactofuranosil, y es liberado durante el crecimiento de las hifas. [15]

Para hacer el diagnóstico en nuestro medio contamos con la prueba BioRad Platelia® *Aspergillus Ag*, Marne La-Coquette, Fr. que consiste en una determinación inmunoenzimática en sándwich en microplacas para la detección de antígeno de galactomanano de *Aspergillus* en suero. En el método se utilizan anticuerpos monoclonales EBA-2 de rata, que se dirigen contra el galactomanano de *Aspergillus*.

Se usan anticuerpos monoclonales (1) para recubrir los pocillos de la microplaca y unirse al antígeno y (2) para detectar el antígeno unido a la microplaca sensibilizada (reactivo conjugado: anticuerpos monoclonales ligados a peroxidasa). Las muestras de suero se

tratan con calor en presencia de EDTA para disociar los complejos inmunes y precipitar las proteínas de suero que podrían interferir con la prueba 15. Las muestras de suero tratadas y el conjugado se añaden a los pocillos recubiertos con anticuerpos monoclonales y se incuban. Se formará un complejo anticuerpo monoclonal-galactomanano-anticuerpo monoclonal/peroxidasa en presencia del antígeno galactomanano.

Se han publicado casos aislados de resultados positivos en el análisis del galactomanano en pacientes tratados con piperacilina / tazobactam. También se ha descrito que algunos lotes o series de piperacilina / tazobactam son positivos al antígeno galactomanano. Por tanto, los resultados positivos del análisis de los pacientes tratados con piperacilina / tazobactam deben interpretarse con cautela y confirmarse con otros métodos diagnósticos. También se ha descrito la detección de galactomanano en algunos lotes de preparados parenterales de amoxicilina con ácido clavulánico. Por tanto, cuando se interprete el resultado se tendrá en cuenta el tratamiento con un  $\beta$ -lactámico semisintético 1, 21. No obstante, no se puede descartar la aparición de una aspergilosis invasiva porque Platelia™ Aspergillus EIA detecta el antígeno galactomanano mucho antes de que aparezcan los signos clínicos o radiológicos. En consecuencia, se deberán vigilar los pacientes tratados con piperacilina / tazobactam y resultados positivos en el análisis.

De acuerdo a los criterios publicados por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Cáncer / Grupo de Estudio de Micosis (EORTC/MSG), sólo los resultados positivos de cultivos y/o el examen histológico, proporcionan una prueba definitiva para el diagnóstico de AI basada en el nivel de certeza diagnóstica e incluye: probada, probable y posible. [16]

Diagnóstico posible, es en la cual se agrupan casos con los factores del hospedero apropiados con la suficiente evidencia clínica sugerente, pero sin sustento micológico.

Diagnóstico probable es la segunda categoría, se agrupan a quienes, además de lo anterior, tienen evidencia microbiológica expresada en biomarcadores fúngicos (galactomanano y/o 1-3  $\beta$ -D-glucano).

Diagnóstico definitivo, es aquel con aislamiento del microorganismo en cultivo o comprobación del mismo en estudio histopatológico. [21]

Se ha demostrado un alto valor predictivo negativo (VPN) >95% con un valor de corte de Índice de Galactomanano (IGM) en 0.5. La detección de GM también puede ser usada como monitor de la respuesta al tratamiento, debido a que la concentración de GM corresponde a la carga fúngica. Por el contrario, el uso de antifúngicos el día de la detección de GM disminuye la sensibilidad de esta prueba y puede dar resultados falsos negativos. [19,20]

La administración de una terapia empírica a todos los pacientes con fiebre persistente puede llevar al sobretratamiento con fármacos de elevado costo y potencialmente tóxicos en una proporción significativa de pacientes. Se debe considerar tratamiento preventivo en los pacientes con fiebre persistente y refractaria a antibióticos de amplio espectro durante el periodo de neutropenia y con signos clínicos, bioquímicos o radiológicos que apoyen el diagnóstico de enfermedad fúngica invasiva. [15, 19]

El término de terapia guiada se usa en pacientes con enfermedad fúngica invasiva confirmada (probada), basada en la identificación del patógeno. [22-26]

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La AI incrementa de manera significativa la morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos por neoplasia hematológica.

