



## Guía para el diagnóstico de laboratorio de enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos

 23 min.



En pacientes inmunocomprometidos la enfermedad fúngica invasora provocada por hongos filamentosos es causa de morbi-mortalidad, por lo que es fundamental su diagnóstico y tratamiento precoz. En el siguiente trabajo el Dr. Rodrigo Cruz de la Cátedra de Micología de la Universidad de Valparaíso de Chile nos presenta una guía con recomendaciones para optimizar las condiciones de transporte, procesamiento de las muestras, así como las tinciones y los medios de cultivos a utilizar. Nos describe además, claves para el diagnóstico de los principales géneros y especies de *Aspergillus*.



Rodrigo Cruz Choappa

Cátedra de Micología. Universidad de Valparaíso, Chile.

Sin conflictos de interés.

Financiamiento: fondos de la Cátedra de Micología de la Universidad de Valparaíso.

Recibido: 3 de marzo de 2013

Aceptado: 3 de marzo de 2014



E-mail: rcruzchoappa@mail.com



### Resumen

La enfermedad fúngica invasora

(EFI) por hongos filamentosos es causa de morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, por lo que es fundamental el diagnóstico precoz y su tratamiento oportuno. Las manifestaciones clínicas de las EFIs son inespecíficas, razón por la cual las imágenes (TAC), el examen microscópico directo, tinciones y cultivos de las muestras obtenidas y la determinación de galactomanano en sangre o en LBA tienen un rol fundamental. Esta guía tiene por objetivo recomendar las óptimas condiciones de transporte, procesamiento de las muestras, así como las tinciones y los medios de cultivos a utilizar. Se describen, además, claves para el diagnóstico de los principales géneros y especies de *Aspergillus*.

**Palabras clave:** Enfermedad fúngica invasora, aspergilosis, diagnóstico, claves.

### Introducción

La enfermedad fúngica invasora (EFI) por hongos filamentosos es una causa frecuente de morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos(1-3). Estas infecciones son más frecuentes en pacientes oncohematológicos que cursan con neutropenia, en especial aquellos con leucemia mieloide aguda; sin embargo, existen otros grupos de riesgo (pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos o de precursores hematopoyéticos, enfermedad injerto contra huésped, enfermedad granulomatosa, SIDA, etc.) donde también pueden diagnosticarse(3-5).

La EFI por hongos filamentosos es provocada principalmente por el género

*Aspergillus*, y si bien *A. fumigatus* predomina ampliamente, otras especies de este género (*A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*), *Fusarium*, *Scedosporium* y taxas pertenecientes a los mucormycetes se diagnostican con cierta frecuencia(5-7).

Las principales localizaciones de estas infecciones son pulmonares y senos paranasales; sin embargo, también pueden presentarse en piel, sistema nervioso central y formas diseminadas(8,9).

El diagnóstico debe ser realizado con un bajo margen de error y con la mayor rapidez posible para iniciar precozmente el tratamiento, y así mejorar el pronóstico de los pacientes(10,11).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, coincidiendo con otros agentes, por lo que no son de mayor utilidad en el diagnóstico(12). La imagenología convencional es de poca utilidad por la aparición tardía e inespecífica de las imágenes, razón por la cual la tomografía axial computada (TAC) debe ser indicada precozmente por su alto valor predictor positivo(13). El signo del halo se presenta precozmente en micosis pulmonar con un alto valor, tanto en la sensibilidad como en la especificidad; no obstante, también puede ocurrir en infecciones por mucormycetesb (signo del halo inverso), *Fusarium spp*, *Scedosporium spp* y *P. aeruginosa*. El signo del aire creciente generalmente se presenta tardíamente, cuando el paciente se recupera de la neutropenia(13,14).

La detección del antígeno galacto-

manano de la pared de *Aspergillus* en sangre o en lavado broncoalveolar (LBA) es un examen con una alta sensibilidad y especificidad en pacientes onco-hematológicos, tanto adultos como en niños, por lo que se recomienda realizar en todos aquellos pacientes en que se sospecha una aspergilosis invasora(15-17). Su utilidad en otros grupos de pacientes inmunocomprometidos no ha sido bien demostrada(18).

