



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Frecuencia de Aspergilosis Invasora en  
pacientes con neoplasia hematológica  
formulados con voriconazol en el  
Instituto Nacional de Cancerología ESE  
del 1 de enero de 2013 al 31 de  
diciembre de 2015**

**Juan Pablo Osorio Lombana**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, Especialidad en Infectología

Bogotá D.C., Colombia

2016



**Frecuencia de Aspergilosis Invasora en pacientes con neoplasia hematológica formulados con voriconazol en el Instituto Nacional de Cancerología ESE del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2015**

**Juan Pablo Osorio Lombana**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Infectología**

Directora:

Doctora Sonia Isabel Cuervo Maldonado  
Profesora Titular  
Universidad Nacional de Colombia

Línea de Investigación:

Infecciones en el paciente con cáncer y alteraciones hematológicas

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones  
Hematológicas - GREICAH

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina  
Bogotá D.C., Colombia

2016



## **Agradecimientos**

Al grupo de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E, al Doctor Julio Cesar Gómez Rincón, Doctor Ricardo Sánchez, Ángela del Pilar Reyes Guerrero y Angélica María Arango Gutierrez, coinvestigadores del presente trabajo.



## Resumen

La Aspergilosis Invasora (AI) es una infección oportunista que afecta a personas severamente inmunocomprometidas, su incidencia de las AI se ha incrementado significativamente en los últimos años por el incremento de pacientes en riesgo de padecerla, por estado de inmunosupresión (receptores de trasplante, síndromes linfoproliferativos, mieloma, leucemia, tratamiento prolongado con esteroides sistémicos, infección avanzada o no diagnosticada por VIH), pacientes en estado crítico, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento con esteroides. Además se ha relacionado el aumento en la incidencia de AI con la disminución en la incidencia de candidiasis invasora por el uso profiláctico o terapéutico de azoles en pacientes de alto riesgo.(1-3)

La neutropenia (<500 cél/μl por más de 10 días), la función fagocítica deficitaria y las alteraciones en la inmunidad celular son los principales factores predisponentes. En el escenario de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH), el tipo de donante, la edad del paciente y el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero, constituyen factores de riesgo para AI.(2, 4)

En el INC los aislamientos de *Aspergillus*, corresponden al 5% de todos los aislamientos microbiológicos(5). En Latinoamérica se reportan incidencias de AI entre 5 y 6,5% en pacientes hematológicos(6).

El compromiso pulmonar es el más frecuente relacionado con AI(7). Se caracteriza por invasión y destrucción parenquimatosa con múltiples focos de consolidación, que usualmente se complican con la formación de abscesos y cavitaciones. Tiene un curso rápidamente progresivo en inmunocomprometidos y lento en inmunocompetentes(8). Clínicamente se presenta con disnea, tos, hemoptisis, dolor pleurítico y en algunos pacientes fiebre ya que la respuesta inflamatoria sistémica puede estar modulada por el estado de inmunosupresión. Tanto el dolor pleurítico como la hemoptisis pueden ser manifestación de angioinvasión (9). La AI se debe sospechar en caso de mala respuesta al manejo antibacteriano de amplio espectro en pacientes con neutropenia febril (10).

El voriconazol es el primer triazol de segunda generación desarrollado y aprobado para uso clínico, ofrece una actividad antifúngica amplia que incluye especies de *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*, hongos dematiáceos y dimórficos. Actualmente constituye el tratamiento de elección en AI (11). Sin embargo el voriconazol tiene riesgo de interacciones medicamentosas, efectos adversos potencialmente graves y una farmacocinética compleja, lo que limita el uso en algunos escenarios y obliga a revisar su prescripción de forma apropiada (12). En algunos estudios monocéntricos que incluyen pacientes con neoplasia hematológica, se han descrito formulaciones inapropiadas de antifúngicos en aproximadamente una tercera parte de las prescripciones, incluyendo el uso de voriconazol para el tratamiento de la AI y su uso como medicamento profiláctico

(12-14). De otro lado, algunos estudios demuestran que la mayoría de pacientes con neoplasias hematológicas y sospecha de AI que reciben tratamiento antifúngico, quedan clasificados como AI posible según criterios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer y el National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) (15, 16), en nuestro medio se desconoce la frecuencia de este fenómeno. El uso racional de antifúngicos es importante no solo porque se relaciona con la disminución de los efectos adversos a estos medicamentos, sino por el costo que implica su formulación, sin embargo y a pesar de la importancia clínica, micológica y de costos, el uso racional de los antifúngico ha recibido menor atención comparado con el uso racional de antibacterianos (17).

En el Instituto Nacional de Cancerología – Empresa Social del Estado (INC-ESE) se atiende un número importante de pacientes con neoplasias hematológicas con factores de riesgo para el desarrollo de AI. Conocer las características de los pacientes que reciben voriconazol en el INC ESE, permitirá clasificar el uso de este fármaco en AI, aplicando los criterios EORTC/MSG y hacer una aproximación al conocimiento de la epidemiología local de la AI. Con los resultados de este estudio se espera sugerir estrategias para la profilaxis o el tratamiento de la infección fúngica invasora en nuestro medio.

