

Modificación del rótulo de una solución balanceada tras la detección de falsos positivos en el ensayo de galactomananos

AUTORES

Farmacéutico, Especialista en Farmacia Hospitalaria Mariano Scolari; Farmacéutica, Jefe del Servicio de Farmacia, Bárbara Gueler; Farmacéutica, Josefina Ricco.

INSTITUCIÓN

Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

La aspergilosis invasiva es causa frecuente de morbimortalidad en pacientes oncohematológicos. La detección en suero de galactomananos ha demostrado tener correlación con la evolución de la infección y, por lo tanto, con el pronóstico del paciente que la cursa. En el presente trabajo, se describe una serie de casos con detección de este marcador en pacientes de la unidad de trasplante de médula ósea de nuestra institución hidratados con solución polielectrolítica basada en gluconato de manufactura nacional. En la mayoría de los casos, la detección de galactomano no mostró correlación clínica. Se realizó una investigación de lo observado determinando como agente causal la solución polielectrolítica. Solicitamos al laboratorio productor de la misma la modificación del rótulo tras estos hallazgos.

ABSTRACT

Invasive aspergillosis is a common cause of morbidity - mortality in oncohematological patients. Serum detection of galactomanans has been shown to correlate with the evolution of the infection and, therefore, with the prognosis of the patient who carries it. This paper, describes a number of cases with detection of this marker in patients assisted at the bone marrow transplant unit of our institution hydrated with polyelectrolytic solution based on gluconate of national manufacture. In most cases, galactomanans detection showed no clinical correlation. An investigation was carried out, determining the polyelectrolytic solution as a causal agent. We request the laboratory producing it to modify the label following these findings.

Introducción

La Aspergilosis invasiva (AI) es una enfermedad grave que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, con una elevada mortalidad. La mayor incidencia se observa en pacientes con enfermedades oncohematológicas, especialmente en aquellos que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas^{1,2}.

Un primer paso para establecer el diagnóstico de AI implica el uso biomarcadores séricos (ensayos de galactomanano (GM) y beta-D-glucano)³ y la obtención de muestras de esputo y/o lavado broncoalveolar (BAL) para la tinción y el cultivo de hongos filamentosos⁴. Cuando se realiza BAL, se debe enviar una muestra para la prueba del antígeno de galactomanano³.

El galactomanano es un componente de la pared celular del género *Aspergillus* y principal exoantígeno liberado durante la invasión tisular^{3,4}.

El valor sérico de GM ha demostrado tener correlación con la evolución de la infección y, por lo tanto, con el pronóstico del paciente que la padece³. Sin embargo, existen diversas situaciones (uso de piperacilina-tazobactam⁵, amoxicilina-clavulánico⁶, reacción cruzada con *Penicillium*, *Histoplasma*, *Blastomyces* o *Alternaria*, entre otras⁷) en las que es posible obtener un falso positivo en el resultado del ensayo de GM, con el riesgo de diagnosticar y tratar una AI inexistente. Esta circunstancia, puede prolongar la estancia hospitalaria y exponer innecesariamente al paciente a fármacos antifúngicos, incrementando la posibilidad de aparición de efectos adversos, con el consecuente incremento de los costos de atención.

En nuestra institución, el servicio de infectología realiza mediciones, en plasma, de GM dos veces por semana a pacientes neutropénicos que reciben profilaxis con fluconazol o posaconazol, y/o pacientes con neutropenias prolongadas, en caso de realizar registros febriles. Se considera positivo un solo valor mayor a 1,0 o dos valores consecutivos mayores a 0,7. La sensibilidad y especificidad de la técnica empleada es del 80 y 90% respectivamente. El valor predictivo positivo de la misma es del 60% y el negativo 95%. Esto último supone una fortaleza ya que permite la exclusión de AI en pacientes oncohematológicos con elevada probabilidad.