El diagnóstico con microscopia directa y cultivo en agar Sabouraud (AS) tiene una sensibilidad que va desde 11% hasta 80%, dependiendo del tipo de muestra, enfermedad de base y momento del diagnóstico de la infección; sin embargo, no siempre es posible tomar muestras invasoras (lavado broncoalveolar o biopsias) a estos pacientes, debido a las condiciones basales y complicaciones que presentan(16,19,20).

El objetivo de la presente guía es

describir las técnicas con que deben contar los laboratorios clínicos para el diagnóstico de EFI por hongos filamentosos, además de entregar algunas claves para la identificación de los géneros más comunes y las principales especies de *Aspergillus*.

#### **Observación microscópica directa y cultivo micológico**

Si un paciente tiene factores de riesgo para EFI y presenta lesiones pulmonares, sinusales o en otra localización, se debe intentar obtener una muestra, ya sea por lavado bronco-alveolar, aspirado traqueal, esputo inducido o biopsia pulmonar o de la mucosa nasosinusal. Las condiciones de almacenamiento, transporte y procesamiento son fundamentales para obtener un mejor rendimiento de las distintas muestras.

#### **Lavado broncoalveolar**

Objetivo: Obtener un lavado del compartimiento alveolar para la observación de hifas en el examen microscópico directo y desarrollo de las distintas especies en el cultivo.

Obtención de la muestra: Mediante fibrobroncoscopio impactado en un bronquio subsegmentario, se instila solución salina (NaCl 9‰ estéril) entre 50 y 100 ml (en pediatría 1-2 ml/kg de peso, máximo 20-30 ml) y luego se aspira hasta obtener el máximo de volumen líquido posible (aproximadamente el 50% de lo instilado). Las muestras deben ser recolectadas en tubos estériles con tapa rosca. No agregar ningún líquido fijador.

Condiciones de almacenamiento y transporte: Si su traslado no es posible de efectuar al momento, conservar a 4 °C hasta 2 a 4 h. Debe ser enviada al laboratorio con unidad

*Mucho más que resultados*

Responsabilidad profesional

Confiabilidad y calidad

Responsabilidad social

Puntualidad y Compromiso



refrigerante.

**Procesamiento:** Centrifugar a 5.000 rpm durante 5 min, eliminar el sobrenadante y del pellet realizar visión microscópica directa con lactofenol con azul de algodón, KOH 20% o calcofluor y sembrar dos tubos con AS a 37°C por 7 días.

**Aspirado traqueal (AT) o esputo inducido (EI)**  
**Objetivo:** Observación de hifas en el examen microscópico directo y desarrollo de las distintas especies en el cultivo.

**Obtención de la muestra:** En el AT se debe introducir un catéter de aspiración, estéril, a través del tubo endotraqueal o de la traqueostomía y se aspiran las secreciones respiratorias en cantidad de 3-5 cc como mínimo.

El se obtiene tras realizarle al paciente nebulizaciones de 10-20 ml de solución salina hipertónica estéril. Debe hacerse con una meticulosa técnica de aseo bucal y de recogida para minimizar la contaminación.

**Condiciones de almacenamiento y transporte:** Si su traslado no es posible de efectuar inmediatamente, conservar a 4 °C hasta 2 a 4 h. Deberá ser remitida al laboratorio con unidad refrigerante.

**Procesamiento:** No centrifugar ni diluir la muestra, realizar visión microscópica directa con KOH 20% y sembrarla en dos tubos de AS a 37°C por 7 días.

### Biopsias

**Objetivo:** Observación de hifas en los tejidos teñidos y desarrollo de las distintas especies en el cultivo.

**Obtención de la muestra:** Una vez obtenida la muestra (según protocolos del laboratorio de origen), ésta deberá depositarse en un frasco estéril con tapa rosca conteniendo solución salina estéril. En ningún caso con líquidos fijadores (por ejemplo formalina).