**Palabras clave: voriconazol, neoplasias hematológicas, aspergilosis.**



## Abstract

Invasive aspergillosis (IA) is an opportunistic infection affecting immunocompromised patients. Its incidence has increased in the last years because of the rising amount of patients at risk (immunocompromised, critically ill, or with chronic obstructive pulmonary disease). Neutropenia is the main risk factor for IA. Pulmonary IA is the most frequent clinical presentation in patients with hematologic malignancies. Voriconazole is a second generation azole which offers antifungal activity against *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*, dematiaceous and dimorphic fungi. It is considered the first line agent for the treatment of aspergillosis. Due to its complex pharmacokinetics, the use of voriconazole confers a risk of drug-drug interactions and potentially severe adverse effects. Some studies have shown that one third of antifungal prescriptions may be inappropriate, including the therapeutic or prophylactic use of voriconazole. Also the patients with suspected IA, are classified as possible (according to EORTC/MSG criteria) when they receive an antifungal agent, lacking microbiological criteria. The frequency of these phenomena is unknown in our institution. Knowing the characteristics of patients receiving voriconazole in the INC ESE, may allow us to evaluate the use of this drug in the IA, categorize the diagnosis of IA according to EORTC/MSG criteria, and make an initial approach to the local epidemiology of IA.

**Keywords:** voriconazole, hematologic neoplasms, aspergillosis.



# Contenido

	Pág.
Resumen .....	VII
Lista de tablas .....	XII
1. Planteamiento del problema y justificación .....	13
2. Objetivos generales y específicos .....	15
3. Marco teórico.....	16
4. Metodología .....	21
5. Conducción del estudio.....	26
6. Resultados/Productos esperados.....	30
7. Impacto esperado a partir del uso de los resultados .....	32
8. Presupuesto .....	34
A. Anexo 1.Tabla 1. Criterios para definición de AI probada, probable y posible (6)37	
B. Anexo 2. Formato de Recolección de Datos .....	41
Bibliografía .....	43

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1:</b> Descripción de variables.....	23

# 1. Planteamiento del problema y justificación

La AI es una infección oportunista que afecta principalmente a pacientes con neoplasia hematológica y a receptores de trasplante, siendo la neutropenia el principal factor de riesgo asociado a su presentación (1, 2, 4). El voriconazol, es un azol de segunda generación, es el medicamento de elección en el tratamiento de primera línea de la AI, sin embargo, su uso tiene riesgo de reacciones adversas e interacciones medicamentosas (11).

La aproximación al diagnóstico de AI en la práctica clínica es compleja, teniendo en cuenta que no siempre se puede llevar al paciente a procedimientos invasivos para tener evidencia histológica o microbiológica de la infección fúngica invasora. El grupo de la EORTC/MSG propuso unos criterios diagnósticos clínicos, micológicos e de imagenología que permiten clasificar la AI como posible, probable o probada, haciendo un constructo diagnóstico de acuerdo a los criterios encontrados en el paciente. El escenario clínico más frecuente para la prescripción de los antifúngicos es el de la AI posible, pues en la mayoría de los casos no se logran identificar criterios microbiológicos que mejoren la certeza diagnóstica (15, 16, 18). Es por esto que la mayoría de prescripciones de voriconazol para el tratamiento de AI en algunos centros, se realiza con diagnóstico posible de AI según criterios EORTC. El uso indiscriminado de antifúngicos expone a los pacientes a efectos adversos e interacciones medicamentosas, se estima en algunos estudios que la prescripción inapropiada de antifúngicos constituye entre el 26,9 y el 74% de las formulaciones (19).

El INC ESE es una institución de orden Nacional que atiende pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas. La neutropenia febril

postquimioterapia es un escenario clínico frecuentemente encontrado en la institución, lo cual se relaciona con la prescripción de terapia antimicrobiana de forma empírica, incluyendo el inicio de tratamiento antifúngico. Con el presente estudio se pretende conocer la frecuencia de pacientes que cumplen criterios EORTC/MSG de AI entre todos los pacientes con neoplasia hematológica que reciben voriconazol durante su estancia en el INC, lo cual permitirá describir el patrón de uso de éste antifúngico y analizar la forma en la que se está construyendo el diagnóstico de AI; además realizar una primera aproximación a describir las características clínicas, paraclínicas y epidemiológicas de pacientes con AI en el INC.

## **2. Objetivos generales y específicos**

### **2.1 Objetivo general:**

Establecer la frecuencia de Aspergilosis Invasora en pacientes con neoplasia hematológica que reciben Voriconazol en el INC ESE entre 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015.

### **2.2 Objetivos específicos:**

- Describir variables demográficas de los pacientes que reciben voriconazol por sospecha de AI en el INC entre el 1° de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015.
- Describir la presentación clínica de los pacientes con neoplasia hematológica y diagnóstico de AI según los criterios EORTC/MSG tratados con voriconazol en el INC entre el 1° de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015.
- Describir los hallazgos paraclínicos (de imagenología, de laboratorio clínico e histológicos) en los pacientes con neoplasia hematológica con diagnóstico de AI según criterios EORTC/MSG.

### **3. Marco teórico**

La Aspergilosis Invasora (AI) es una infección oportunista que afecta a personas severamente inmunocomprometidas, principalmente a pacientes con neoplasias hematológicas o pacientes con trasplante (1). La incidencia de las AI se ha incrementado significativamente en los últimos años por el incremento de pacientes en riesgo de padecerla, por estado de inmunosupresión (receptores de trasplante, síndromes linfoproliferativos, mieloma, leucemia, tratamiento prolongado con esteroides sistémicos, infección avanzada o no diagnosticada por VIH), pacientes en estado crítico, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento con esteroides(2). Además se ha relacionado el aumento en la incidencia de AI a la disminución en la incidencia de candidiasis invasora por el uso profiláctico o terapéutico de azoles en pacientes de alto riesgo (3).

