



UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE GALACTOMANANO EN SUERO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSIS INVASIVA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica.
Universidad Nacional de Rosario.
Facultad de Ciencias Médicas.
Servicio de Clínica Médica.
Hospital Provincial del Centenario.

Alumna: Paola María Del Piccolo.

Tutor: Dra. Mariana Lagrutta.

Colaboradores: Hernán Dalmaso y María Virginia Podestá - Servicio de
Micología del Hospital Provincial del Centenario

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas el aumento en la prevalencia de las infecciones fúngicas ha sido constante debido fundamentalmente a la mayor sobrevida de los pacientes inmunocomprometidos. Esta mayor sobrevida se debe principalmente al uso generalizado de antimicrobianos, utilización de inmunosupresores, realización de maniobras diagnósticas y terapéuticas invasivas e implementación de alimentación parenteral, entre otros; los cuales suponen un riesgo adicional para el desarrollo de una infección fúngica invasora (IFI).¹

Mientras en los años ochenta la candidemia era la micosis más prevalente en pacientes inmunosuprimidos, la generalización del uso de fluconazol profiláctico a principios de los noventa dio lugar al descenso de la IFI por levaduras. Sin embargo, no se han registrado cambios en las cifras de IFI por hongos filamentosos en general, por lo cual continúa siendo un importante problema médico.

La aspergilosis es una entidad causada por la inhalación de conidias del moho *Aspergillus*, de distribución universal, cuyo hábitat principal es la materia orgánica en descomposición del suelo. Se conocen más de 180 especies de este hongo, sin embargo el 95% de las afecciones causadas en el humano son producidas por *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger*.²

La aspergilosis es responsable de un espectro diverso de cuadros clínicos cuya presentación depende tanto del sitio de afectación como de la respuesta inmunitaria del huésped.³ En la práctica se puede dividir en tres formas de presentación: invasiva, saprofítica (o crónica) y alérgica.⁴ En este trabajo se hará referencia a la presentación invasiva.

La aspergilosis invasiva (AI) es la forma clínica más grave y constituye la causa más frecuente de mortalidad por neumonía en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos y una causa importante de infección diseminada y respiratoria en otros pacientes inmunocomprometidos.

La incidencia anual a nivel mundial de la aspergilosis invasiva es de 1-3 casos/100.000 habitantes, presentando una mortalidad cercana al 50%.⁵ En Argentina las enfermedades fúngicas no son de notificación obligatoria, por lo que no se dispone de datos exactos y se desconoce el número actual de infecciones fúngicas que ocurren cada año. En un trabajo realizado recientemente por Riera y col. se estima que 881.023 personas en Argentina (2,01% de la población total) están afectadas por una infección fúngica grave.⁶

Aspergillus ingresa al organismo por la vía aérea afectando habitualmente los pulmones, dando lugar a la aspergilosis pulmonar invasiva (API), y en menor medida los senos paranasales. Dentro del organismo produce necrosis de los tejidos circundantes e invasión del torrente sanguíneo con afección de órganos por contigüidad o a distancia por vía hematógena.⁷

Las manifestaciones clínicas dependerán fundamentalmente del órgano afectado y del estado general del paciente.⁷

Los factores de riesgo tradicionalmente descritos son: la neutropenia profunda y prolongada, el trasplante de precursores hematopoyéticos y de algunos órganos sólidos, y el uso de inmunosupresores y corticoides a altas dosis. Sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado un incremento de la incidencia y extensión a nuevos grupos de riesgo.⁸

El diagnóstico de certeza de la aspergilosis invasiva se basa en la visualización de las hifas en cultivos de materiales biológicos normalmente estériles y la documentación histopatológica de los tejidos afectados mediante biopsia. Sin embargo, los cultivos presentan una sensibilidad que no supera el 50%, y por otro lado, la toma de biopsias supone realizar procedimientos invasivos en pacientes gravemente enfermos y, generalmente, con alteraciones en la coagulación. En este contexto surge que el diagnóstico de esta entidad es habitualmente presuntivo.⁹

La terapia antimicótica empírica se considera una práctica estándar de atención en pacientes inmunosuprimidos con fiebre persistente mientras reciben antibióticos de amplio espectro, el objetivo es garantizar que los pacientes con posible IFI reciban tratamiento temprano en el curso de la enfermedad ya que el mismo mejora la tasa de supervivencia. Como resultado, hasta el 40-50% de la población de alto riesgo puede recibir tratamiento antimicótico empírico, mientras que la verdadera incidencia de IFI parece ser del 10-15%.¹⁰

En el año 2006 se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el *M.D Anderson Cancer Center* donde se realizaron 1.071 autopsias en paciente con patologías oncohematológicas, se identificaron 314 (31%) casos de IFI comprobadas, el dato más relevante es que el 75% no fueron diagnosticadas antemortem.¹¹

Por todo lo expuesto en los párrafos precedentes, en los últimos años se han desarrollado las llamadas técnicas microbiológicas alternativas al cultivo, que intentan diagnosticar precozmente la infección fúngica invasora.