**Condiciones de almacenamiento y transporte:** si su traslado no es posible de efectuar

inmediatamente, conservar a 4 °C hasta 2 a 4 h. Deberá ser remitida al laboratorio con unidad refrigerante.

**Procesamiento:** un trozo de la muestra sin fijar se cultivará en uno o dos tubos de AS a 37°C durante 7 días, sin macerar o moler el tejido, ya que puede afectar el desarrollo de los distintos hongos filamentosos. El otro trozo se enviará a anatomía patológica con fijador para tinción con Gomori-Grocott (G-G), hematoxilina eosina (HE) y/o ácido peryódico de Schiff (PAS).

### Otros líquidos o secreciones

En caso de obtener muestra de líquido pleural, peritoneal, lesiones de piel u otras para examen microscópico directo y cultivos, las condiciones de almacenamiento, transporte y procesamiento deben ser similares a las muestras descritas previamente.

### Interpretación e informe

Informe del examen microscópico directo de LBA, aspirado traqueal, esputo y microscópico de las biopsias. Se deberá describir la presencia de hifas, su diámetro, ramificación, la presencia de septos o su ausencia, si el micelio es hialino o dematiáceo. De ninguna manera se podrá informar género o especie con estos datos. *Aspergillus* en general producen hifas tabicadas hialinas de 2 a 4 mm de diámetro que se ramifican dicotómicamente en 45° (Figura 1), al igual que *Fusarium*, *cedosporium*, entre otros géneros. La presencia de otras estructuras fúngicas como conidióforos, vesículas, fialides o conidios, se observan muy raramente en las muestras y pueden ser vistas en algunas lesiones cavitadas que comunican directamente con el árbol traqueo-bronquial (Figura 2).

Los hongos inferiores (*Rhizopus spp*, *Lichtheimia spp*, *Mucor spp*) producen hifas no septadas, de pared gruesa, algunas de las cuales pueden mostrar ramificaciones en 90° (Figura 3). Se debe tener en cuenta que en tejidos la morfología típica de los hongos se puede perder, razón por la cual el cultivo resulta fundamental en la

identificación del género y especie.



Figura 1. Hifas septadas en ángulo dicotómico en 45° en lavado broco-alveolar. Tinción de G-G. 100X.

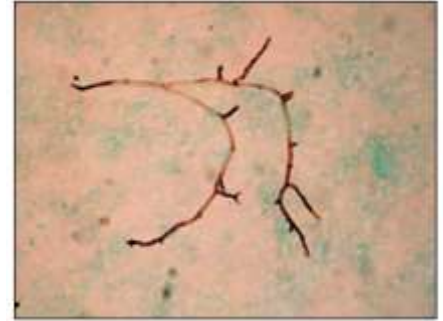


Figura 2. *Aspergillus* monoseriado estricto en bola fúngica pulmonar. Tinción PAS. 100X.

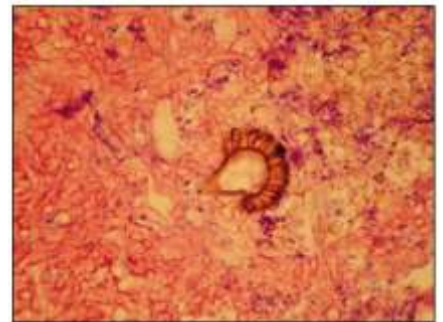


Figura 3. Hifas anchas y sin septos de hongo inferior en aspirado traqueal. Tinción G-G. 100X.



### Informe de cultivos

Siempre se debe diferenciar entre



STAMBOULIAN  
LABORATORIO



## PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento en su interpretación, facilitando información precisa para colaborar en el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

/ Biología Molecular  
/ Citometría de Flujo  
/ Hematología y Hemostasia  
/ Inmunoserología

/ Microbiología  
/ Química Clínica  
/ Endocrinología  
/ Virología

PLANTA DE LABORATORIO  
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL LABORATORIO  
4858-7061 al 63

[laboratorio@stamboulian.com.ar](mailto:laboratorio@stamboulian.com.ar)

Centro de Atención Telefónica  
5411 4515-3000

[www.stamboulian.com.ar](http://www.stamboulian.com.ar)

STAMBOULIAN  
PRIMERO, LA SALUD

hongos superiores e inferiores. Los hongos superiores presentan en el micelio septos en forma regular y éste puede ser hialino o dematiáceo. Dentro de los hongos hialinos los géneros más frecuentes son *Aspergillus* y *Fusarium* (Figura 4). Entre los dematiáceos destacan *Alternaria* (Figura 5), *Curvularia* y *Scedosporium*.



