

Utilidad de la detección de galactomanano en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos

María Dolores Moragues¹, Elena Amutio², Juan Carlos García-Ruiz² y José Pontón³

¹Departamento de Enfermería I, EUE, Universidad del País Vasco; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital de Cruces, Baracaldo y ³Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco

Resumen

La utilidad de la detección de galactomanano mediante la prueba Platelia® *Aspergillus* para el diagnóstico de la aspergilosis invasora se ha estudiado en 849 sueros pertenecientes a 54 pacientes hematológicos con neutropenia prolongada clasificados según los factores de riesgo de sufrir una aspergilosis invasora. Tres pacientes presentaron una aspergilosis invasora probada, un paciente presentó una aspergilosis invasora probable y 17 pacientes presentaron una aspergilosis invasora posible. En 33 pacientes no hubo evidencia de aspergilosis invasora. Todos los pacientes con aspergilosis invasora probada estaban clasificados con riesgo alto, mientras que el que presentaba una aspergilosis invasora probable pertenecía al grupo de riesgo intermedio. La detección de galactomanano en la población estudiada en este trabajo presentó una sensibilidad del 66,7% en el grupo de pacientes con aspergilosis invasora probada y del 50% si se agrupaban los pacientes con aspergilosis invasora probada y probable. La especificidad de la prueba fue del 98% o superior en todos los grupos estudiados. El valor predictivo positivo en los pacientes con aspergilosis invasora probada fue del 66,7% y el valor predictivo negativo del 98%. Se observó un aumento paulatino de los niveles de galactomanano coincidiendo con la ausencia de respuesta al tratamiento antifúngico, y la positividad del Platelia® *Aspergillus* en dos pacientes antecedió en 17 y 81 días al diagnóstico histopatológico post-mortem de la aspergilosis invasora. En conclusión, la detección de galactomanano mediante la prueba Platelia® *Aspergillus* permite el diagnóstico específico y relativamente sensible de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos que presenten un riesgo intermedio o alto de sufrir esta micosis.

Palabras clave

Aspergilosis invasora, Galactomanano, Platelia® *Aspergillus*

Usefulness of galactomannan detection in the diagnosis and follow-up of hematological patients with invasive aspergillosis

Summary

The usefulness of galactomannan detection using the Platelia® *Aspergillus* test for the diagnosis of invasive aspergillosis was studied in 849 sera from 54 hematological patients with prolonged neutropenia, which were classified according to the risk for invasive aspergillosis. Three patients developed a proven invasive aspergillosis, one a probable invasive aspergillosis and 17 patients a possible invasive aspergillosis. Thirty-three patients showed no evidence of invasive aspergillosis. All patients with proven invasive aspergillosis had a high risk for invasive aspergillosis, while the one having probable invasive aspergillosis had intermediate risk. Detection of galactomannan in this study showed a sensitivity of 66.7% for patients with proven invasive aspergillosis and 50% for patients with proven and probable invasive aspergillosis. The specificity was 98% or higher in

Dirección para correspondencia:
Dra. M.D. Moragues
Departamento Enfermería I, EUE
Universidad del País Vasco
Barrio de Sarriena s/n
E-48940 Leioa, Vizcaya, España
Tel.: +34 94 601 55 99
Fax: +34 94 464 95 11
E-mail: nfpmotom@lg.ehu.es

all groups studied. The predictive positive and negative values for patients with proven invasive aspergillosis were 66.7% and 98%, respectively. A rise in the concentration of galactomannan was observed in patients who failed to respond to the antifungal treatment. Galactomannan antigenemia preceded post-mortem histological diagnosis of invasive aspergillosis in two patients by 17 and 81 days, respectively. In conclusion, detection of galactomannan by the Platelia® *Aspergillus* test allows for a specific and relatively sensitive diagnosis of invasive aspergillosis in hematological patients with a high and intermediate risk for invasive aspergillosis.

Key words Invasive aspergillosis, Galactomannan, Platelia® *Aspergillus*

Las infecciones fúngicas invasoras como la aspergilosis y la candidiasis, son causas importantes de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplantes y otros pacientes inmunodeprimidos. Según Latgé [1] los pacientes receptores de trasplante alogénico de médula ósea con neutropenia prolongada o con tratamiento corticoideo, son uno de los grupos con mayor riesgo de desarrollar una aspergilosis invasora.