No se cuenta con reportes estadísticos sobre su incidencia en pacientes con neoplasia hematológica consideradas de bajo riesgo, que se encuentran en tratamiento mielosupresor.

## **JUSTIFICACIÓN**

La determinación del índice de galactomanano sérico y en muestras de lavado bronquial junto a la identificación de factores de riesgo, principalmente neutropenia prolongada, permitirán identificar de manera oportuna AI e implementar medidas que disminuyan el impacto en la morbilidad y mortalidad en pacientes con neoplasia hematológica consideradas de bajo riesgo.



## **HIPÓTESIS**

En pacientes con neoplasia hematológica que cumplan los criterios clínicos, hallazgos de imagen sugerentes, el IGM sérico y/o en secreción bronquial positivo, proporcionará hasta un 80% de certeza diagnóstica para AI.

## **OBJETIVOS**

### Primario

Determinar la incidencia de AI en pacientes de servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con diagnóstico de neoplasia hematológica, considerada de bajo riesgo para AI, que se encuentren en tratamiento mieloablatoivo que cursen con neutropenia grave prolongada.

### Secundarios

Identificar los factores de riesgo específicos para el desarrollo de aspergilosis

Establecer la relación clínica con los estudios de imagen.

## **METODOLOGÍA**

### **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio unicéntrico, observacional, longitudinal, abierto, de cohorte prospectiva.

### **SITIO**

Servicio de hematología del Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga" O.D.

### **POBLACIÓN A ESTUDIAR**

Pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" O.D., con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, que se encuentren en tratamiento con quimioterapia, cursen con neutropenia grave ( $<500$  cel/mm<sup>3</sup>) por más de siete días, fiebre  $>38.3^{\circ}\text{C}$  que persista a pesar de tratamiento antibiótico por más de 3 días y que tengan sintomatología respiratoria. También se incluyeron pacientes con tratamiento con corticoesteroides de manera prolongada y terapia con biológico.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de LAM

### **DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN**

Demográficas: Edad, género

Escalas: APACHE II, SOFA

Clínicas y paraclínicas: Fiebre, neutropenia, síntomas respiratorios, estudios radiológicos, terapia antibiótica y antifúngica.

Comorbilidades: Sepsis, choque, síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Definición operativa: Aspergilosis invasiva de acuerdo a los criterios EORTC/MSG.

### **PERIODO DE ESTUDIO**

De agosto 2015 a julio 2016

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva: Frecuencias, proporciones e incidencia acumulada de aspergilosis invasiva.

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se englobó dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación.

El investigador fue responsable de la conducción del estudio en su sitio. El investigador aseguró que el estudio se realizó de acuerdo con el proyecto y con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, así como con la Nota de la Conferencia Internacional de Armonización (CIA) para la Guía sobre Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (Tópico E6 de la CIA, 1996) y requisitos regulativos aplicables.

## RESULTADOS

De agosto 2015 a julio 2015 se incluyeron 49 pacientes para el análisis. De los 49, 24 (48%) fueron del sexo masculino, la edad media fue de 31.5 años (rango 17-63), 41 pacientes (83%) correspondieron a LLA, y los otros correspondieron a linfoma. Tres pacientes tenían como comorbilidad hipertensión arterial, sólo un paciente con diabetes mellitus y uno con espondilitis anquilosante.