La neutropenia (<500 células/mm<sup>3</sup> por más de 10 días), la función fagocítica deficitaria y las alteraciones en la inmunidad celular son los principales factores predisponentes. En el escenario de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el tipo de donante, la edad del paciente y el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero, constituyen factores de riesgo para AI (2, 4).

En el INC los aislamientos de *Aspergillus*, corresponden al 5% de todos los aislamientos microbiológicos (5). En Latinoamérica se reportan incidencias de AI entre 5 y 6.5% en pacientes hematológicos (6). Algunos estudios de vigilancia han mostrado una incidencia acumulada a 12 meses de AI en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos entre 1.6 y 3%(20).



La mortalidad de la AI en pacientes con neoplasia hematológica varía de acuerdo a la enfermedad de base, entre el 86,7 y 90% en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, y del 49,3 hasta el 77% en pacientes con linfoma o leucemia (15).

Para la aproximación al diagnóstico, la European Organization for Research and Treatment of Cancer y el National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) establecieron los criterios para el diagnóstico de infección fúngica invasora (Ver anexo 1) que incluyen factores del hospedero, criterios clínicos y micológicos. El diagnóstico de infección fúngica probable se hace al encontrar un criterio positivo de cada grupo; si no hay criterio micológico, se consideran como infección fúngica invasora posible(7). La definición por criterios EORTC de AI, si bien se considera una definición operativa para fines epidemiológicos, ha sido utilizada por algunos grupos para la evaluación de la prescripción apropiada de antifúngicos (21).

Dentro de las presentaciones clínicas de AI, el compromiso pulmonar es el más frecuente. Además se describen las formas traqueobronquial (colonización, obstructiva, pseudomembranosa y ulcerativa), cerebral, de senos paranasales, osteoarticular, cutánea, cardíaca, gastrointestinal, ocular y peritoneal, entre otras (7).

La AI pulmonar se caracteriza por invasión y destrucción parenquimatosa con múltiples focos de consolidación, que usualmente se complican con la formación de abscesos y cavitaciones (8). Tiene un curso rápidamente progresivo en inmunocomprometidos y lento en inmunocompetentes. Clínicamente se presenta con disnea, tos, hemoptisis, dolor pleurítico y en algunos pacientes fiebre ya que la respuesta inflamatoria sistémica puede estar modulada por el estado de inmunosupresión. Tanto el dolor pleurítico como la hemoptisis pueden ser

manifestación de angioinvasión (9). La AI se debe sospechar en caso de mala respuesta al manejo antibacteriano de amplio espectro en pacientes con neutropenia febril (10).

Imaginológicamente la tomografía de tórax con cortes de alta resolución tiene mejor rendimiento que la radiografía simple para el diagnóstico, y se pueden observar opacidades nodulares múltiples o lesiones de base pleural, rodeadas de una atenuación menor (signo de halo) debido a la hemorragia perilesional. Posteriormente las lesiones nodulares se cavitan de forma circunferencial o formando signo de aire creciente secundario a necrosis, signo que se presenta usualmente en el momento en que se está recuperando de la neutropenia (22). El diagnóstico es complejo y requiere como prueba de oro la evidencia histopatológica de *Aspergillus* sp, además de la confirmación con cultivo, pues la evidencia de hifas es inespecífica para cualquier infección por hialohifomicetos (7).

El diagnóstico micológico no invasivo de la aspergilosis pulmonar tiene en cuenta la detección de 2 componentes de la pared celular: el antígeno galactomanano y el beta-D-glucano. La detección sérica de galactomanano en pacientes con leucemia o receptores de trasplante de médula ósea ha demostrado una sensibilidad del 71% y especificidad del 89%, sin embargo el rendimiento de la prueba varía entre los diferentes grupos de pacientes. En pacientes con terapia antifúngica previa, la sensibilidad puede disminuir hasta el 30% (23). Se pueden encontrar falsos positivos para galactomanano en suero con el uso de algunos betalactámicos (principalmente piperacilina-tazobactam) y soluciones endovenosas que contengan gluconato. Además puede haber reacción cruzada con infecciones por otros hongos incluyendo hongos dimórficos. Algunos estudios han demostrado que la detección de galactomanano en LBA tiene mejor

rendimiento que la detección en suero, alcanzando sensibilidad y especificidad mayores al 90%, que varían dependiendo del punto de corte para definir positividad de la prueba. Algunos grupos han propuesto la medición seriada de galactomanano como evaluación de la respuesta al tratamiento y factor pronóstico (1, 15, 24).