Dentro del género *Aspergillus*, la especie *Aspergillus fumigatus* es la que se aísla con mayor frecuencia en el entorno humano (suelo, agua o vegetación) constituyendo el agente causal de la mayoría de las aspergilosis invasoras, seguido por *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus versicolor* y *Aspergillus ustus*, siendo importante señalar que las infecciones por *A. terreus* responden mal a la terapia con anfotericina B [2,3].

Por lo general, el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana es esencial para una evolución favorable. Dado que no existen métodos de diagnóstico precoz de confianza, es frecuente tratar empíricamente a los pacientes de alto riesgo con anfotericina B siempre que haya sospecha clínica de una aspergilosis invasora. Sin embargo, este procedimiento supone una sobreexposición a los agentes antifúngicos y a sus efectos colaterales, acompañado de un elevado coste sanitario. A pesar del tratamiento antifúngico, el pronóstico de los pacientes con aspergilosis invasora es bastante oscuro, siendo la tasa de mortalidad general del 58%, pero puede llegar en el caso de receptores de trasplante de médula ósea al 86,7% [4].

Aunque las técnicas de diagnóstico convencionales, como el cultivo y la observación microscópica, siguen siendo la piedra angular del diagnóstico micológico, su tasa de éxito en los pacientes inmunosuprimidos es baja y su impacto en la toma de decisiones clínica es limitada. En los últimos años se han realizado algunos progresos en el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora, pero se ha debido más bien al uso de la tomografía computarizada de alta resolución y a otros procedimientos de imagen [5], y no tanto al desarrollo de pruebas de laboratorio fiables. Sin embargo, la búsqueda de pruebas más rápidas, sensibles y específicas continúa. Entre las técnicas más prometedoras se encuentran la detección de antígenos fúngicos y la detección de secuencias del genoma fúngico que se realizan con técnicas como la PCR convencional, o más recientemente con la PCR a tiempo real [6].

Se han estudiado numerosos componentes fúngicos como marcadores de la aspergilosis invasora, siendo

el galactomanano el más ampliamente estudiado [7]. Stynen *et al.* [8] desarrollaron una prueba de ELISA para la detección del galactomanano de *Aspergillus*, comercializada como Platelia® *Aspergillus* (Bio-Rad, Marnes la Coquette, Francia), que está transformando el diagnóstico de la aspergilosis invasora en varios países europeos. De este modo, se ha podido comprobar que el estudio seriado de los niveles de galactomanano puede ayudar a establecer un diagnóstico precoz de esta enfermedad en ciertos grupos de pacientes y, en algunos casos, antes de la aparición de los síntomas y signos clínicos. En un trabajo reciente realizado por Maertens *et al.* en pacientes receptores de trasplante alogénico de células progenitoras [9], la antigenemia precedía al diagnóstico por examen radiológico en una media de ocho días, y al cultivo en nueve días, en el 80 y el 89% de los casos, respectivamente.

Para el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, es preciso contar con criterios diagnósticos estandarizados que nos permitan comparar los resultados de los diferentes estudios clínicos que se llevan a cabo. Con este fin, la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer/Grupo Cooperativo de Infecciones Fúngicas Invasoras (EORTC/IFICG, Bruselas) y el Grupo de Estudio de Micosis (MSG) del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIH, Bethesda, Maryland), propusieron una serie de definiciones para las infecciones fúngicas invasoras más frecuentes y estudiadas entre los pacientes inmunodeficientes con cáncer y receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas [10]. Estos autores establecen tres niveles de probabilidad para las infecciones fúngicas invasoras: probada, probable y posible, dependiendo de la acumulación de factores predisponentes del huésped junto con factores microbiológicos y criterios clínicos mayores o menores, que detallan en su artículo.

Además, las diferentes especialidades médicas establecen unos niveles de riesgo de sufrir una infección fúngica invasora entre sus pacientes, que conviene considerar a la hora de buscar una aplicación de los nuevos métodos diagnósticos disponibles y/o en fase de desarrollo. En el caso de los pacientes hematológicos, Prentice *et al.* [11] establecieron cuatro niveles de riesgo (bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto) en función de parámetros tales como el grado de neutropenia y su duración, la edad del paciente, la enfermedad de base, la administración de corticoides y otros fármacos, etc.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de la prueba Platelia® *Aspergillus* para la detección precoz de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos.