Figura 4. Hifas septadas con fialides y macroconidios falcados de *Fusarium oxysporum*. Cultivo en agar clavel. Tinción de lactofenol con azul de algodón. 100X.



Figura 5. Dictioconidios café oscuros en cadenas de *Alternaria alternata*. Cultivo en agar harina de maíz. Tinción de lactofenol con azul de algodón. 100X.

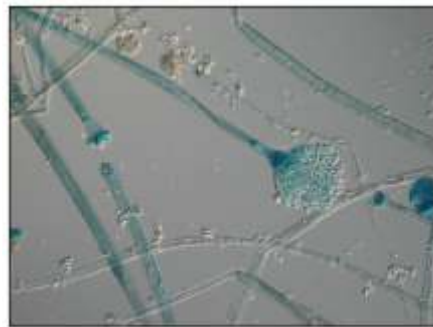


Por su parte los hongos inferiores (*micormycetes*) se diferencian del resto de hongos filamentosos por presentar hifas anchas, ramificadas, generalmente no septadas y esporas sexuales denominadas zigosporas. Dentro de este grupo destacan los géneros *Rhizopus*, *Lichtheimia* y *Mucor*. *Rhizopus* se caracteriza por presentar un esporangio y esporangioforo que nacen de un rizoide, los cuales se unen por estolones.

*Lichtheimia* se caracteriza por tener esporangioforos desarrollándose a partir de los estolones y entre los rizoides, solitarios o en grupos, de hasta 450 µm de longitud, generalmente ramificados, con apófisis de forma cónica (Figura 6). *Mucor* presenta un esporangio sin apofisis, con esporangioforos que nacen directamente del sustrato y no presenta rizoides ni estolones.



Figura 6. Esporangio y esporangioforo con apófisis de forma cónica de *Lichtheimia corymbifera*. Cultivo en AS. Tinción de lactofenol con azul de algodón. 100X.



### Identificación de las especies más comunes del género *Aspergillus*

Para poder identificar el género y especie se debe contar con lupa estereoscópica, microscopio de luz con regla o micrómetro ocular y cámaras de cultivos.

Una vez logrado el desarrollo de la especie en AS, traspasar la cepa a agar extracto de Malta (MEA) y en agar Czapek Levadura (CYA) (Anexo 1) durante 7 días. Para la identificación morfo-fisiológica se recomienda seguir las claves dicotómicas



Anexo 1. Medios de cultivos mínimos con que se debe contar para la identificación de <i>Aspergillus</i> spp.			
Los distintos ingredientes de los medios se mezclan en un matraz de Erlenmeyer; se calientan y homogenizan por 15 min a baño María y la solución en repareda en tubos para luego ser autoclavados a 121°C durante 15 min. Al sacarlos se colocan en posición inclinada para aumentar la superficie de cultivo. Se recomienda usar tapones de algodón hidrófilo para facilitar la llegada de oxígeno. Deben mantenerse entre 4-8°C y ser utilizados antes de 2 meses para evitar la deshidratación. Todas las manipulaciones deben realizarse bajo flama de mechero Bunsen o en una campana de flujo laminar.			
1. Agar Sabouraud (SA)	2. Agar extracto de Malta (MEA)	3. Agar Czapek levadura (CYA2S)	4. Concentrado de Czapek (con trazas de metanol)
Peptona	10 g	Extrato de Malta en polvo	20 g
Glucosa	40 g	Peptona	1g
Agar	15 g	Glucosa	20 g
Cordenicol	125 mg	Agar	20 g
Agua destilada	1.000 ml	Agua destilada	1.000 ml
		K2HPO4	1 g
		Concentrado de Czapek	10 ml
		Extracto de levadura	5 g
		Sucrosa	20 g
		Agar	15 g
		Agua destilada	1.000 ml
		NaNO3	20 g
		KCl	5 g
		MgSO4.7H2O	5 g
		Y6SO4.7H2O	0,1 g
		ZnSO4.7H2O	0,1 g
		CuSO4.5H2O	0,1 g
		Agua destilada	100 ml