El voriconazol es el primer triazol de segunda generación desarrollado y aprobado para uso clínico, ofrece una actividad antifúngica amplia que incluye especies de *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*, hongos dematiáceos y dimórficos. Actualmente constituye el tratamiento de elección en AI (11). Sin embargo el voriconazol tiene riesgo de interacciones medicamentosas, efectos adversos potencialmente graves y una farmacocinética compleja, lo que limita el uso en algunos escenarios y obliga a revisar su prescripción de forma apropiada (12). En algunos estudios monocéntricos que incluyen pacientes con neoplasia hematológica, se han descrito formulaciones inapropiadas de antifúngicos en aproximadamente una tercera parte de las prescripciones, incluyendo el uso de voriconazol para el tratamiento de la AI y su uso como medicamento profiláctico (12-14) . De otro lado, algunos estudios demuestran que la mayoría de pacientes con neoplasias hematológicas y sospecha de AI que reciben tratamiento antifúngico, quedan clasificados como AI posible según criterios EORTC/MSG. (15, 16), en nuestro medio se desconoce la frecuencia de este fenómeno. El uso racional de antifúngicos es importante no solo porque se relaciona con la disminución de los efectos adversos a estos medicamentos, sino por el costo que implica su formulación, sin embargo y a pesar de la importancia clínica, micológica y de costos, el uso racional de los antifúngicos ha recibido menor atención comparado con el uso racional de antibacterianos (17).



## **4. Metodología**

### **4.1 Diseño del estudio:**

Descriptivo observacional de corte transversal.

### **4.2 Hipótesis operativas:**

El presente estudio es observacional descriptivo, no se plantean hipótesis.

### **4.3 Definición de sujetos de estudio:**

Hombres y mujeres mayores de 18 años con neoplasia hematológica que reciben voriconazol entre el 1° de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015 en el INC ESE.

Para el cálculo de tamaño de muestra se tuvo en cuenta los siguientes supuestos:

La proporción estimada (teórica) de AI (cumpliendo criterios EORTC/MSG) en pacientes formulados con antifúngicos con neoplasias hematológicas, según el estudio de des Champs-Bro y colaboradores, es del 15,6%. (15), con un IC del 95% y una precisión del 6% alrededor del estimador el tamaño de muestra calculado es de 137 pacientes con neoplasia hematológica y reciban voriconazol. El cálculo de tamaño de muestra se realizó con el programa EPIDAT versión 3.1.

#### **4.3.1 Criterios de Inclusión:**

Pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en el servicio de Hematología del INC ESE en el período comprendido entre el 1° de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015, quienes hayan sido formulados durante su estancia con voriconazol y hayan recibido al menos una dosis.

#### **4.3.2 Criterios de Exclusión:**

Se excluirán aquellos pacientes que después de aplicar los criterios EORTC/MSG para clasificar la AI en posible, probada o confirmada no puedan ser incluidos en ninguna de estas categorías debido a que no cumplan con los criterios.

Pacientes tratados con voriconazol por indicación diferente a AI, ausencia de datos epidemiológicos del paciente, pacientes remitidos a otra institución antes de establecer el diagnóstico de AI.

#### **4.4. Descripción de las intervenciones:**

El presente es un estudio observacional, no se van a realizar intervenciones.

#### **4.5. Procedimientos:**

Del registro de las formulaciones de voriconazol que informe el grupo de farmacia del INC ESE, se identificarán los números de registro de archivo de los pacientes. Con el número del registro de archivo de los pacientes que hayan recibido voriconazol en el tiempo de observación, un investigador hará la búsqueda de la historia clínica correspondiente en el sistema SAP del INC ESE. Se elaborará el formato de recolección de caso en la plataforma RedCAP en el que se registrarán las variables clínicas, demográficas y de laboratorio que describan las características de los pacientes, habrá dos versiones electrónicas de cada formato que serán alimentadas independientemente por dos investigadores, al final de la recolección de los datos se confrontarán las dos bases y se determinarán errores o discrepancias. La determinación de la clasificación de los casos de AI será realizada por dos evaluadores que hacen parte del equipo investigador con experiencia clínica en infectología y AI. En caso de presentarse discrepancia entre los dos evaluadores se hará consenso y de no tener acuerdo se acudirá a un tercer experto.

#### **4.6. Plan de análisis:**

Dada la naturaleza del estudio se utilizarán los métodos de análisis estadísticos y se considerarán las siguientes herramientas estadísticas descriptivas: para el

caso de variables categóricas se utilizará porcentaje como medidas de resumen, para las variables continuas se utilizarán medias o medianas junto con sus correspondientes medidas de dispersión (desviación estándar o rangos intercuartílicos) dependiendo de la simetría de las variables. Los estimadores serán reportados junto con sus intervalos de confianza del 95%. Los análisis estadísticos se realizarán con el programa R.

Tabla 1. Descripción de Variables

<b>Variable</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Unidad de medida</b>
Iniciales	Nominal	Primera letra de nombres y apellidos
Identificación	Nominal	Número de RA registrado en historia clínica
Sexo	Nominal	Hombre/Mujer
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Fecha de Ingreso	Cuantitativa continua	Días transcurridos desde Enero 1 de 1960 hasta el ingreso
Fecha de Egreso	Cuantitativa continua	Días transcurridos desde Enero 1 de 1960 hasta el egreso
Estado al Egreso	Nominal	Vivo/Muerto
Fecha de Muerte	Cuantitativa continua	Días transcurridos desde Enero 1 de 1960 hasta la muerte
Causa de Muerte	Nominal	Diagnóstico de muerte registrado en la historia clínica.
Diagnóstico Oncológico	Nominal	Diagnóstico registrado en historia clínica o en último control ambulatorio
Clasificación	Nominal	De novo / Recaída / Remisión / Cuidado Paliativo. Según respuesta de neoplasia al manejo
Esquema de Quimioterapia	Nominal	Acrónimo o descripción del último esquema de quimioterapia recibido. Se registrará "No" de no haber recibido quimioterapia reciente o durante hospitalización.
Comorbilidades	Nominal	Se describen todas las enfermedades