17 pacientes (34.6%) recibieron esteroide por una media de 5 días (rango 3 a 7 días), todos los pacientes se encontraban en quimioterapia, La cifra promedio de neutrófilos fue de 91.8 (rango 0-500) la duración media de neutropenia fue de 14 días (rango 5 - 20). El periodo febril fue de 8.4 días (4-14), que no mejoró con el uso de antibióticos en promedio por 5.9 días (rango 4-14). En 29 pacientes (59.1%) se utilizó como profilaxis antifúngica fluconazol. De los 49 pacientes, 16 pacientes (32.5%) se encontraban en estado de choque. En cuanto a las escalas de gravedad, la media de puntuación APACHE II fue de 16 (rango 11- 26), y para evaluar falla orgánica múltiple, la puntuación de SOFA fue de 5 (rango 3-12).

## DATOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS

En el presente estudio, el 100% de los pacientes cursó con tos, el 76% tos productiva, 13 pacientes (26.5%) presentó disnea y 6 (12.2%) presentó dolor torácico. Los hallazgos radiológicos fueron consolidación 22.4%, derrame pleural 10.2%, atelectasia 8.1% y nódulos e infiltrado intersticial en un paciente cada uno, 2.0%. El 55.1% de los pacientes no presentó alteraciones radiológicas.

## DETERMINACIÓN DE GALACTOMANANO

Se identificaron 16 (34%) casos con IG sérico positivo, en 10 (62.5%) casos se utilizó piperacilina-tazobactam como antibiótico. Del total de casos, 4 (25%) casos habían recibido previamente esteroide y 11 (68.7%) de los casos habían recibido tratamiento profiláctico con fluconazol, 5 (31.2%) casos presentaron estado de choque. En cuanto a

<b>TABLA 1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS</b>	
<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
Pacientes	49
Hombres	24 (48)
Edad	31.5 (17-63)
Diagnóstico	
LAL	41 (83)
Linfoma	8 (17)
Cuenta de neutrófilos	91.8 (0-500)
Días de neutropenia (días)	14 (5-20)
<b>Síntomas</b>	
Tos	49 (100)
Disnea	13 (26.5)
Dolor torácico	6 (12.2)
<b>Radiología</b>	
Consolidación	11 (22.4)
Derrame pleural	5 (10.2)
Atelectasia	4 (8.1)
Normal	27 (55.1)
Nódulo	1 (2.0)
Intersticial	1 (2.0)
<b>Índices de gravedad</b>	
Choque	16 (32.5)
APACHE II	16 (11-26)
SOFA	5 (3-12)

los hallazgos radiológicos en estos 16 pacientes, 6 (37.5%), presentaron imagen de consolidación en la radiografía de tórax, 1 caso (6.25%), presentó nódulos, 9 (56.2%), no tuvieron alteraciones radiológicas.

En 10 pacientes que recibieron piperacilina-tazobactam, hubo negativización del IG al realizar cambio del esquema de antibiótico. En 3 pacientes se resolvió la neutropenia y con ello la negativización del IG. En los pacientes con IGM positivo sin tratamiento con piperacilina-tazobactam, (n=6), en 2 no hubo manifestaciones radiológicas que apoyaran el diagnóstico de AI, en uno de ellos se había administrado como agente biológico

rituximab, la imagen radiográfica correspondió a consolidación y en el otro paciente la imagen radiográfica correspondió a nódulos.

Se consideraron casos probables de AI cuatro casos y como casos posibles dos casos, reportando una tasa de incidencia del 8.1%. Los casos reportados como probables recibieron tratamiento específico. Los casos con resultados positivo, que recibieron tratamiento con piperacilina-tazobactam y que mejoraron al resolverse la neutropenia o con cambio de esquema de antibiótico, se consideraron resultados falsos positivos (n=10).

<b>TABLA 2. Determinación de galactomamano</b>	
	<b>n (%)</b>
Positivos	16/47 (34.0)
Uso de piperacilina-tazobactama	10/16 (62.5)
Probada	0
Probable	4
Posible	2

## DISCUSIÓN

*Aspergillus spp.* son hongos filamentos ubicuos y son responsables de un amplio espectro de enfermedades, desde la colonización saprófita hasta la enfermedad diseminada e invasiva. La AI es una complicación que amenaza la vida en pacientes inmunocomprometidos, particularmente en los sometidos a trasplante de médula ósea, los que reciben quimioterapia y tratamientos inmunosupresores. También son factores de riesgo reconocidos el curso prolongado de neutropenia y trasplante de órgano sólido.

