

Presencia de (1-3) β -D-Glucano en pacientes en riesgo para infección invasiva por hongos

Investigador Principal:
Miguel González Vélez

Co-investigadores:
José Julián Acevedo Mejía
Karen Arango Bustamante
Verónica Posada Vélez
Catalina Sánchez Álvarez
Ángela María Segura Cardona
Ángela María Tobón Orozco



Presencia de BDG en pacientes en riesgo para IIHs

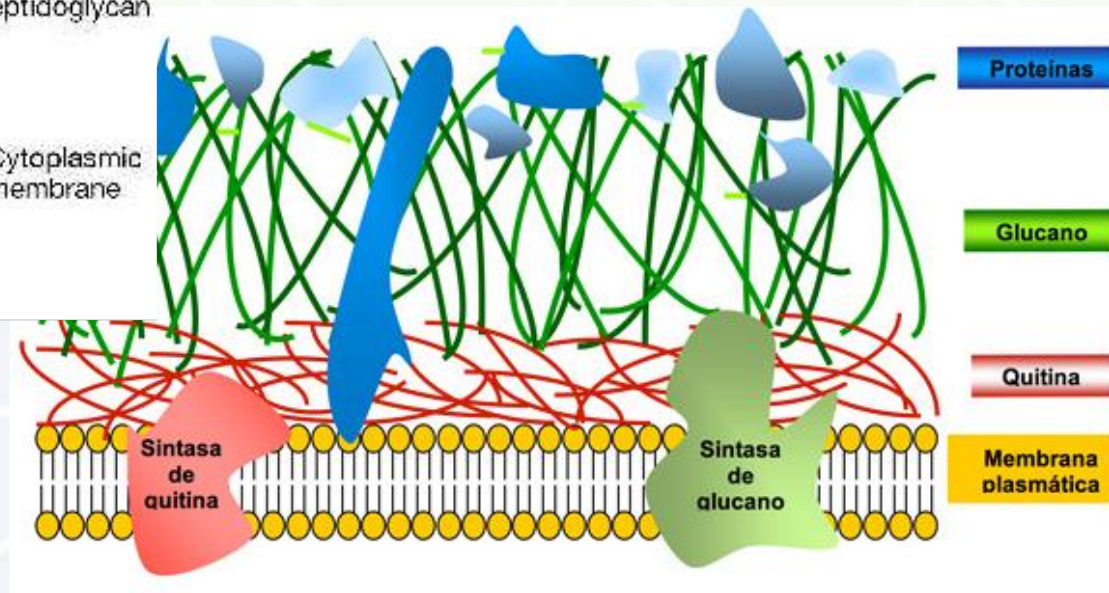
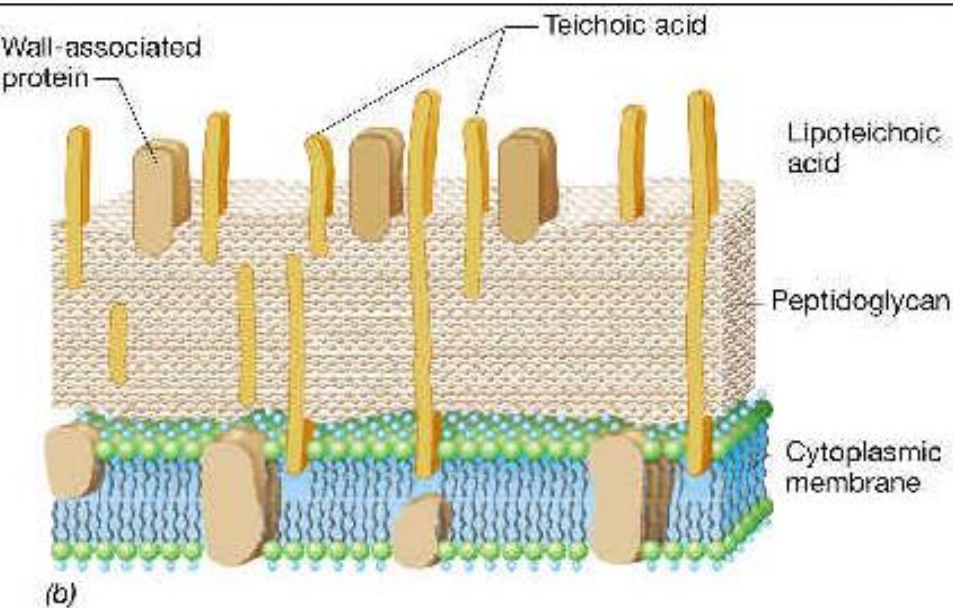
- Marco Teórico
- Pregunta de investigación
- Objetivos
- Metodología
- Resultados
- Fortalezas y limitaciones
- Conclusiones