		registradas en historia clínica, descritas en los diagnósticos o en los antecedentes
Fecha Inicio Voriconazol	Cuantitativa continua	Días transcurridos desde Enero 1 de 1960 hasta el momento de la formulación inicial de Voriconazol
Fecha Suspensión Voriconazol	Cuantitativa continua	Días transcurridos desde Enero 1 de 1960 hasta el último día de formulación de Voriconazol
Recuento Absoluto de Neutrófilos	Cuantitativa continua	Recuento de neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> ) el día de inicio de voriconazol
Ingreso a UCI	Nominal dicotómica	Sí/No, si se registra ingreso a UCI durante hospitalización
Días de Estancia en UCI	Cuantitativa Discreta	Duración de la estancia en UCI en días completos
Soporte Vasoactivo	Nominal dicotómica	Sí/No, según haya requerido soporte vasoactivo
Soporte Ventilatorio	Nominal dicotómica	Sí/No, según haya requerido soporte ventilatorio
Días de Ventilación Mecánica	Cuantitativa Discreta	Duración de soporte ventilatorio en días completos
Trasplante de Médula Ósea	Nominal dicotómica	Sí/No, ha sido receptor de progenitores hematopoyéticos
Uso prolongado de esteroide	Nominal dicotómica	Sí/No, si recibe dosis de 0,3 mg/kg/día de prednisolona por 3 semanas o más
Inmunosupresión no Quimioterapia	Nominal dicotómica	Sí/No, si recibe inmunosupresores como Ciclosporina, tratamiento anti-TNF alfa, alemtuzumab
Diagnóstico por Tinción	Cualitativa Nominal	Positivo/Negativo/No se realizó
Diagnóstico por Cultivo	Cualitativa Nominal	Positivo/Negativo/No se realizó
Diagnóstico por Biopsia	Cualitativa Nominal	Positivo/Negativo/No se



		realizó
Microorganismo aislado	Nominal	Género y especie de microorganismo
Origen Muestra	Nominal	Pulmón, seno paranasal, cerebro, esputo, lavado broncoalveolar
Galactomanano	Cuantitativa continua	Índice de galactomanano reportado por laboratorio
Fecha de GM	Cuantitativa continua	Días transcurridos desde Enero 1 de 1960 hasta el momento de la determinación de galactomanano
Muestra de determinación GM	Cualitativa Nominal	Suero, Lavado broncoalveolar
Hallazgos de imagenología	Cualitativa Nominal	Descripción de hallazgos de imagenología del parénquima pulmonar descritos en lectura de radiología
Sinusitis	Nominal dicotómica	Sí/No, hallazgos de sinusitis en TAC.
Compromiso SNC	Nominal dicotómica	Sí/No, según registro en historia clínica o neuroimagen
Otra forma de Aspergilosis	Nominal dicotómica	Sí/No, según diagnóstico registrado en historia clínica
Descripción Otra forma de Aspergilosis	Nominal	Describir diagnóstico de aspergilosis según localización topográfica.

## **5. Conducción del estudio**

### **5.1. Sitio de investigación**

El presente estudio será realizado a partir de la revisión de historias clínicas del programa SAP dentro de las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología: servicios de infectología, laboratorio clínico, servicio de hematología y grupo de farmacia institucional. Se usará el computador del servicio de Infectología con el fin de garantizar la captación de la totalidad de los pacientes requeridos, la adecuada recolección de las variables del estudio para cada uno de los individuos y la custodia de los datos. Dado que no involucra la toma ni el procesamiento de muestras la presente investigación no requiere una infraestructura especial para su desarrollo.

## **5.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos**

No aplica.

## **5.3. Archivo de datos y sistematización**

La revisión de historias clínicas y la consecución de los pacientes del estudio se realizarán a partir de las bases de datos confidenciales de los servicios de hematología, infectología, sistemas y laboratorio clínico. Se revisarán las historias clínicas de los pacientes consignadas en el sistema SAP, con base en la información de los datos de formulaciones de voriconazol obtenida del grupo de farmacia del INC. Por cada uno de los pacientes identificados se diligenciará un formulario con las variables de interés (Anexo 2), en RED CAP y habrá dos versiones que serán alimentadas independientemente por dos investigadores, al final de la recolección de los datos se confrontarán las dos bases y se determinarán errores o discrepancias. Solo tendrán acceso a la información el grupo de investigadores mientras se realiza la recolección de datos.