La epidemiología real de AI sigue sin esclarecerse y puede estar influenciada por múltiples factores ambientales y estrategias diagnósticas.

En este estudio de cohorte prospectiva de 49 pacientes, con neoplasia hematológica de bajo riesgo, y determinación de IG sérico, se identificaron 16 casos positivos, sin embargo, solo se clasificaron como probables a dos de ellos, de acuerdo a los criterios de EORTC/MSG. La mayoría de los resultados positivos obtenidos podrían estar influenciados por el empleo de piperacilina-tazobactam, como ya se ha identificado en estudios previos.

La fiebre es una presentación común en pacientes con neutropenia por lo que no debería considerarse habitualmente como un indicador de AI. Sin embargo, en nuestro estudio, el 100% de los pacientes tuvieron esta manifestación. En este estudio también el hallazgo radiológico fue inespecífico, siendo el más frecuente consolidación y sólo en uno hubo imágenes nodulares. Desafortunadamente en ningún caso se contó con imagen de tomografía o biopsia para confirmar el diagnóstico. Los principales factores de riesgo encontrado para el desarrollo de AI es la neutropenia prolongada y el uso previo de esteroides. La tasa de incidencia reportada es del 8.1%, similar a la reportada en la literatura mundial en casos de neoplasia hematológica de bajo riesgo.

Las limitaciones de este estudio son el pequeño número de casos, la falta de estudios tomográficos y la toma de muestras para cultivo.



## **CONCLUSIÓN**

Este estudio resalta que el clínico debe conocer el papel etiológico de las infecciones fúngicas en los casos de fiebre que son refractarias a la terapia antibiótica convencional. Por lo tanto, el envío temprano de muestras para la determinación de galactomanano sérico y el cultivo de hongos en muestras respiratorias, debe ser parte del abordaje diagnóstico en estos pacientes.

Son necesarios más estudios para evaluar el papel de piperacilina-tazobactam como factor determinante en casos de falsos positivos.

La incidencia reportada es del 2.4%, los factores de riesgo fueron neutropenia prolongada y uso previo de esteroides.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barreto JN, Beach CL, Wolf RC, Merten JA, Tosh PK, Wilson JW, Hogan WJ, Litzow MR. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *Am J Hematol.* 2013 Apr;88(4):283-8.
2. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, Tarrand J, Bodey GP, Luna M, Kontoyiannis DP. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses.* 2013 Nov;56(6):638-45.
3. Chai LY1, Hsu LY. Recent advances in invasive pulmonary aspergillosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 May;17(3):160-6.
4. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jan;66 Suppl 1:i5-14
5. Bozza S, Clavaud C, Giovannini G, Fontaine T, Beauvais A, Sarfati J, D'Angelo C, Perruccio K, Bonifazi P, Zagarella S, Moretti S, Bistoni F, Latgé JP, Romani L. Immune sensing of *Aspergillus fumigatus* proteins, glycolipids, and polysaccharides and the impact on Th immunity and vaccination. *J Immunol.* 2009 Aug 15;183(4):2407-14.
6. Lass-Flörl C, Roilides E, Löffler J, Wilflingseder D, Romani L. Minireview: host defence in invasive aspergillosis. *Mycoses.* 2013 Jul;56(4):403-13