Introducción

- Las infecciones invasivas por hongos (IIHs) ocurren en el 10% de los pacientes inmunosuprimidos hospitalizados, y tienen una mortalidad del 50-80%
- El diagnóstico es difícil por la presentación inespecífica; cultivos tardíos; y baja sospecha clínica
- El gold-standard son los cultivos
- El (1-3) β -D-Glucano (BDG), es un marcador sérico panfúngico, no invasivo, útil como ayuda diagnóstica de las IIHs

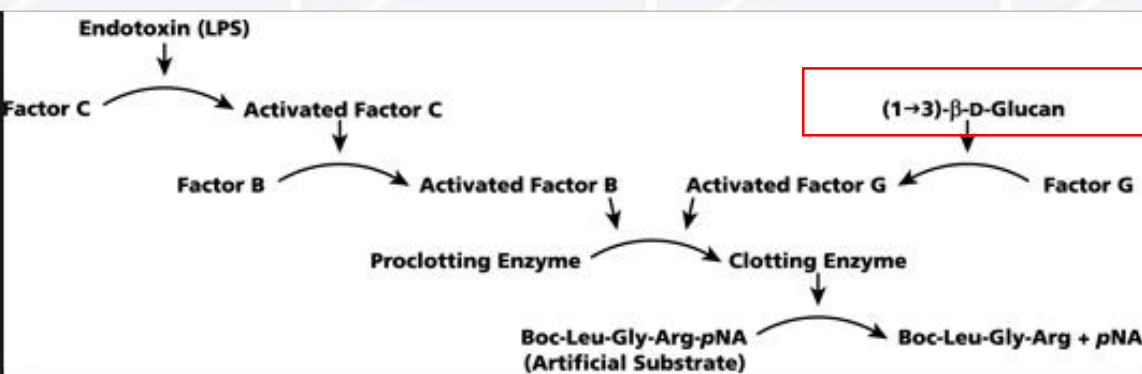
Introducción

- El BDG es un componente de la pared de los hongos, liberado al suero en infecciones invasivas



Introducción

- El ensayo Fungitell es un ensayo colorimétrico para la detección cualitativa de BDG en el suero



Interpretación resultados

- Negativo <60 pg/ml
- Indeterminado 60-80 pg/ml
- Positivo >80 pg/ml

Enzyme				4	5	6	7	8	9	10	11	12
B		500	500		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	
		250	250		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	
D		125	125		P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	
E		63	63		P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	
F		31	31		P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	
G		NC	NC		P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	
H												

Introducción

- Alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo
- Permite confirmar o descartar la presencia de IIHs
- No es específico, requiere usar otras ayudas diagnósticas
- Permite un enfoque clínico mas dirigido
- Permite un tratamiento mas precoz
- Disminuye uso innecesario de antifúngicos
- Validado en múltiples entornos clínicos



Pregunta de investigación

¿Cuál es la presencia del (1-3) β -D-Glucano sérico en pacientes en riesgo para infección invasiva por hongos?

Objetivos

General:

-Describir la presencia de niveles de (1-3) β -D-Glucano sérico en una población de pacientes con factores de riesgo para sufrir infecciones invasivas por hongos

Específicos:

- Describir las diferencias en los valores del (1-3) β -D-Glucano sérico en IIH según microorganismo
- Describir las características demográficas, factores del huésped, tratamientos antifúngicos, ingreso a UCI y mortalidad de los pacientes en riesgo para IIH

Metodología



Estudio observacional descriptivo prospectivo, se incluyeron 40 pacientes en riesgo para IIHs entre noviembre 2012-mayo 2013.

Estudio realizado en 6 instituciones de alto nivel: Clínica CES, Clínica Las Américas, Clínica SOMA, Hospital General de Medellín, Hospital La María, Hospital Manuel Uribe Ángel.

Financiación, apoyo de mínima cuantía, Universidad CES.

BDG Fungitell (Cape Cod, Falmouth, MA, USA), distribuido por PAF (Bogotá, Colombia).



Metodología

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes mayores de 15 años
 - Pacientes en riesgo para IIHs, según las definiciones **E**uropean **O**rganization for **R**esearch and **T**reatment of **C**ancer/**I**nvasive **F**ungal **I**nfections **C**ooperative **G**roup and the **N**ational **I**nstitute of **A**llergy and **I**nfectious **D**iseases **M**ycoses **S**tudy **G**roup (**EORTC/MSG**)
 - Paciente inmunosuprimido con diagnóstico posible o confirmado por neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP)
- **Criterios de exclusión:** Ninguno.