## **5.4. Consideraciones éticas**

El proyecto de investigación propuesto es un estudio descriptivo -observacional de corte transversal, dirigido a evaluar la utilización de voriconazol en pacientes con diagnóstico de AI en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Teniendo en cuenta el diseño metodológico y en consenso con la declaración de Helsinki (25) y la pauta No. 1 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias médicas (CIOMS) (26) el estudio es viable desde el punto de vista ético dado que permite llenar un vacío de conocimiento usando un diseño aceptado y con la participación de diferentes profesionales de la salud idóneos para la recolección, análisis e interpretación de los datos obtenidos. Adicionalmente permite el Fortalecimiento de la capacidad de investigación a través del entrenamiento del personal de salud lo que constituye un elemento importante de mejoramiento para las instituciones involucradas. Según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia la presente investigación se considera sin riesgo dado que es un estudio retrospectivo, sin ninguna intervención sobre variables fisiológicas,

biológicas, psicológicas o sociales de los pacientes y la fuente de consecución de datos es la revisión de historias clínicas, la cual, no afecta aspectos sensitivos de la conducta de los individuos participantes en el estudio. Dado lo anterior y en consenso con la Pauta No. 4 del CIOMS podría omitirse la realización de consentimiento informado ya que la misma es difícil de garantizar por el carácter retrospectivo y podría limitar la obtención de los datos requeridos para el estudio; teniendo en cuenta la reglamentación internacional y nacional y considerando que el estudio aquí propuesto se clasifica como investigación con riesgo mínimo se someterá a valoración por el comité de ética e investigaciones institucional para excluir la aplicación de consentimiento informado.

Adicionalmente y en consenso con las declaraciones previamente mencionadas tanto el protocolo como el proceso y el resultado final del estudio serán sometidos a verificación y aprobación por parte del Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Cancerología y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia para su implementación y control de calidad.

## **5.5. Seguridad**

No aplica.

## **5.6. Consideraciones ambientales**

El presente estudio en virtud de su diseño metodológico no implica riesgos ambientales que requieran estrategias de mitigación por parte del grupo de investigadores.

## **5.7. Confidencialidad**

El grupo investigador en conjunto se compromete a garantizar la confidencialidad de los datos durante todo el proceso del estudio. En primer lugar se mantendrá oculta la identidad de los individuos en las publicaciones científicas derivadas del mismo y dado que no se requerirá consentimiento informado en virtud del diseño

metodológico escogido se omite las limitaciones de confidencialidad derivadas de la misma. Adicionalmente, el manejo de la información estará limitado a los investigadores en las diferentes etapas definidas dentro del proceso de investigación.

### **5.8. Aseguramiento y control de la calidad**

Siendo un estudio de realización en el Instituto Nacional de Cancerología en conjunto con la Universidad Nacional de Colombia se encuentra cubierto por el sistema de monitoria de investigación del INC. Además, los investigadores se comprometen a la verificación mensual en cabeza del Investigador principal de la calidad de los datos recolectados y su procesamiento.

## 6. Resultados/Productos esperados

### 6.1 Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Artículo publicado en revistas indexadas (ISI)	1 artículo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunidad científico-académica relacionada con el tema en el ámbito nacional</li> <li>• Instituciones de Salud</li> <li>• Entes gubernamentales / Estado</li> <li>• Comunidad general</li> </ul>

### 6.2 Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Título en la especialidad de Infectología en un estudiante de la Universidad Nacional de Colombia	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Universidad Nacional de Colombia.</li> <li>• Equipo investigador</li> <li>• Sociedad en general</li> </ul>

### 6.3 Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

<b>Resultado/Producto esperado</b>	<b>Indicador</b>	<b>Beneficiario</b>
Presentación en de congresos de Investigación	1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Investigadores en la temática</li><li>• Agremiaciones de profesionales</li><li>• Sociedades científicas</li><li>• Instituciones de Salud</li><li>• Universidades / Entes académicos</li><li>• Entes gubernamentales / Estado</li><li>• Comunidad general</li></ul>

## 7. Impacto esperado a partir del uso de los resultados

Se espera con el estudio describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con Aspergilosis Invasora y neoplasias hematológicas en el INC, lo que permitirá aproximarse a la epidemiología local, conocer sus complicaciones y revisar la forma en la que se construye el diagnóstico de AI probada, posible o probable (según criterios EORTC/MSG).

Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto	Indicador verificable	Supuestos
<p>Uso racional del voriconazol en pacientes hematológicos con sospecha de AI en el INC.</p> <p>Proponer estrategias para mejorar el consumo de voriconazol en el grupo de hematología</p>	1 año	Número de pacientes con diagnóstico de AI (probada, probable o posible)/Número de pacientes formulados con voriconazol	Clasificar los pacientes con diagnóstico de AI según los criterios EORTC formulados con voriconazol en el servicio de hematología del INC



---

Fortalecimiento del lazo de cooperación entre el INC y la Universidad Nacional de Colombia.	1 año	Número de estudios publicados en convenio por INC – universidad Nacional de Colombia.	de Que se continúe y fortalezca el trabajo inter institucional y entre grupos de investigación.
---	-------	---	---

## 8. Presupuesto

CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN						TOTAL
	OTRAS FUENTES		FUNCIONAMIENTO		UNIVERSIDAD NACIONAL		
	2016	2017	2016	2017	2016	2017	
Talento Humano	\$ 3.395.360	\$ 39.963.387	\$ 552.252	\$ 6.111.057	\$ 760.962	\$ 8.956.523	\$ 59.739.541
Servicios Técnicos	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
Compra de equipos	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
Materiales y Suministros	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
Equipos de uso propio	\$ -	\$ -	\$ 2.459.000	\$ 2.631.130	\$ -	\$ -	\$ 5.090.130
Gastos Operacionales	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
Arrendamiento Bienes muebles e inmuebles	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
Reordenamiento y Reforzamiento Estructural	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
Gastos administrativos	\$ -	\$ -	\$ 121.792	\$ 1.433.491	\$ -	\$ -	\$ 1.555.283
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 3.395.360</b>	<b>\$ 39.963.387</b>	<b>\$ 3.133.044</b>	<b>\$ 10.175.678</b>	<b>\$ 760.962</b>	<b>\$ 8.956.523</b>	<b>\$ 66.384.954</b>