descritas por Piontelli E(21); sin embargo, a continuación se describen algunas claves para la identificación de las principales especies involucradas en EFI en humanos.

*Aspergillus fumigatus*: colonias en CYA con diámetro entre 45 y 75 mm, de color turquesa o verde oscuro, de textura aterciopelada a flocosas, planas o radialmente surcadas, cleistotecios ausentes; cabezas conidiales columnares, con vesículas clavadas; estipe incoloro a gris cerca del ápice; vesículas uniseriadas estrictas con fiáldes que cubren la mitad o la tercera parte de esta, dispuestas en forma paralela con el eje del estipe; conidios globosos o elipsoides, lisos a finamente rugosos, de 2-3 µm en diámetro (Figura 7).



Figura 7. Cabezas conidiales monoseriadas estrictas de *Aspergillus fumigatus* en MEA. Tinción de lactofenol con azul de algodón.100X.



*Aspergillus flavus*: Colonias de color oliva verde a verde amarillento en CYA, diámetro de éstas, en todos los medios y temperaturas, mayores de 50 mm, esclerocios generalmente presentes, redondos de colores café, violeta a negros; cabezas con-

diales radiadas a columnares laxas; estipe rugoso, incoloro, a veces en tonos café pálidos; vesículas biseriadas generalmente en 20%, pero variable, en MEA a veces enteramente uniseriadas, con métulas/fialides que cubren los 3/4 de la vesícula; conidios globosos a elipsoides 3- 6  $\mu\text{m}$  (Figura 8).



Figura 8. Cabezas conidiales monoseriadas de *Aspergillus flavus* en MEA. Tinción de lactofenol con azul de algodón.100X.



*Aspergillus niger*: Colonias de color café oscuro, con diámetro en CYA entre 50 y 70 mm; cabezas conidiales café oscuras a negras, biseriadas; conidios globosos, irregularmente rugosos a finamente rugosos, con crestas y surcos de 3,5-5  $\mu\text{m}$  de diámetro (Figura 9).

*Aspergillus nidulans*: Colonias verde oscuro, crecimiento en CYA entre 40 y 60 mm y MEA 53 a 65 mm, cleistotecios de *Emericella* a menudo presentes, globosos, de paredes de color rojo oscuras al madurar, recubiertas por células de Hülle de color amarillo. Ascosporas (maduran a las dos semanas), redondas a lenticulares en vista lateral, rojo

púrpura, lisas, 4-6 x 3-4  $\mu\text{m}$  con dos rebordes finos longitudinales de cerca de 1  $\mu\text{m}$  (Figura 10); conidióforos cortos de color café; cabezas conidiales biseriadas con métulas que cubren la mitad superior de la vesícula; conidios esféricos, lisos a finamente rugosos de 3-4  $\mu\text{m}$  (Figura 11).



Figura 9. Cabeza conidial con microconidios café oscuros y rugosos de *Aspergillus niger* en MEA. Tinción de lactofenol con azul de algodón.100X.