Pacientes y métodos

Se estudiaron retrospectivamente un total de 849 sueros pertenecientes a 54 pacientes neutropénicos ingresados en el Servicio de Hematología del Hospital de Cruces (Baracaldo-Vizcaya), en habitaciones con filtros HEPA (*high-efficiency particulate air*) y presión positiva. La clasificación de los pacientes según los niveles de riesgo descritos por Prentice *et al.* [11] se muestra en la tabla 1. La aspergilosis invasora se consideró posible, probable o probada según los criterios de la EORTC/MSG [10], pero no se incluyó el resultado de Platelia®*Aspergillus* para la clasificación de los pacientes.

Tabla 1. Clasificación de los pacientes y sueros estudiados según los criterios de Prentice *et al.* [11].

Nivel de riesgo	Nº pacientes	Nº sueros	Valores medios sueros/paciente
Bajo	4	19	4,75
Intermedio bajo	15	176	11,73
Intermedio alto	11	146	13,27
Alto	24	508	21,17
Total	54	849	15,72

Los sueros se recogieron dos veces por semana y se almacenaron a -20 °C para su posterior ensayo. Para la detección del galactomanano en los sueros se utilizó la prueba Platelia®*Aspergillus* siguiendo el protocolo del fabricante. Un paciente se consideró positivo para la prueba cuando el índice de al menos dos sueros consecutivos era igual o superior a 1,5 ng/ml.

En cuatro de los pacientes se estudió la presencia de anticuerpos anti-micelio de *Candida albicans* con la prueba *Candida albicans* IFA IgG (Laboratorios Vircell, Granada, España) [12].

Resultados

De acuerdo con los criterios de la EORTC/MSG [10], tres pacientes presentaron una aspergilosis invasora probada, un paciente presentó una aspergilosis invasora probable y 17 pacientes presentaron una aspergilosis invasora posible (Tablas 2 y 3). En 33 pacientes no hubo evidencia de infección por *Aspergillus*. Todos los pacientes con aspergilosis invasora probada estaban clasificados con riesgo alto, mientras que el que presentaba una aspergilosis invasora probable estaba clasificado con riesgo intermedio. Sin embargo, los pacientes con una aspergilosis invasora posible o sin sospecha de aspergilosis invasora presentaron una gran variedad de niveles de riesgo (Tabla 2).

Únicamente tres pacientes presentaron al menos dos sueros consecutivos con valores para Platelia®*Aspergillus* de 1,5 ng/ml o superiores. Dos de estos pacientes presentaron una aspergilosis invasora probada y estaban clasificados con riesgo alto, mientras que el tercero presentaba una aspergilosis invasora posible y estaba clasificado con riesgo intermedio bajo (Tablas 2 y 3). Ocho pacientes presentaron un solo suero positivo para el galactomanano. Tres de ellos presentaron riesgo alto y aspergilosis invasora posible y uno presentó riesgo intermedio alto y aspergilosis invasora posible, mientras que los cuatro restantes presentaron riesgo intermedio

Tabla 2. Distribución de pacientes por niveles de riesgo [11] y probabilidad de sufrir una aspergilosis invasora según EORTC/MSG [10].

Riesgo	Probabilidad de aspergilosis				Total
	Probada	Probable	Posible	Sin sospecha	
Alto	3	0	10	11	24
Intermedio/ alto	0	1	2	8	11
Intermedio/ bajo	0	0	5	10	15
Bajo	0	0	0	4	4
Total	3	1	17	33	54

pero sin sospecha de aspergilosis invasora. Dos pacientes con riesgo intermedio alto pero sin sospecha de aspergilosis invasora presentaron dos sueros no consecutivos positivos por Platelia®*Aspergillus*.

La detección de galactomanano mediante Platelia®*Aspergillus* en la población estudiada en este trabajo presentó una sensibilidad del 66,7% en el grupo de pacientes con aspergilosis invasora probada y del 50% si se agrupaban los pacientes con aspergilosis invasora probada y probable (Tabla 4). La inclusión de los pacientes con aspergilosis invasora posible o de todos los pacientes estudiados disminuyó de forma muy importante la sensibilidad. Sin embargo, la especificidad de la prueba fue del 98% o superior en todos los grupos estudiados (Tabla 4). El valor predictivo positivo de la detección de galactomanano en los pacientes con aspergilosis invasora probada, o probada y probable fue del 66,7%. La detección de galactomanano presentó un valor predictivo negativo del 98% en los pacientes con aspergilosis invasora probada y del 96,1% en los pacientes con aspergilosis invasora probada y probable (Tabla 4). La utilización como punto de corte de 1 ng/ml no mejoró los resultados de sensibilidad obtenidos con el corte en 1,5 ng/ml.