7. Chotirmall SH, Al-Alawi M, Mirkovic B, Lavelle G, Logan PM, Greene CM, McElvaney NG. Aspergillus-associated airway disease, inflammation, and the innate immune response. *Biomed Res Int.* 2013;2013:723129
8. Thakur R, Anand R, Tiwari S1, Singh AP2, Tiwary BN3, Shankar J1. Cytokines induce effector T-helper cells during invasive aspergillosis; what we have learned about T-helper cells?. *Front Microbiol.* 2015 May 11;6:429.
9. Ohba H, Miwa S, Shirai M, Kanai M, Eifuku T, Suda T, Hayakawa H, Chida K. Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respir Med.* 2012 May;106(5):724-9
10. Zhang R, Wang S, Lu H, Wang Z, Xu X. Misdiagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a clinical analysis of 26 immunocompetent patients. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Dec 15;7(12):5075-82.
11. Wu N, Huang Y, Li Q, Bai C, Huang HD, Yao XP. Isolated invasive Aspergillus tracheobronchitis: a clinical study of 19 cases. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Jun;16(6):689-95
12. Horger M, Hebart H, Einsele H, Lengerke C, Claussen CD, Vonthein R, Pfannenberg C. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome?. *Eur J Radiol.* 2005 Sep;55(3):437-44.

13. Koren Fernández L, Alonso Charterina S, Alcalá-Galiano Rubio A, Sánchez Nistal MA. The different manifestations of pulmonary aspergillosis: multidetector computed tomography findings. *Radiologia*. 2014 Nov-Dec;56(6):496-504.
14. Beirão F, Araujo R. State of the art diagnostic of mold diseases: a practical guide for clinicians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jan;32(1):3-9.
15. Desoubeaux G, Bailly É, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. *Med Mal Infect*. 2014 Mar;44(3):89-101
16. Zou M, Tang L, Zhao S, Zhao Z, Chen L, Chen P, Huang Z, Li J, Chen L, Fan X. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43347.
17. Reinwald M, Spiess B, Heinz WJ, Vehreschild JJ, Lass-Flörl C, Kiehl M, Schultheis B, Krause SW, Wolf HH, Bertz H, Maschmeyer G, Hofmann WK, Buchheidt D. Diagnosing pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies: a multicenter prospective evaluation of an *Aspergillus* PCR assay and a galactomannan ELISA in bronchoalveolar lavage samples. *Eur J Haematol*. 2012 Aug;89(2):120-7.
18. Steinbach WJ. Are we there yet? Recent progress in the molecular diagnosis and novel antifungal targeting of *Aspergillus fumigatus* and invasive aspergillosis. *PLoS Pathog*. 2013 Oct;9(10):e1003642.

- 19.Zhang S, Wang S, Wan Z, Li R, Yu J. The diagnosis of invasive and noninvasive pulmonary aspergillosis by serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan assay. *Biomed Res Int.* 2015;2015:943691.
- 20.Ambasta A, Carson J, Church DL. The use of biomarkers and molecular methods for the earlier diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Med Mycol.* 2015 Aug;53(6):531-57.
- 21.De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1813-21.
- 22.Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs.* 2009;69(3):361-92.
- 23.Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, Bradstock KF, Szer J, Halliday CL, Gilroy NM, Schwarzer AP, Slavin MA. Design issues in a randomized controlled trial of a pre-emptive versus empiric antifungal strategy for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2011 Feb;52(2):179-93.

- 24.Mikolajewska A, Schwartz S, Ruhnke M. Antifungal treatment strategies in patients with haematological diseases or cancer: from prophylaxis to empirical, pre-emptive and targeted therapy. *Mycoses*. 2012 Jan;55(1):2-16.
- 25.Koh H1, Hino M, Ohta K, Iino M, Urase F, Yamaguchi M, Yamanouchi J, Usui N, Yoshida M, Tanimoto M, Ohyashiki K, Urabe A, Tamura K, Kanamaru A, Masaoka T. Empirical voriconazole therapy for febrile neutropenic patients with hematological disorders: a prospective multicenter trial in Japan. *J Infect Chemother*. 2013 Dec;19(6):1126-34.
- 26.Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, Krüger W, Link H, Neumann S, Ostermann H, Panse J, Penack O, Rieger C, Schmidt-Hieber M, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Wolf HH, Maschmeyer G, Böhme A. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2014 Jan;93(1):13-32.
- 27.Mariette C, Tavernier E, Hocquet D, Huynh A, Isnard F, Legrand F, Lhéritier V, Raffoux E, Dombret H, Ifrah N, Cahn JY, Thiébaud A. Epidemiology of invasive fungal infections during induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL-2005 study. *Leuk\_Lymphoma*. 2016 Jul 11:1-8.