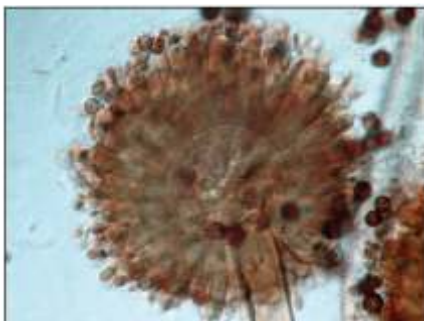
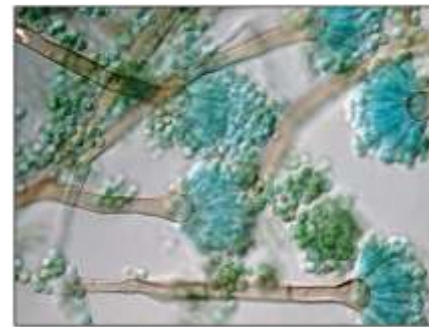


Figura 10. Ascosporas redondas a lenticulares de color rojo púrpura de *Emericella nidulans* en MEA. Tinción de lactofenol con azul de algodón.100X.



Figura 11. Conidióforos cortos de color café y cabezas conidiales biseriadas con métulas que cubren la mitad superior de la vesícula de *Aspergillus nidulans* en MEA. Tinción de lactofenol con azul de algodón.100X.



*Aspergillus terreus*: Colonias color canela-café a café rosado, con diámetro en CYA entre 60 y 70 mm. Cabezas conidiales columnares, a menudo biseriadas, métulas angostas compactadas (2-2,5  $\mu\text{m}$ ) que cubren las 3/4 partes de la vesícula; conidios globosos a elipsoides, lisos con diámetro entre 2-2,5  $\mu\text{m}$  (Figura 12). Células globosas hialinas (aleuroconidios) adheridos lateralmente en las hifas sumergidas, usualmente presentes.

#### Deteccion de galactomanano

La detección del exo-antígeno galactomanano liberado de la pared de las distintas especies de *Aspergillus* durante la angioinvasión se realiza por ensayo inmunoenzimático tipo sandwich en microplacas, ya sea en suero o en LBA, tanto en niños como en adultos. Las condiciones de almacenamiento, transporte y procesamiento son fundamentales en los resultados de este

**DIAGNOS MED S.R.L.**

Conesa 859 (C1426AQR) CABA  
Tel. 011 4552-2929 (Rot.) - Fax 011 4551-5296  
info@diagnosmed.com - www.diagnosmed.com



**EUROIMMUN**



- Neurologia
- Endocrinología
- Gastroenterología
- Reumatología

www.euroimmun.com

**RSR**

Diagnostics for Autoimmunity  
www.rsrttd.com

- Acetylcholine Receptor Ab
- Steroid 21-Hydroxylase Ab
- Zinc Transporter 8 Ab
- Glutamic Acid Decarboxylase
- IA-2 Ab
- Aquaporin 4 Ab
- TSH Receptor Ab



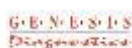
www.zentech.com

- Kits Screening Neonatal
- MSUD, Biotinidasa, G-6-PD, Fibrosis Quística

**AnshLabs.**

www.anshlabs.com

- Ultrasensitive AMH -Elisa-
- Inhibina B -Elisa-



www.elisa.co.uk



www.molecularmd.com



www.biovision.com



www.insitus.com



www.alpco.com



www.salimetrics.com



www.quidel.com



www.ebioscience.com



www.diasource-diagnostics.com

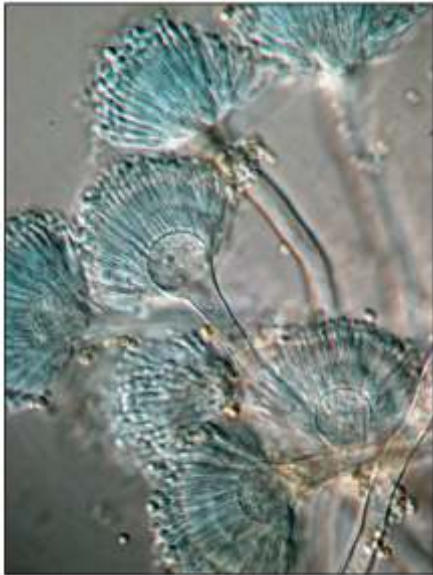


www.asuragen.com

examen.



Figura 12. Cabezas conidiales columnares, biseriadas, con métulas angostas compactadas que cubren las 3/4 de la vesícula de *Aspergillus terreus* en MEA. Tinción de lactofenol con azul de algodón.100X.