El estudio seriado de la evolución de los niveles de galactomanano en los dos pacientes que fallecieron a causa de una aspergilosis invasora, permitió observar un aumento paulatino de los niveles de galactomanano al final de los ingresos, coincidiendo con la ausencia de respuesta al tratamiento antifúngico (Figura). La positividad de Platelia®*Aspergillus* en estos dos pacientes antecedió en 17 y 81 días al diagnóstico histopatológico post-mortem de la aspergilosis invasora.

A la paciente 48, a la que se le diagnosticó una aspergilosis invasora, ante la sospecha de una infección invasora por *Candida*, se le realizó un seguimiento de los títulos de anticuerpos anti-micelio, observándose un aumento progresivo de los títulos de anticuerpos hasta llegar a 1:1280 en los últimos días del ingreso (Figura).

Discusión

La detección de galactomanano mediante Platelia®*Aspergillus* se está confirmando como una herramienta muy útil en el diagnóstico de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos con neutropenia prolongada [2]. En este trabajo, la detección de galactomanano ha presentado una alta especificidad y una sensibilidad del 66,7% en el grupo de pacientes con aspergilosis invasora probada, valor muy similar al descrito por varios autores [13-15]. La inclusión en el cálculo de la sensibilidad de los pacientes con aspergilosis invasora probable y posible, disminuyó de forma notable la

Tabla 3. Datos clínicos, serológicos y microbiológicos de los pacientes estudiados, clasificados según el nivel de riesgo de sufrir una IFI según Prentice *et al.* [11].

Riesgo	Paciente	Enfermedad base	Nº sueros ensayados	Nº sueros positivos (anticipación al diagnóstico)	Datos clínicos	Datos microbiológicos	Probabilidad de aspergilosis (EORTC/MSG)
Bajo	1	Agranulocitosis	9	0	Neumonía	-	Sin sospecha
Bajo	2	Agranulocitosis	3	0	No fiebre, no ATB	-	Sin sospecha
Bajo	3	Agranulocitosis	3	0	FOD	-	Sin sospecha
Bajo	4	LMC	4	0	FOD, Anti-micelio <i>C. albicans</i>	-	Sin sospecha
Intermedio bajo	5	SMD	6	0	Infiltrados pulmonares	Necropsia: IFI por hongo no <i>Aspergillus</i>	Posible
Intermedio bajo	6	TAPH: EH	13	0	FOD	SCN	Sin sospecha
Intermedio bajo	7	Hipoplasia medular	14	0	Absceso glúteo, FOD	-	Posible
Intermedio bajo	8	LNH tipo B, TAPH	20	0	Infiltrados pulmonares, FOD	Hemocultivo: <i>Candida parapsilosis</i>	Posible (Candidiasis probada)
Intermedio bajo	9	TAPH; MM	8	1	No fiebre, no ATB	-	Sin sospecha
Intermedio bajo	10	Aplasia medular	11	0	-	Estomatitis: <i>C. albicans</i>	Sin sospecha
Intermedio bajo	11	TAPH: EH	7	0	-	Hemocultivo: <i>Escherichia coli</i>	Sin sospecha
Intermedio bajo	12	LLGG	19	4	FOD, Neumonía bilateral	Hemocultivo: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Posible
Intermedio bajo	13	TAPH; MM	8	0	-	SCN	Sin sospecha
Intermedio bajo	14	TAPH; MM	15	1	Herpes	SCN	Sin sospecha
Intermedio bajo	15	Aplasia medular	12	0	> 500 neutrófilos	-	Sin sospecha
Intermedio bajo	16	Hipoplasia medular	18	0	No fiebre, no ATB	-	Sin sospecha
Intermedio bajo	17	SMD	5	0	Neumonía	-	Posible
Intermedio bajo	18	TAPH: EH	8	0	-	ITU: <i>E. coli</i>	Sin sospecha
Intermedio bajo	19	TAPH: MM	12	1	No fiebre, no ATB	-	Sin sospecha
Intermedio alto	20	LAM (QT)	13	0	Candidemia	Hemocultivo: <i>Candida krusei</i>	Sin sospecha (Candidiasis probada)
Intermedio alto	21	SMD	4	0	Flemón periamigdalino, UCI	Espudo: <i>Candida</i>	Posible
Intermedio alto	22	LAM	7	0	Candidemia	Hemocultivo: <i>C. albicans</i>	Sin sospecha (Candidiasis probada)
Intermedio alto	23	LAM (QT)	24	2 no consecutivos	Abscesos hepáticos, Anti-micelio <i>C. albicans</i>	SCN	Sin sospecha
Intermedio alto	24	LAM (QT)	28	0	Absceso rodilla e inguinal, faringitis	-	Sin sospecha
Intermedio alto	25	LAM (QT)	24	2 no consecutivos	Abscesos hepáticos Anti-micelio <i>C. albicans</i>	-	Sin sospecha
Intermedio alto	26	Agranulocitosis	5	0	FOD	-	Sin sospecha
Intermedio alto	27	LAM (QT)	9	0	Candidemia	Hemocultivo: <i>C. albicans</i>	Sin sospecha (Candidiasis probada)
Intermedio alto	28	LAM (QT)	7	0	Aspergilosis pulmonar invasora	LBA: <i>A. flavus</i>	Probable
Intermedio alto	29	LAM (QT)	12	1	Neumonía necrotizante	-	Posible
Intermedio alto	30	TAPH: MM	13	1	-	SCN, Colonización <i>C. krusei</i>	Sin sospecha
Alto	31	LAM (QT)	15	0	Infección respiratoria	<i>Pseudomonas</i> sp.	Posible
Alto	32	LAM (QT)	23	0	TBC	Hemocultivo: <i>E. coli</i>	Sin sospecha
Alto	33	LLC	1	0	-	Hemocultivo: <i>C. albicans</i>	Sin sospecha (Candidiasis probada)
Alto	34	LAL (QT)	26	1	CHE	Hemocultivo y abscesos: <i>C. albicans</i>	Posible (Candidiasis probada)
Alto	35	LAM (QT)	22	0	-	Bacterias Gram positivas	Sin sospecha
Alto	36	LAM	6	0	Abscesos cerebrales	<i>Fusobacterium</i>	Posible