## A. Anexo 1. Tabla 1. Criterios para definición de AI probada, probable y posible (6)

Factores del Hospedero	<p>Recuento de neutrófilos absoluto <math>&lt; 500</math> neutrófilos/mm<sup>3</sup> por <math>&gt; 10</math> días relacionada con el inicio de la enfermedad fúngica.</p> <p>Receptor de trasplante alogénico de células progenitoras.</p> <p>Uso prolongado de esteroides a una dosis mínima de 0.3 mg/kg/día de prednisona o su equivalente por <math>&gt; 3</math> semanas.</p> <p>Tratamiento con inmunosupresores como ciclosporina, bloqueadores de FNT-alfa, anticuerpos monoclonales específicos (alemtuzumab) o análogos de nucleósido por los últimos 90 días.</p> <p>Inmunodeficiencia hereditaria severa (enfermedad granulomatosa crónica, inmunodeficiencia combinada severa)</p>
Criterios micológicos  (Citología, directo por microscopía o cultivo)	<p>Micelios en esputo, LBA, cepillado bronquial, o aspirado sinusal indicado por lo menos con uno de los siguientes: presencia de elementos fúngicos indicativos de un moho, aislamiento en cultivo de un moho.</p> <p>Pruebas indirectas (detección de antígenos o elementos de pared celular)</p> <p>Antígeno Galactomanano en plasma, suero, LBA o líquido cefalorraquídeo.</p> <p>Detección de beta-D-glucano en suero.</p>
Criterios clínicos	<p>Enfermedad de tracto respiratorio inferior</p> <p>Presencia de 1 de 3 signos en TAC: densidades bien circunscritas</p>

	<p>con o sin signo de halo, signo de aire creciente, cavitación.</p> <p>Traqueobronquitis</p> <p>Ulceración traqueobronquial, nódulos, membranas, placas o escaras evidenciadas en broncoscopia.</p> <p>Infección sinonasal</p> <p>Imagen sugestiva de sinusitis + al menos 1 de los siguientes: dolor localizado agudo (incluyendo el irradiado al ojo), úlceras nasales con escara negra, extensión desde los senos paranasales a través de barreras óseas incluyendo órbita.</p> <p>Infección del sistema nervioso central</p> <p>1 de los siguientes: lesiones focales en imaginología, realce meníngeo en IRM o TAC.</p>
<p>Infección Fúngica Invasora Probada</p>	<p>Presencia por histopatología o citología de hifas septadas, procedentes de biopsia o aspiración con aguja, con evidencia (microscópica o por imagen) de daño tisular asociado.</p> <p>Cultivo Positivo para <i>Aspergillus</i>, procedente de una muestra obtenida por procedimiento estéril de localización anatómica habitualmente estéril en donde existen datos clínicos o radiológicos compatibles (se excluye lavado broncoalveolar, orina y mucosas).</p> <p>Hemocultivos positivos para <i>Aspergillus</i> se interpretan como contaminación.</p> <p>No se requiere factores del huésped o signos clínicos.</p>
<p>Infección Fúngica Invasora Probable</p>	<p>1 criterio de factor de riesgo del hospedero, más</p> <p>1 criterio micológico, más</p> <p>1 criterio clínico; en relación temporal con el episodio y compatible con los hallazgos micológicos, excluyendo etiologías alternativas.</p>
<p>Infección Fúngica Invasora Posible</p>	<p>1 criterio de factor de riesgo del hospedero, más</p> <p>1 criterio clínico, más</p>

---

	Criterio micológico ausente.
--	------------------------------





## B. Anexo 2. Formato de Recolección de Datos

Instituto Nacional de Cancerología  
Grupo de Área Medicina Interna  
Grupo de Investigaciones en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y alteraciones Hematológicas  
– GREICAH

Frecuencia de Aspergilosis Invasora en pacientes formulados con voriconazol en el INC ESE

Fecha de Recolección (DD/MM/AAAA): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

Código del Paciente: \_\_\_\_\_

Nombre (iniciales): \_\_\_\_\_

RA: \_\_\_\_\_

Edad (años cumplidos): \_\_\_\_\_

Fecha de Ingreso (DD/MM/AAAA): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha de Egreso (DD/MM/AAAA): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

Estado al egreso (vivo/muerto): \_\_\_\_\_ Fecha de muerte: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

Causa de Muerte: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Oncológico:

Estadío (I-IV): \_\_\_\_\_

Esquema de quimioterapia (protocolo): \_\_\_\_\_

Comorbilidades: \_\_\_\_\_

Voriconazol: Fecha de Inicio: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha de Suspensión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

Recuento Absoluto de Neutrófilos (día inicio Voriconazol): \_\_\_\_\_

Ingreso a UCI: \_\_\_\_\_ Días de estancia en UCI: \_\_\_\_\_ Soporte Vasoactivo: \_\_\_\_\_