Criterios EORTC/MSG

- 5 Factores del huésped
- 5 Criterios clínicos
- 2 Criterios micológicos

Mycological criteria

Direct test (cytology, direct microscopy, or culture)

Mold in sputum, bronchoalveolar lavage fluid, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following:

Presence of fungal elements indicating a mold

Recovery by culture of a mold (e.g., *Aspergillus*, *Fusarium*, Zygomycetes, or *Scedosporium* species)

Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents)⁶

Aspergillosis

Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF

Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses

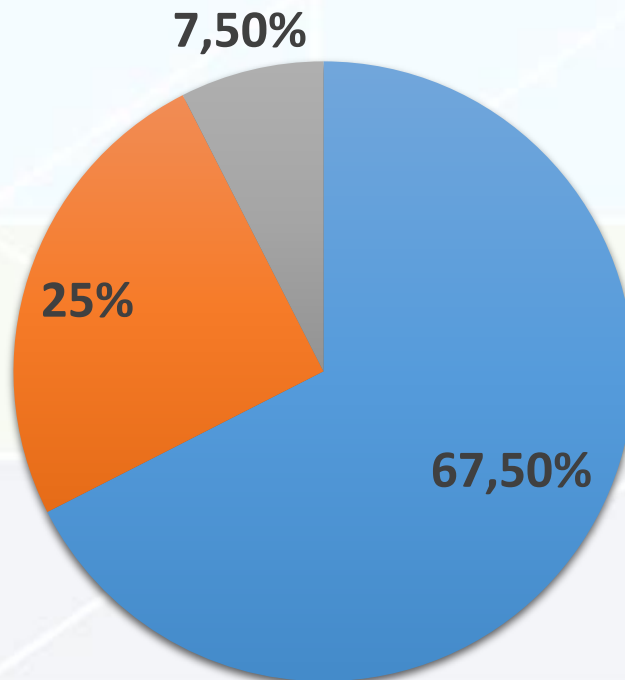
β -D-glucan detected in serum



Resultados

n = 40

Gráfico 1. Incidencia de BDG



EORTC/MSG

95% confirmada (n=38)

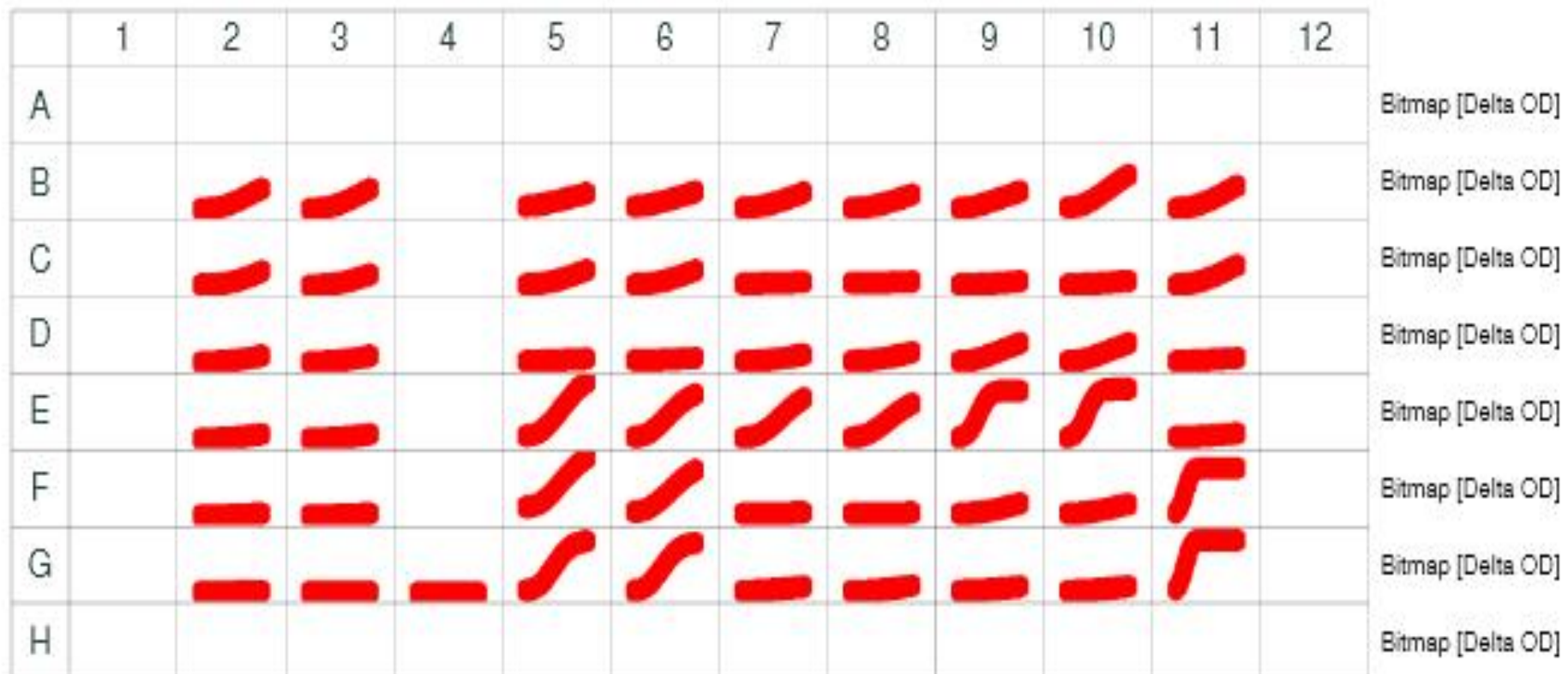
5% probable (n=2)