Tabla 3 (continuación). Datos clínicos, serológicos y microbiológicos de los pacientes estudiados, clasificados según el nivel de riesgo de sufrir una IFI según Prentice *et al.* [11].

Riesgo	Paciente	Enfermedad base	Nº sueros ensayados	Nº sueros positivos (anticipación al diagnóstico)	Datos clínicos	Datos microbiológicos	Probabilidad de aspergilosis (EORTC/MSG)
Alto	37	LLC	18	0	FOD, TBC, Neumonía	<i>E. coli</i>	Posible
Alto	38	LLC	14	0	FOD	MAI	Sin sospecha
Alto	39	LAM (QT)	13	0	Absceso perineal	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sin sospecha
Alto	40	TAPH: LAM	18	0	ITU, FOD	Urocultivo: <i>E. coli</i>	Sin sospecha
Alto	41	Aplasia medular	25	0	Neumonía	-	Posible
Alto	42	LAM (QT; TAPH)	71	4 + 4 en 2 episodios (81 y 11 días)	FOD, neumonía bilateral	SCN, Hemocultivo: <i>E. coli</i> Necropsia: API por <i>Aspergillus</i>	Probada
Alto	43	TAPH: LAM	23	0	-	SCN, <i>E. coli</i>	Sin sospecha
Alto	44	LAM (QT; TAPH)	37	0	-	SCN, <i>E. coli</i>	Sin sospecha
Alto	45	TAPH: LAM	20	0	-	SCN, <i>Streptococcus viridans</i> <i>Klebsiella sp.</i>	Sin sospecha
Alto	46	TAPH: Amiloidosis	13	0	Ultimo suero 37d antes del <i>exitus</i>	Necropsia: API bilateral	Probada (*)
Alto	47	LLC	5	0	Neumonía bilateral	LBA: <i>Pneumocystis carinii</i>	Posible (IFI probada por <i>P. carinii</i>)
Alto	48	Aplasia medular	36	4 (17 días)	Neumonía bilateral, Anti-micelio <i>C. albicans</i>	Necropsia: aspergilosis sistémica	Probada
Alto	49	TAPH: LNH de bajo grado	6	0	-	<i>Salmonella enteritidis</i>	Sin sospecha
Alto	50	LAM (QT)	21	1	Infiltrados pulmonares	-	Posible
Alto	51	LAM (QT)	13	0	FOD, Hemorragia pulmonar	-	Posible
Alto	52	LAM (QT)	40	1	Neumonía bilateral necrotizante	Necropsia: IFI por hongo filamentoso no <i>Aspergillus</i>	Posible
Alto	53	LAM (QT)	33	0	Neumonía	SCN, <i>E. coli</i>	Posible
Alto	54	TAPH: LNH de bajo grado	7	0	FOD	-	Sin sospecha

(*) El último suero ensayado se obtuvo 37 días antes del *exitus*.

