



# La aspergilosis invasora

Amalia del Palacio<sup>1</sup>, María Soledad Cuétara<sup>2</sup> y José Pontón<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid y <sup>3</sup>Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Bilbao

## Resumen

La aspergilosis invasora es una de las infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes neutropénicos, en los que se asocia a una elevada mortalidad. El diagnóstico de aspergilosis invasora es difícil, ya que las pruebas tradicionales de laboratorio resultan deficientes. En estos últimos años se ha desarrollado un ELISA (Platelia® *Aspergillus*, Bio-Rad, Francia) que detecta galactomanano en pacientes neutropénicos y cancerosos con alto riesgo de padecer aspergilosis invasora. En este número monográfico se presenta la experiencia acumulada en España en el diagnóstico de la aspergilosis invasora mediante la técnica Platelia® *Aspergillus*.

## Palabras clave

*Aspergillus*, Aspergilosis invasora, Diagnóstico, Platelia® *Aspergillus*

## Invasive aspergillosis

## Summary

Invasive aspergillosis is one of the most frequent fungal infections in neutropenic patients, in whom it is associated with a high mortality. Its diagnosis is difficult by the traditionally used laboratory tests. In the last years, an ELISA (Platelia® *Aspergillus*, Bio-Rad, France) to detect galactomannan in neutropenic and cancer patients with high risk of suffering invasive aspergillosis has been developed. The experience accumulated in Spain in the diagnosis of invasive aspergillosis by Platelia® *Aspergillus* is presented in this monograph.

## Key words

*Aspergillus*, Invasive aspergillosis, Diagnosis, Platelia® *Aspergillus*

La aspergilosis invasora es una de las infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes neutropénicos, en los que se asocia a una elevada mortalidad [1,2]. El diagnóstico de laboratorio es difícil porque las pruebas microbiológicas que se vienen utilizando tradicionalmente resultan deficientes. Las muestras accesibles podrían permitir establecer el diagnóstico por cultivo, pero éste, por sí solo, tiene el inconveniente de no diferenciar fehacientemente entre colonización, invasión y contaminación. En la tabla, tomada de Perfect *et al.* [3], se muestra el riesgo de aspergilosis invasora en enfermos con cultivo positivo de *Aspergillus* spp., observándose que en los enfermos con riesgo alto un cultivo positivo se asocia con aspergilosis invasora en el 50-64% de los casos, mientras que si los enfermos tienen un riesgo intermedio ambos eventos se relacionan en el 8-28% de los casos.

Para la interpretación correcta de los cultivos positivos se requiere la utilización conjunta de la histología, ya que la presencia de micelios tabicados en tejidos viables es el patrón de referencia (*gold standard*) que permite establecer de forma fidedigna la existencia de infección fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes cancerosos e inmunodeprimidos [4]. Desafortunadamente, las pruebas invasoras (biopsias, lavados broncoalveolares, etc.) no se pueden realizar habitualmente en pacientes neutropénicos debido a la hipoxemia, trombopenia y mal estado general que suelen presentar. En la práctica, el diagnóstico de aspergilosis invasora depende de los signos y síntomas clínicos, el grado de sospecha clínica y la existencia de posibles anomalías radiológicas.

Puesto que los síntomas clínicos en la aspergilosis invasora son tardíos e inespecíficos, es fundamental estratificar a los enfermos por grupos de riesgo, siguiendo los criterios de Prentice *et al.* [5]. La estratificación de los enfermos de acuerdo al riesgo de padecer aspergilosis invasora permite mejorar los valores predictivos de las pruebas diagnósticas [6] y la utilización racional de la profilaxis [7], que ha sido puesta en entredicho últimamente porque podría tener más riesgos que beneficios. Todos estos problemas hacen necesario disponer de técnicas muy sensibles que demuestren la existencia de una aspergilosis invasora antes de que aparezcan los síntomas y/o signos clínicos y permitan establecer un tratamiento precoz.