Una parte importante en el tratamiento y

seguimiento de pacientes internados es mantener una perfusión adecuada a través de la hidratación con cristaloides, principalmente en pacientes oncohematológicos, quienes presentan múltiples situaciones clínicas que incrementan significativamente las demandas de líquido necesarias para suplir las necesidades del organismo (diarrea, pérdidas insensibles, mucositis, infecciones, quimioterapia)^{8,9}. Históricamente, se ha elegido a la solución fisiológica (SF) de cloruro de sodio al 0.9% como fluido de hidratación en este tipo de pacientes^{10,11}. Según estudios recientes, se ha visto que, en ciertas circunstancias como infecciones severas, el aporte de solución fisiológica se ha asociado a la aparición de efectos adversos (acidosis metabólica hiperclorémica, insuficiencia renal, sobrecarga de volumen) con mayor frecuencia que con las soluciones balanceadas¹². Estas últimas tienen una composición similar a la del plasma, principalmente debido a un menor contenido de cloro y sodio^{11,12}.

Dentro de las soluciones balanceadas las más frecuentemente utilizadas, en nuestra institución, son el ringer lactato o solución de Hartmann, la solución polielectrolítica o basada en gluconato sódico y una solución balanceada que contiene ácido L - málico en lugar de gluconato. De solución basada en gluconato, se han reportado falsos positivos en la detección de GM¹³.

En el presente reporte, se describe una serie de casos de detección de falsos positivos de GM en pacientes internados en la unidad de trasplante de médula ósea (TMO) de nuestro hospital, hidratados con una solución balanceada basada en gluconato de manufactura nacional.

Presentación de lo observado

Se presenta una serie de casos clínicos de 14 pacientes internados en la unidad de TMO de nuestro centro. Todos los pacientes poseían, como antecedente, algún tipo de enfermedad oncohematológica como, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Mieloide Crónica, Mieloma Múltiple con recaída post TMO, Síndrome Mielodisplásico, alguno de los cuales, cursaban internación para la realización del trasplante de células madres hematopoyéticas.

A la luz de nuevas evidencias¹⁰⁻¹², el servicio de nefrología recomendó realizar la hidratación

con soluciones balanceadas como la solución polielectrolítica o ringer lactato. En la unidad de TMO se comenzó a utilizar la solución polielectrolítica basada en gluconato en todos los pacientes sin excepción.

Las diferencias en composición de distintas soluciones balanceadas en comparación con la SF y el plasma se muestran en la tabla 1.

Como parte del seguimiento infectológico de los pacientes con los antecedentes clínicos descritos, se realizaron mediciones de GM en suero dos veces por semana, en busca del diagnóstico temprano de AI.

Durante el mismo se obtuvieron valores de GM detectables en todos los pacientes, la mayoría con disociación clínico - analítica basada en la ausencia de signos y síntomas sugestivos de AI, a excepción de uno de ellos, que presentó correlación de los mismos. Los pacientes con GM positivos, aunque con disociación clínica, fueron tratados con antifúngicos, no pudiendo lograr la negativización de sus valores, manteniéndose

conducta expectante en 2 casos, en los que se logró detección de GM sin llegar al punto de corte diagnóstico, debido a buena evolución clínica. El valor promedio de la serie de GM detectado fue de 1,27 con un rango máximo - mínimo comprendido entre 0,4 - 3,6. El valor máximo y mínimo hallado en cada paciente se detalla en la tabla 2.

Por sospecha de presencia de GM en ensayo sin infección, se realizó una investigación exhaustiva dentro de la unidad de TMO con el objetivo de encontrar la razón por la cual existía esta positividad masiva de los valores. Se estudiaron los filtros de alta eficiencia (HEPA) de las habitaciones, bolsas de transfusión y las utilizadas para las aféresis, alimentos, distintas soluciones endovenosas como la SF al 0,9% cloruro de sodio, dextrosa (Dx) 5%, Dx/SF, ringer lactato; todos resultaron negativos para GM. Posteriormente, se analizaron dos lotes diferentes de solución polielectrolítica basada en gluconato, recientemente incorporada en la unidad. Se observó positividad por duplicado para GM en las alícuotas extraídas de los mismos.