Enfermedad de base. EH: enfermedad de Hodgkin; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LLC: leucemia linfocítica crónica; LLGG: leucemia de linfocitos grandes granulares; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; QT: quimioterapia; SMD: síndrome mielodisplásico; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Datos clínicos. API: aspergilosis pulmonar invasora; ATB: antibacterianos; CHE: candidiasis hepatoesplénica; FOD: fiebre de origen desconocido; ITU: infección tracto urinario; TBC: tuberculosis; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Datos microbiológicos. MAI: *Mycobacterium aviae* intracelular; LBA: lavado broncoalveolar; SCN: estafilococo coagulasa negativo.

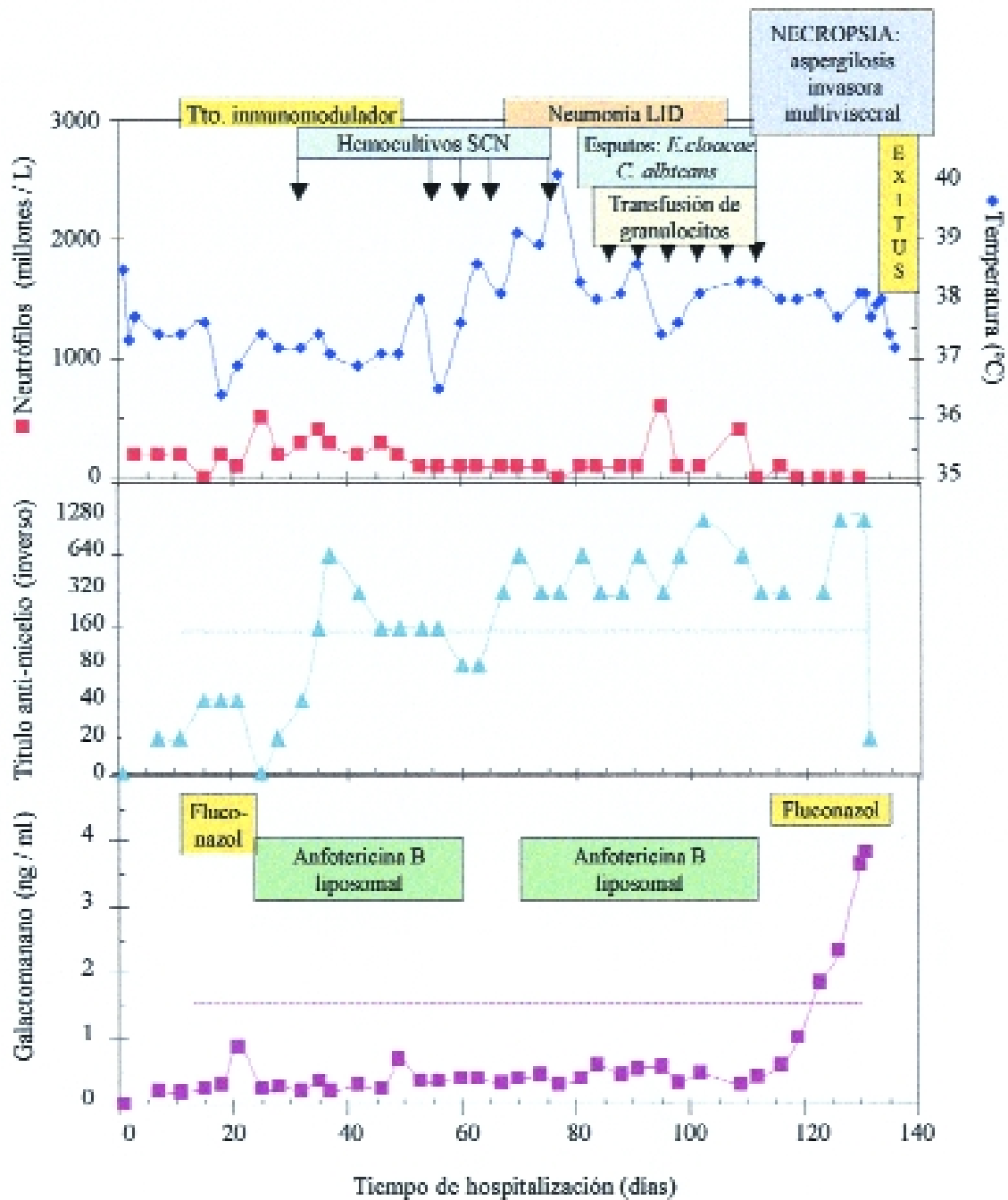


Figura. Perfil clínico, serológico y microbiológico de la paciente 48 del estudio. Panel superior: concentración de neutrófilos y temperatura. Panel intermedio: título inverso de anticuerpos anti-micelio de *C. albicans* [12]. Panel inferior: concentración de galactomanano (Platelia® *Aspergillus*).

Tabla 4. Utilidad diagnóstica de la detección de galactomanano mediante Platelia® *Aspergillus* en la población estudiada.

	Probabilidad de aspergilosis			Todos los pacientes
	Probada	Probada + Probable	Probada + Probable + Posible	
Sensibilidad % (pacientes positivos/totales del grupo)	66,6 (2/3)	50 (2/4)	14,3 (3/21)	5,55 (3/54)
Especificidad % (pacientes negativos/pacientes sin sospecha)	98 (50/51)	98 (49/50)	100 (33/33)	100 (33/33)
Valor predictivo positivo % (VP/ [VP + FP])*	66,7 (2/[2 + 1])	66,7 (2/[2 + 1])	100 (3/3)	100 (3/3)
Valor predictivo negativo % (VN/ [VN + FN])*	98 (50/51)	96,1 (49/51)	64,7 (33/51)	64,7 (33/51)

(*): VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos

sensibilidad pero no la especificidad de la prueba. Como ha sido señalado en otros estudios [16-18], la detección de galactomanano permitió el diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora ya que antecedió en 17 y 81 días al diagnóstico histopatológico post-mortem de la micosis. En uno de los pacientes con aspergilosis invasora probada no se detectaron niveles diagnósticos de galactomanano en los sueros estudiados, pero es posible que este resultado falsamente negativo se deba a que el último suero que se estudió del paciente se obtuvo 37 días antes del fallecimiento.