En estos últimos años se ha estudiado el diagnóstico (con independencia del cultivo) de la aspergilosis invasora mediante una técnica tipo ELISA que detecta galactomanano, desarrollada por Bio-Rad (Platelia® *Aspergillus*, Marnes la Coquette, Francia). Estos

### Dirección para correspondencia:

Dra. Amalia del Palacio  
Servicio de Microbiología  
Hospital Universitario Doce de Octubre  
Avenida de Córdoba s/n  
28041 Madrid, España  
Tel.: +34 91 390 82 39/390 86 34  
Fax: +34 91 565 27 65  
E-mail: apalacioh.hdoc@salud.madrid.org

**Tabla.** Riesgo de aspergilosis invasora en enfermos con cultivo positivo de *Aspergillus* spp.

<b>Riesgo alto</b>	
Trasplante de médula ósea alogénico	64%
Neutropenia	64%
Cáncer hematológico	50%
<b>Riesgo intermedio</b>	
Trasplante de médula ósea autólogo	28%
Esteroides	20%
VIH	19%
Trasplante de órgano sólido	17%
Diabetes	11%
Enfermedad pulmonar	9%
Cáncer no hematológico	8%

estudios se han llevado a cabo en pacientes neutropénicos y cancerosos, principalmente, con alto riesgo de padecer aspergilosis invasora.

La detección de galactomanano mediante este ELISA tiene, según diversas publicaciones, una alta especificidad y una sensibilidad que oscila entre el 50% y el 90% [8,9]. Sin embargo, un reciente estudio sugiere que la sensibilidad podría ser menor por la presencia de anticuerpos anti-*Aspergillus* [10]. Por otro lado, existen actualmente diversas opiniones sobre el punto de corte (*cut-off*) óptimo [8,10,11].

La biología molecular abre una nueva posibilidad para establecer el diagnóstico de la aspergilosis invasora. Sin embargo, las técnicas desarrolladas hasta el momento están poco estandarizadas y son de realización compleja, por lo que actualmente su utilización sigue sin ser habitual

en los hospitales terciarios. Aunque todavía se dispone de pocos datos sobre la aplicación de la PCR al diagnóstico de la aspergilosis invasora, debe resaltarse que en una reciente publicación la detección de galactomanano de *Aspergillus* fue más sensible que la PCR en tiempo real para el diagnóstico de la aspergilosis invasora [12].

En este número monográfico dedicado al análisis del estado actual del diagnóstico de la aspergilosis invasora mediante la técnica Platelia® *Aspergillus* se presenta la experiencia acumulada en nuestro país por diversos expertos. Esperamos que su experiencia y reflexiones sean de utilidad para los clínicos y microbiólogos interesados en el tema.

## Bibliografía

- Pontón J, Cabañes FJ. *Aspergillus* y aspergilosis nosocomial. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S77-S78.
- Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-803.
- Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. Clin Infect Dis 2001; 33:1824-1833.
- Ascioglu S, de Paw B, Bennett JE, et al. Analysis of the definitions used in clinical research on invasive fungal infections: consensus proposal for new standardized definitions. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14.
- Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk based, antifungal strategy in neutropenic patients. Br J Haematol 2000; 110: 273-284.
- Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. J Clin Microbiol 2002; 49: S11-S19.
- Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: Seeking clarity amidst controversy. Clin Infect Dis 2000; 31: 545-553.
- Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, et al. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. J Clin Microbiol 2003; 41: 2184-2186.
- Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol 1996; 15: 139-145.
- Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of the invasive aspergillosis in cancer patients. J Clin Oncol 2002; 20: 1898-1906.
- Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnosis tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients. A prospective validation. Blood 2001; 97: 1604-1610.
- Costa C, Costa JM, Desterke C, et al. Real time PCR coupled with automated DNA extraction and detection of galactomannan antigen in serum by enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis. J Clin Microbiol 2002; 40: 2224-2227.