■ Positivo (27) ■ Negativo (10) ■ Indeterminado (3)

Resultados

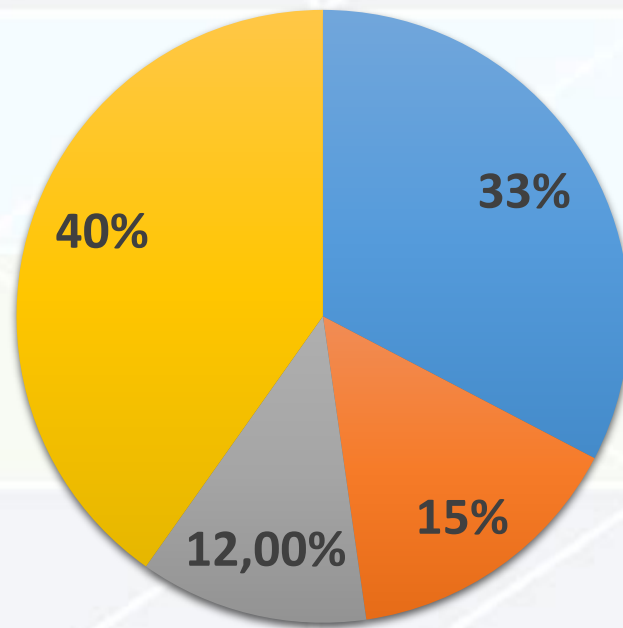
Gráfico 2. Curvas Delta OD

Curves [Delta OD]



Resultados

Gráfico 3. Órgano afectado



■ Pulmon (13)

■ SNC (6)

■ Piel (5)

■ Diseminadas (16)

Género: Hombres 67.5% (n=27)
Mujeres 32.5% (n=13)

Edad: 43 años (16-84 años)