#### Tipos de muestras, condiciones de almacenamiento, transporte y procesamiento

##### Sangre

**Objetivo:** Detección del exo-antígeno galactomanano de la pared de las especies de *Aspergillus*.

**Obtención de la muestra:** tomar una muestra de sangre de aproximadamente 5 cc, en tubos con gel y tapón hermético (tapa amarilla).

**Condiciones de almacenamiento y transporte:** Los tubos con la muestra pueden ser almacenados sin ser abiertos entre 2 y 8 °C hasta 5 días antes del estudio y deben ser transportados con cadena de frío hasta el laboratorio. Opcionalmente puede ser enviado centrifugado a 3.000 rpm por 10 min.

**Procesamiento:** Si no fue centrifugado anteriormente, hacerlo a 3.000 rpm por 10 min. Se debe contar con el equipamiento

necesario para procesar ELISA (incubadora de microplacas, centrifuga de microtubos que alcance los 10.000 rpm, baño de flotación a 100°C y lector de microplacas con filtro entre 450 y 620 nm). Los resultados no se afectan en muestras que contienen 20 mg/L de bilirrubina, muestras lipémicas con 2 g/L de trioleína (triglicérido) o hemolizadas que contengan 165 mg/L de hemoglobina. No requiere eliminar el complemento de los sueros.

##### Lavado bronco-alveolar

**Objetivo:** Detección del exo-antígeno galactomanano de la pared de las especies de *Aspergillus*.

**Toma de la muestra:** Mediante fibrobroncoscopio impactado en un bronquio sub-segmentario, se instila solución salina (NaCl 9‰ estéril) entre 50 y 100 ml. Las muestras deben ser recolectadas en tubos estériles con tapa rosca. No agregar líquido fijador alguno.

**Condiciones de almacenamiento y transporte:** Si su traslado no es posible de efectuar en el momento, conservarla a 4 °C hasta 24 h, debido a que aumenta el riesgo de crecimiento de otros hongos y bacterias contaminantes. Para conservación más prolongada (hasta 5 meses) se puede congelar a -20 °C. Debe ser enviada al laboratorio con unidad refrigerante.

**Procesamiento:** Si no fue centrifugado anteriormente, hacerlo a 3.000 rpm durante 10 min. Se ocupa el sobrenadante del centrifugado, a diferencia del cultivo donde se trabaja con el pellet. Se debe contar con el mismo equipamiento descrito anteriormente para el procesamiento de sangre.

##### Interpretación del informe

En sangre se considerará como positivo un índice mayor de 0,515. En el caso de realizarlo en LBA se considerará positivo un índice mayor de 116. Sin embargo, es necesario considerar los valores del examen en el tiempo con al menos dos pruebas semanales, más que un solo valor aislado.

**Falsos negativos:** Pacientes con enfermedad granulomatosa crónica o enfermedad de Job, aspergilosis localizadas como traqueo-bronquitis, profilaxis o uso empírico de antifúngicos activos contra *Aspergillus* e infecciones por especies menos reactivas como *A. fumigatus*, por lo que valores límites deben ser interpretados según las señas clínicas y otros exámenes complementarios(22,23).

**Falsos positivos:** Neonatos colonizados con *Bifidobacterium spp*, infección por otros hongos filamentosos de los géneros *Penicillium*, *Alternaria*, *Histoplasma* o *Geotrichum*, uso concomitante de piperacilina/tazobactam y consumo de productos lácteos o cereales con galactofuranosa(22,23).

##### Comentario final

El diagnóstico de EFI por años ha sido dificultoso y tardío; no obstante, tal como lo describe esta guía, en la actualidad contamos con la detección de galactomanano por ensayo inmunoenzimático, lo que sumado a la optimización del examen microscópico directo, cultivos y biopsias, nos dan la oportunidad de realizar un diagnóstico oportuno y así poder indicar un tratamiento precoz, con el fin de mejorar la sobrevida de nuestros pacientes.