Componente	Solución polielectrolítica basada en ácido L - málico	Solución polielectrolítica basada en gluconato	Solución fisiológica (0.9% cloruro de sodio)	Plasma
Sodio (mmol/L)	145	140	154	135-145
Potasio (mmol/L)	4	5	-	3,5-5
Calcio (mmol/L)	2,5	-	-	2,5
Magnesio (mmol/L)	1	3	-	1,5-2,5
Cloruro (mmol/L)	127	98	154	98-105
Acetato (mmol/L)	24	27	-	-
Lactato (mmol/L)	-	-	-	-
Ac L- málico (mmol/L)	5	-	-	-
Gluconato (mmol/L)	-	23	-	-
Osmolaridad (mOsm/L)	309	294	308	291
pH	5.1 - 5,9	4 - 8	4.5 - 7	7.35 - 7.45

Tabla 1: composición de diferentes soluciones balanceadas, solución fisiológica y plasma (Adaptado de Garnacho-Montero et al.¹²).

Paciente	Rango
A	0,1 - 0,9
B	1,0 - 1,3
C	0,7 - 2,1
D	0,3 - 1,3
E	0,5 - 1,4
F	0,4 - 0,4**
G	1,1 - 2,1
H	0,4 - 3,6
I	0,7 - 1,4
J	0,7 - 1
K	0,2 - 1
L	0,4***
M	0,4 - 1
N*	0,1 - 3,3

Tabla 2: Rangos mínimo - máximo de los pacientes con falso positivo de galactomananos, hidratados con solución polielectrolítica basada en gluconato. * Único paciente que mostró correlación clínica - analítica. ** Galactomanano detectable sin llegar al punto de corte. *** Galactomanano detectable sin llegar al punto de corte, sin duplicado, en contexto de falsos positivos.

Además, se observó una correspondencia temporal entre el uso de la misma y los valores positivos de GM en los pacientes. Se interpretaron todos resultados con disociación clínico - analítica como falsos positivos.

Por lo expuesto, en acuerdo con los servicios de nefrología, farmacia, infectología y hematología, se decidió el uso de una solución balanceada con ácido L - málico, en lugar de gluconato, en el área de TMO. Dicha solución fue previamente analizada de la misma forma que las anteriores, descartándose positividad de GM en la misma.

A la fecha, no se registraron nuevos valores positivos de GM, en ausencia de clínica o tomografía de tórax sugestivas de AI, en los pacientes de la unidad de TMO, luego de la incorporación de la solución balanceada con ácido L - málico.

A la luz de estos hallazgos, desde farmacia, se solicitó formalmente el cambio de rótulo al laboratorio productor, para alertar a otros profesionales de la posibilidad de hallar falsos positivos de GM en los pacientes que reciban solución polielectrolítica basada en gluconato. Se obtuvo respuesta positiva por parte del mismo con la consecuente modificación del expediente en la autoridad sanitaria y del rótulo correspondiente.

Discusión

La AI es una causa frecuente de morbimortalidad en los pacientes oncohematológicos¹². En particular, en los pacientes trasplantados, su diagnóstico precoz mejora el pronóstico ya que permite instaurar rápidamente el tratamiento antifúngico correspondiente⁴. Considerando la detección de GM como disparador de tratamiento temprano de AI, es muy importante conocer y tener en cuenta las causas de falsos positivos del ensayo. Como la detección de GM positivo en el suero de pacientes trasplantados demanda inicio de terapia antifúngica y estudios confirmatorios, el descarte de la presencia de confundidores del diagnóstico podría ser una conducta costo - efectiva. Si bien existen reportes de falsos positivos de GM en pacientes tratados con solución polielectrolítica¹³, los mismos no solo son escasos, sino que, además, Spriet y colaboradores (2016) reportaron que una popular marca de solución polielectrolítica ya no produciría falsos positivos¹⁴. Probablemente, esto podría provocar que los profesionales de la salud no consideren, a

esta solución polielectrolítica, como una posible causa de falsos positivos de GM. De hecho, en nuestra serie de casos, se inició tratamiento precoz en los pacientes sin sospechar en falsos positivos hasta no evidenciarse disociación clínico - analítica. Más aún, en un principio se analizaron causas mejor difundidas de falsos positivos antes de llegar, en última instancia, a la solución polielectrolítica basada en gluconato.