Resultados

Gráfico 4. Tipos de hongos



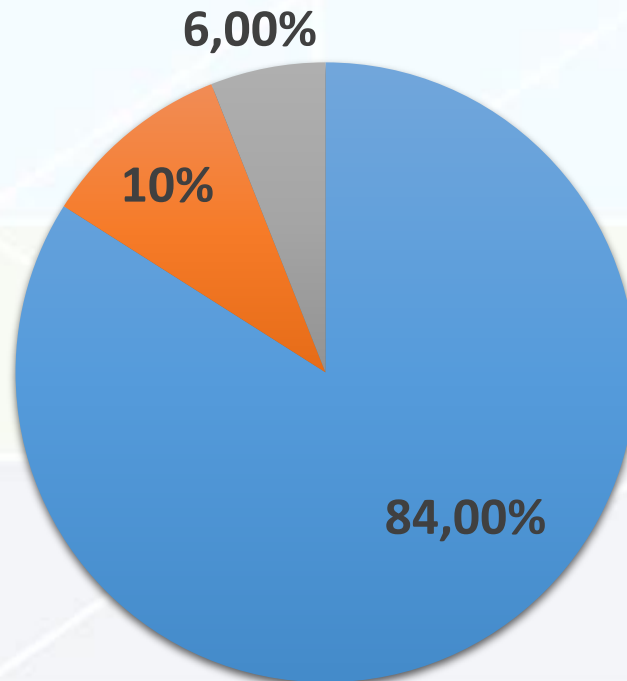
Resultados

- La sensibilidad general de la prueba fue de **65.8%**
- La sensibilidad específica por microorganismo fue:
 - *Pneumocystis*: 100% (4/4)
 - *Aspergillus*: 83.3% (5/6)
 - *Candida*: 81.8% (9/11)
 - *Histoplasma*: 71.4% (5/7)
 - *Criptococo*: 0% (0/5)
 - *Paracoccidioides*: 30% (1/3)
 - *Tricosporum*: 0% (0/1)
 - *Cand/Asp*: 100% (1/1)
 - *Histo/cripto*: 50% (1/2)
- **Especificidad** no calculada porque sólo se incluyeron pacientes con infecciones confirmadas o probables

Resultados

n = 31

Gráfico 5. Incidencia corregida de BDG



Exclusión

5 criptococosis

3 paracoccidioidomicosis

1 tricosporiasis

■ Positivo (26) ■ Negativo (3) ■ Indeterminado (2)



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia

Resultados

Tratamientos antifúngicos

- El 55% (n=22) habían recibido **terapia profiláctica** previo a la toma de la muestra
- El **tiempo medio de días de tratamiento** fue de 6.56 días (0-15 días), de tratamiento previo a la muestra
- **Tratamiento utilizados:**
Fluconazol 40% (n=16), Voriconazol 12.5% (n=5), Anfotericina-B 50% (n=20), Itraconazol 22.5% (n=9), TMP-SMX 10% (n=4) y Caspofungina 22.5% (n=9)

Resultados

Factores del huésped

- **Clínica CES (5):**
 - 2 PCP (VIH)
 - 1 Aspergilosis (No factor de riesgo)
 - 1 Candidiasis (UCI)
 - 1 Criptococosis (VIH)
- **Clínica Las Américas (8):**
 - 4 Aspergilosis (Malignidad hematológica)
 - 1 Candidiasis/Aspergilosis (Malignidad hematológica)
 - 2 Candidiasis (UCI)
 - 1 Criptococosis (VIH)
- **Hospital Manuel Uribe Ángel (2):**
 - 2 Candidiasis (UCI)

Resultados

Factores del huésped

- Hospital General de Medellín (3):
 - 2 Paracoccidioidomicosis (No factor de riesgo)
 - 1 Tricosporiasis (UCI)
- Hospital La María (17):
 - 7 Histoplasmosis (VIH)
 - 3 Criptococosis (VIH)
 - 2 PCP (VIH)
 - 2 Histoplasmosis/Criptococosis (VIH)
 - 2 Candididasis (1 VIH, 1 UCI)
 - 1 Paracoccidioidomicosis (No factor de riesgo)
- Clínica SOMA (5):
 - 4 Candidiasis (3 UCI, 1 QT)
 - 1 Aspergilosis (QT)

Resultados

- Mortalidad global: 37.5% (n= 15)
 - Tricosporiasis (1)
 - Paracocidioidomicosis (1)
 - PCP (2)
 - Histoplasmosis (2)
 - Aspergilosis (2)
 - Candidiasis (5)
 - Criptococosis (2)
- Manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI):
67.5% (n=27) de los pacientes

Fortalezas del estudio

- Primer estudio prospectivo con aplicación clínica en en la ciudad acerca de la presencia del BDG
- Evidencia científica en diferentes ámbitos clínicos
- Contexto clínico con pacientes de la práctica diaria
- Prueba no invasiva, rápida, bajo costo, y permite dirigir tratamiento
- Prueba que no requiere personal ni entrenamiento especializado
- No presencia de falsos negativos

Limitaciones del estudio

- No es un estudio controlado, no casos y controles
- Muestra clínica heterogénea
- La mayoría de pacientes habían recibido previamente tratamiento anti fúngico empírico
- Medición única de BDG
- La mayoría de pacientes eran confirmados

***“There is no more difficult art to acquire
than the art of observation”***

Sir William Osler MD



UNIVERSIDAD CES
Un Compromiso con la Excelencia

Conclusiones

- La prueba de BDG es útil como ayuda diagnóstica en pacientes inmunosuprimidos
- La prueba de BDG es útil para la detección de las IIHs más frecuentes clínicamente
- La prueba de BDG no es útil para las infecciones por *Criptococo*
- Se requieren más estudios para hongos endémicos y poco frecuentes
- Los datos de sensibilidad local del BDG se asemejan a los reportados en la literatura internacional
- Posibilidades de uso para el inicio de “pre-emptive therapy” y tratamiento precoz