Dos de los tres pacientes que fueron positivos por Platelia® *Aspergillus* presentaron un riesgo alto de padecer una aspergilosis invasora según la clasificación de Prentice *et al.* [11] y el tercero presentó un riesgo intermedio bajo. Estos resultados confirman la utilidad de clasificar a los pacientes según sus factores de riesgo a la hora de buscar el máximo rendimiento a la detección de galactomanano.

En nuestro estudio, la detección de galactomanano presentó una gran especificidad (superior al 98%) y ninguno de los siete pacientes con diagnóstico de infección fúngica invasora por otros hongos como *C. albicans* y *Pneumocystis carinii* fue positivo. Swanink *et al.* [19] registraron la positividad repetida en un paciente con candidiasis, pero quedaría por demostrar si se debe a una reacción cruzada o a una infección mixta por *Candida* y *Aspergillus*. De hecho, la paciente 48 del presente estudio mostró títulos elevados de anticuerpos anti-micelio de *C. albicans* que se han asociado con la existencia de una candidiasis invasora [20], por lo que es probable que la paciente sufriese una infección mixta.

En el 18,5% de los pacientes se detectaron concentraciones de galactomanano superiores a 1,5 ng/ml en un suero aislado o en dos no consecutivos, por lo que no cumplían el requisito de dos sueros consecutivos positivos para ser considerado positivo por la prueba. Dado que estos sueros pertenecían a pacientes con aspergilosis invasora posible o sin evidencia de aspergilosis invasora, es muy probable que sean resultados falsamente positivos. El porcentaje de falsos positivos descritos para Platelia® *Aspergillus* es muy variable y se ha asociado con la ingestión de ciertos alimentos [21], antibióticos [21-23], colonización gastrointestinal por *Aspergillus* u otros hongos [19] y reactividad cruzada del anticuerpo monoclonal con antígenos de otros microorganismos [19,24].

En conclusión, la detección de galactomanano mediante la prueba Platelia® *Aspergillus* permite el diagnóstico específico y relativamente sensible de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos que presenten un riesgo intermedio o alto de sufrir esta micosis según los criterios de Prentice *et al.* [11].