**Agradecimientos:** A los miembros de la Red de Vigilancia de Enfermedades Fúngicas Invasoras de Isla Seca, Chile, por estimular la escritura de este artículo y por su generosa ayuda.

##### Referencias bibliográficas

- 1.- Asciglu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Billc J, Crokaert F, 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.
- 2.- Horn D L, Neofytos D, Anaissic E J, Fishman J A, Steinbach W J, Olyaci A J, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis 2009; 48: 1695-703.

# UN TRATAMIENTO ADECUADO NECESITA UN DIAGNOSTICO PRECISO



Medicina Genómica

Química Clínica

Hematología / Hemostasia

Microbiología

Virología / inmunoserología

Endocrinología / Metabolismo

Autoinmunidad/ Alergias

Toxicología / Monitoreo de drogas

Proteínas

Screening neonatal

Histocompatibilidad

Andrología

M.T. de Alvear 2263 CABA • 11 4 508 2091  
derivaciones@manlab.com.ar • [www.manlab.com.ar](http://www.manlab.com.ar)

**MANLAB**<sup>®</sup>  
Diagnóstico Bioquímico y Genómico



- 3.- Chamilos G, Luna M, Lewis R E, Bodey G P, Chemaly R, Tarrand J J, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15 year period (1989-2003). *Hematological* 2006; 91: 986-9.
- 4.- Enoch D A, Ludlam H A, Brown N M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol* 2006; 55: 809-18.
- 5.- Cruz R, Piontelli E. Enfermedad fúngica invasora (EFI) en pacientes de cinco hospitales de la Quinta Región de Valparaíso, Chile. 2004 a 2009. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28 (2): 123-9.
- 6.- Rabagliati R, Fuentes G, Guzmán A M, Orellana E, Oporto J, Aedo I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26 (3): 212-9.
- 7.- García-Ruiz J C, Amutio E, Ponton J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 55-62.
- 8.- Singh N, Paterson D L. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 44-69.
- 9.- Caillot D, Couaillier J F, Bernard A, Casanovas O, Denning D W, Mannone L, 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: 253-9.
- 10.- De Pauw B, Walsh T J, Donnelly P, Stevens D A, Edwards J E, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.
- 11.- Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, Bennett J E, Greene R E, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
- 12.- Patterson T F, Kirkpatrick W R, White M, Hiemenz J W, Wingard J R, B Dupont, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices and outcomes. *Medicine* 2000; 79: 250-60.
- 13.- Caillot D, Casanovas O, Bernard A, Couaillier J F, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-47.
- 14.- Reichenberger F, Habicht J M, Gratwohl A, Tammz M. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Eur Respir J* 2002; 19: 743-55.
- 15.- Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-10.
- 16.- Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (11): 1688-93.
- 17.- Desai R, Ross L, Hoffman J. The role of bronchoalveolar lavage galactomannan in the diagnosis of pediatric invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 283-6.
- 18.- Leeflang M M, Debets-Ossenkopp Y J, Visser C E, Scholten R J, Hooft L, Bijlmer H A, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; p. CD007394.
- 19.- Pemán J. ¿Qué se puede esperar del diagnóstico micológico clásico de la aspergilosis invasora? *Aspergilosis invasora. Guía de bolsillo*. Editor: José Pontón 2003; 47-50.
- 20.- Cruz R, Vieille P, Fuentes D, Ponce E, Piontelli E. Micosis pulmonares en pacientes de la Quinta Región: Período 2007-2010. *Rev Med Chile* 2012; 140 (5): 595-601.
- 21.- Piontelli E. Aportes morfotaxonómicos en el género *Aspergillus* Link: claves para las especies ambientales y clínicas más comunes. *Bol Micol* 2008; 23: 49-66.
- 22.- Khanna S, Oberoi J K, Datta S, Aggarwal S, Wattal C. Variables affecting the performance of galactomannan assay in high-risk patients at a Tertiary Care Centre in India. *Indian J Med Microbiol* 2013; 31 (1): 34-9.
- 23.- Marr K A, Balajee S A, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh T J. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190: 641-9.