# ANEXOS

## 1. Hoja de recolección de datos

Hospital:		Nombre del médico:		Correo electrónico:		Fecha: Mes <input type="text"/> Dia <input type="text"/> Año <input type="text"/>		Número de muestra: <input type="text"/>	
						<b>Paciente</b>			
						Iniciales del paciente <input type="text"/>		Edad (años) <input type="text"/>	
						Género: Masc. <input type="checkbox"/> Fem. <input type="checkbox"/>		No. expediente/ Seguridad Social <input type="text"/> - <input type="text"/>	
<b>Condiciones del paciente</b>									
Hemodinámicamente estable Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					Insuficiencia hepática Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Inmunodeficiencia primaria Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					Insuficiencia renal Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Diabetes Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					Cirugía reciente Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Trauma Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					VIH SIDA Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Quemaduras Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					Anemia aplásica Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
					Exposición remodelación Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
					Fórmula + bifidobacterium ssp Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Cáncer Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>									
Hematológico Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> LLA <input type="checkbox"/> LMA <input type="checkbox"/> LMC <input type="checkbox"/> Linfoma <input type="checkbox"/> Mieloma <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>									
Tumor sólido Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Pulmón <input type="checkbox"/> Mama <input type="checkbox"/> Renal <input type="checkbox"/> Colorectal <input type="checkbox"/> Hígado <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>									
Neutropenia No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> en caso afirmativo especificar el número de días <input type="text"/> días									
Cta. total de neutrófilos < 100/mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 100-200 /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 201-300 /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 301-400 /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 401 -500 /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/>									
Quimioterapias No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> En caso afirmativo especificar protocolo de QT utilizado <input type="text"/>									
Fecha de término de quimioterapia reciente <input type="text"/>									
Radioterapia No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Fecha de ciclo de radioterapia reciente <input type="text"/>									
Antibióticoterapia No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Esquema antibiótico <input type="text"/> Fecha de ciclo de antibióticoterapia <input type="text"/>									
Tx. con corticosteroides No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Fecha de inicio <input type="text"/> Fecha de término <input type="text"/>									
Trasplante No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>									
Médula ósea <input type="checkbox"/> Células de cordón umbilical <input type="checkbox"/> Alogénico <input type="checkbox"/> Autólogo <input type="checkbox"/>									
Trasplante renal Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Donador vivo <input type="checkbox"/> Donador cadavérico <input type="checkbox"/>									
Trasplante hepático Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Donador vivo <input type="checkbox"/> Donador cadavérico <input type="checkbox"/>									
Otro trasplante Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>									
<b>Imaginología</b>					<b>Antibióticos</b>				
Rx simple <input type="checkbox"/>					Piperacilina/Tazobactam <input type="checkbox"/>				
Tomografía <input type="checkbox"/>					Ertapenem <input type="checkbox"/>				
Resonancia magnética <input type="checkbox"/>					Aztreonam <input type="checkbox"/>				
Macronódulos <input type="checkbox"/>					Vancomicina <input type="checkbox"/>				
Halo <input type="checkbox"/>					Amikacina <input type="checkbox"/>				
Consolidación <input type="checkbox"/>					Linezolid <input type="checkbox"/>				
Infarto <input type="checkbox"/>					Tigeciclina <input type="checkbox"/>				
Cavitación <input type="checkbox"/>									
Luna creciente <input type="checkbox"/>									
Otros <input type="checkbox"/>									