Soporte Ventilatorio: \_\_\_\_\_ Días de Ventilación: \_\_\_\_\_

Trasplante de Médula Ósea: \_\_\_\_\_

Uso prolongado de esteroides (0.3 mg/kg/día x 3 semanas): \_\_\_\_\_

Inmunosupresión (no quimioterapia): \_\_\_\_\_

Diagnóstico

Tinción: \_\_\_\_\_ Cultivo: \_\_\_\_\_ Biopsia: \_\_\_\_\_ Microorganismo aislado: \_\_\_\_\_

Muestra: \_\_\_\_\_  
Galactomanano: \_\_\_\_\_ Fecha determinación: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Muestra (suero, LBA): \_\_\_\_\_  
Hallazgos de imagenología (halo, aire creciente, nódulo, vidrio esmerilado, consolidación): \_\_\_\_\_  
Sinusitis: \_\_\_\_\_ Compromiso SNC: \_\_\_\_\_ Otra forma: \_\_\_\_\_

## Bibliografía

1. Arvanitis M, Mylonakis E. Diagnosis of invasive aspergillosis: recent developments and ongoing challenges. *European journal of clinical investigation*. [Review]. 2015 Jun;45(6):646-52.
2. Quindós S, Eraso E. Importancia actual de la aspergilosis invasora. In: Pontón J, editor. *Aspergilosis Invasora Guía de bolsillo*. 2a ed: Revista Iberoamericana de Micología; 2009.
3. Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *International journal of hematology*. 2012 Dec;96(6):748-57.
4. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. [Review]. 2007 Jun;100(6):317-34.
5. Cuervo-Maldonado SI, Bermúdez CD, Enciso L, Gómez-Rincón JC, Acosta S, Castillo JS, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol*. 2014;18(4):186 - 96.
6. Nucci M, Anaissie E. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid-organ transplantation--focus on aspergillosis. *Clinics in chest medicine*. [Review]. 2009 Jun;30(2):295-306, vii.
7. Cuervo-Maldonado SI, Gómez-Rincón JC, Rivas P, Guevara FO. Actualización en Aspergilosis con Énfasis en Aspergilosis Invasora. *Infectio*. 2010;14(S2):S131 - S44.
8. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infectious disease clinics of North America*. [Review]. 2006 Sep;20(3):545-61, vi.
9. Dimopoulos G, Karampela I. Pulmonary Aspergillosis: Different Diseases for the Same Pathogen. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2009;16(2):68 - 73.
10. Thompson GR, 3rd, Patterson TF. Pulmonary aspergillosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. [Review]. 2008 Apr;29(2):103-10.

11. Cecil JA, Wenzel RP. Voriconazole: a broad-spectrum triazole for the treatment of invasive fungal infections. *Expert review of hematology*. [Review]. 2009 Jun;2(3):237-54.
12. Ramirez E, Garcia-Rodriguez J, Borobia AM, Ortega JM, Lei S, Barrios-Fernandez A, et al. Use of antifungal agents in pediatric and adult high-risk areas. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2012 Mar;31(3):337-47.
13. Vazin A, Davarpanah MA, Ghalesoltani S. Antifungal agent utilization evaluation in hospitalized neutropenic cancer patients at a large teaching hospital. *Drug, healthcare and patient safety*. 2015;7:97-102.
14. Fabien L, Foroni L, Brion JP, Maubon D, Stahl JP, Pavese P. [Adequacy of antifungal agents in a teaching hospital: too many inappropriate prescriptions despite training]. *Presse medicale*. 2014 Sep;43(9):e241-50.
15. des Champs-Bro B, Leroy-Cotteau A, Mazingue F, Pasquier F, Francois N, Corm S, et al. Invasive fungal infections: epidemiology and analysis of antifungal prescriptions in onco-haematology. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2011 Apr;36(2):152-60.
16. Aguilar-Guisado M, Martin-Pena A, Espigado I, Ruiz Perez de Pipaon M, Falantes J, de la Cruz F, et al. Universal antifungal therapy is not needed in persistent febrile neutropenia: a tailored diagnostic and therapeutic approach. *Haematologica*. 2012 Mar;97(3):464-71.
17. Ramos A, Perez-Velilla C, Asensio A, Ruiz-Antoran B, Folguera C, Cantero M, et al. Antifungal stewardship in a tertiary hospital. *Revista iberoamericana de micologia*. 2015 Oct-Dec;32(4):209-13.
18. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin JC, Phai Pang KA, Fornecker LM, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012 Oct;67(10):2506-13.
19. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Munoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014 Jul;69(7):1993-9.
20. Gregg KS, Kauffman CA. Invasive Aspergillosis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Treatment. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. [Review]. 2015 Oct;36(5):662-72.
21. Micallef C, Aliyu SH, Santos R, Brown NM, Rosembert D, Enoch DA. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital

- in Cambridge, England. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. [Observational Study]. 2015;70(6):1908-11.
22. Desoubeaux G, Bailly E, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. *Medecine et maladies infectieuses*. [Review]. 2014 Mar;44(3):89-101.
23. Chai LY, Hsu LY. Recent advances in invasive pulmonary aspergillosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011 May;17(3):160-6.
24. Péman J, Zaragoza R. Diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora mediante técnicas microbiológicas independientes del cultivo. In: Rivas P, editor. *Aproximación clínico-diagnóstica de la enfermedad fúngica invasora*. 1a ed2014.
25. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Available from: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>.
26. Consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*. Ginebra2002; Available from: [http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas\\_eticas\\_internacionales.html](http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.html).