Estas observaciones pondrían de relieve la importancia del presente trabajo, al alertar a otros profesionales de la posibilidad de detectar GM en ausencia de AI cuando se emplee este método de hidratación.

En resumen, el trabajo multidisciplinario permitió conocer el origen de los falsos positivos de GM en los pacientes asistidos en la unidad de TMO, de nuestra institución, durante el empleo de la solución polielectrolítica basada en gluconato. Consideramos que el cambio de rótulo impulsado por parte de nuestro Servicio de Farmacia, podría ser una medida beneficiosa, al favorecer el conocimiento generalizado, de lo aquí descrito.

Agradecimientos

Los autores deseamos agradecer a la Dra. Rosana Jordan, Jefa del Servicio de Infectología del Hospital Británico y la Dra. Iris Agorio, Jefa del sector de Micología, por su valioso aporte a este trabajo.

Referencias bibliográficas

- ¹ Rabagliati R. Actualización en el diagnóstico y manejo de la aspergilosis invasora en pacientes adultos. *Rev Chilena infectol.* 2018; 35(5): 531-44
- ² Kontoyiannis D, Marr K, Park B, Alexander B, Anaisseie E, Walsh T, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(8): 1091-100.
- ³ Gregg KS, Kauffman CA. Invasive aspergillosis: epidemiology, clinical aspects, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015; 36:662-72.
- ⁴ Patterson T, Thompson G, Denning D, Fishman J, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4): 1-60.
- ⁵ Adam O, Auperin A, Wilquin F, Bourhis J, Gachot B, Chachaty E. Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive *Aspergillus galactomannan* antigen test results for patients with hematological malignancies. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 917-20.
- ⁶ Mattei D, Rapezzi D, Mordini N, Cuda F, Lo Nigro C, Musso M, et al. False-positive *Aspergillus galactomannan* enzyme-linked immunosorbent assay results in vivo during amoxicillin-clavulanic acid treatment. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42:5362-63.
- ⁷ The University of Iowa. Department of Pathology. LABORATORY SERVICES HANDBOOK. *Aspergillus Galactomannan Antigen-Blood.* 2015 [Consultado 10 Mar 2020] Disponible en: https://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/handbook/test2265.html
- ⁸ Aguirre M, Banchieri A, Basquiera A, Barrales J, Cattáneo M, Cuellar S, et al. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento.* 2019; 699-777.
- ⁹ Agriello E, Belli C, Bullorsky L, Cazap N, Cranco S, Dick H, et al. Leucemias agudas. *Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento.* 2019; 367-433.
- ¹⁰ Semler M, Self W, Wanderer J, Ehrenfeld J, Wang L, Byrne D, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018; 378(9):829-39.
- ¹¹ Sanchez Díaz JS, Monares Cepeda E, Calyeca Sanchez MV, et al. Soluciones balanceadas: cloro, el "nuevo villano". *Med Crit* 2017; 31(3):152-58.
- ¹² Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjarb E, Ferrer-Rocac R, Herrera-Gutiérrez M, Lorentef J, Ruiz-Santanai S, et al. Cristaloides y coloides en la reanimación del paciente crítico *Med Intensiva.* 2015; 39(5):303-15.
- ¹³ Hage C, Reynolds J, Durkin M, Wheat L, Knox K. Plasmalyte as a Cause of False-Positive Results for *Aspergillus Galactomannan* in Bronchoalveolar Lavage Fluid *J Clin Microbiol.* 2007; 45(2):676-7.
- ¹⁴ Spriet I, Lagrou K, Maertens J, Willems L, Wilmer A, Wautersd J. Plasmalyte: No Longer a Culprit in Causing False-Positive Galactomannan Test Results. *J Clin Microbiol.* 2015; 54:795-97.