Este trabajo ha sido financiado con los proyectos 9/UPV 0093.327-13550/2001 de la Universidad del País Vasco; C03/10, subproyecto "Utilidad de la serología anti-Candida y de la detección de galactomanano en el diagnóstico y la definición de grupos de riesgo de infecciones invasoras por Candida y/o Aspergillus en pacientes con neoplasias hematológicas" del Fondo de Investigación Sanitaria (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa) del Ministerio de Sanidad y Consumo e IE019, subproyecto "Diamolfun" del plan ETORTEK del Departamento de Industria, Comercio y Turismo del Gobierno Vasco.

Bibliografía

1. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 310-350.
2. Pemán J. Diagnóstico de la aspergilosis invasiva. Rev Iberoam Micol 2000; 17: S90-S92.
3. Pound MW, Drew RH, Perfect JR. Recent advances in the epidemiology, prevention, diagnosis, and treatment of fungal pneumonia. Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 183-194.
4. Lin S, Schranz J, Teutsch S. Aspergillosis case-fatality rate: systemic review of literature. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366.
5. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. J Clin Oncol 2001; 19: 253-259.
6. Sanguinetti M, Brunella P, Pagano L, et al. Comparison of real-time-PCR, and galactomannan antigen detection by enzyme-linked immunosorbent assay using bronchoalveolar lavage fluid samples from hematology patients for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. J Clin Microbiol 2003; 41: 3922-25.
7. Verweij PE, Brinkman K, Kremer HPH, et al. *Aspergillus* meningitis: diagnosis by non-culture-based microbiological methods and management. J Clin Microbiol 1999; 37: 1186-1189.
8. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latgé JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. J Clin Microbiol 1995; 33: 497-500.
9. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. J Infect Dis 2002; 186: 1297-306.
10. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14.
11. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. Br J Haematol 2000, 110: 273-284.
12. Moragues MD, Ortiz N, Iruretagoyena JR, et al. Evaluación de la prueba *Candida albicans* IFA IgG para el diagnóstico serológico de la candidiasis invasora. Enf Infec Microbiol Clín 2004; en prensa.
13. Herbrecht R, Letscher Bru V, Oprea C, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. J Clin Oncol 2002; 20: 1898-906.
14. Verweij PE, Erjavec Z, Sluiter W, et al. Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: intra- and interlaboratory reproducibility The Dutch Interuniversity Working Party for Invasive Mycoses. J Clin Microbiol 1998; 36: 1612-1616.
15. Machetti M, Feasi M, Mordini N, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and a latex agglutination system for the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 917-921.
16. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, et al. Autopsy – controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunoabsorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. J Clin Microb 1999; 37: 3223-3228.
17. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a non-invasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. Blood 2001; 97: 1604-1610.
18. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, et al. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4 year prospective study. Cancer 2001; 91: 311-318.
19. Swanink CM, Meis JF, Rijs AJ, et al. Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting *Aspergillus* galactomannan. J Clin Microbiol 1997; 35: 257-260.
20. Pontón J, Moragues MD, Quindós G. Non-culture based diagnostics. En: Calderone R (Ed). *Candida* and Candidiasis. Washington D. C., American Society for Microbiology, 2002: 395-425.
21. Ansorg R, van de Boom R, Rath PM. Detection of *Aspergillus* galactomannan antigen in foods and antibiotics. Mycoses 1997; 40: 353-357.
22. Sulahian A, Touratier S, Leblanc T, Rousselot P, Derouin F, Ribaud P. False positive *Aspergillus* antigenemia related to concomitant administration of tazocillin. 43rd Interscience Conference of Antimicrobials Agents and Chemotherapy. Chicago, 2003. [Abstract: M-2062a].
23. Viscoli C, Machetti C, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi P, Bacigalupo A. False-positive Platelia *Aspergillus* (PA) test in patients (pts) receiving piperacillin-tazobactam (P/T). 43rd Interscience Conference of Antimicrobials Agents and Chemotherapy. Chicago, 2003. [Abstract: M-2062b].
24. Verweij PE, Klont RR, Warris A, Op Den Camp HJM, Mennink-Kersten MAS. Cross-reactivity of anti-galactomannan antibody EB-A2 with lipoteichoic acid (LTA) of *Bifidobacterium bifidum* spp. pennsylvanicum. 43rd Interscience Conference of Antimicrobials Agents and Chemotherapy. Chicago, 2003. [Abstract: M-1027].