En el año 2002 se desarrolló el consenso de enfermedad fúngica invasiva de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Consorcio de Investigación y Educación del Grupo de Estudio de Micosis (EORTC/MSGERC) la cual fue revisada en los años 2008 y 2021. En la misma se desarrolla las definiciones de AI posible, probable y probada. El diagnóstico requiere el cumplimiento de al menos un criterio de cada una de las tres categorías: factores relacionados con el paciente, factores clínicos y factores micológicos.^{12 y 13}

La detección de antígenos de *Aspergillus* fue uno de los criterios micológico para clasificar los casos probables de aspergilosis invasiva. El galactomanano es un polisacárido que

consta de un esqueleto de manosa y un número variable de cadenas laterales de galactofurano y constituye una parte importante de la pared celular de *Aspergillus*, el cual es liberado al torrente sanguíneo durante la fase de crecimiento del hongo.¹³

En mayo del 2003, la FDA aprobó el enzoinmunoanálisis (ELISA) tipo sándwich de microplaca, conocido comercialmente como PLATELIA. El mismo detecta todo tipo de moléculas que contengan galactofurano, entre los que se encuentra el galactomanano. Esto quiere decir que no es específico del género *Aspergillus*, ya que se han descrito reacciones cruzadas con polisacáridos de otros hongos y con productos exógenos como los betalactámicos.

El resultado del galactomanano se expresa como densidad óptica (IDO) la cual se obtiene de la relación entre la densidad óptica de 1 ng/ml de galactomanano y la densidad óptica de la muestra. Los niveles de corte para considerar una muestra como positiva son un índice mayor o igual a 0,5 para dos muestras seriadas o mayor o igual 0,7 para una sola muestra, con una sensibilidad que ronda el 78% y una especificidad de 85%.¹⁴

En el año 2021 se ha realizado una revisión en cuanto a los niveles de cortes aceptados a fin de aumentar la especificidad de la prueba, desde ese entonces se acepta como positivo una determinación en suero mayor o igual a 1 IDO, o una determinación en suero mayor a 0,7 IDO en asociación a una determinación en lavado bronquioalveolar mayor o igual a 0,8 IDO.¹³

Recientemente se ha estandarizado la realización de la determinación de galactomanano en otros materiales biológicos como ser el lavado bronquioalveolar y el líquido cefalorraquídeo, con valores de sensibilidad y especificidad superiores a los del suero, aún en pacientes no oncohematológicos.¹⁴

Por otra parte, más allá de contar con la ventaja de ser un método diagnóstico poco invasivo, en diversos estudios realizados la positividad del galactomanano permitió anticipar el diagnóstico de aspergilosis, debido a que fue anterior a los hallazgos radiológicos (entre 2 y 17 días) y los resultados de cultivos (entre 2 y 15 días).¹⁵

En los últimos años, se han realizado múltiples trabajos que describen la relación entre los niveles de galactomanano y la mortalidad. En los mismos se evidenció que en los pacientes con aspergilosis comprobada y probable, los valores de galactomanano positivos, así como los valores más altos, se correlacionaron con peor pronóstico.¹⁶ Una limitación es la incapacidad de realizar una evaluación temprana del impacto del tratamiento administrado en el resultado del paciente y, por lo tanto, permitir cambios tempranos en el tratamiento antimicótico. En este contexto se ha estudiado la progresión de la curva de galactomanano durante el tratamiento antimicótico. En todos los estudios se ha podido demostrar que valores persistentemente positivos de galactomanano una vez instaurado el tratamiento antimicótico se asoció con fracaso terapéutico.^{17, 18 y 19}

Por lo expuesto, teniendo en cuenta la alta mortalidad y las dificultades diagnósticas de la aspergilosis invasora nos propusimos conocer la utilidad de la detección de galactomanano en suero, método poco invasivo y que se puede realizar de manera rutinaria, en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Aspergilosis invasora.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Analizar la utilización de la determinación de galactomanano sérico como herramienta diagnóstica complementaria en pacientes con factores del hospedador para aspergilosis invasiva internados en un hospital de tercer nivel.

Objetivos secundarios

- Describir las características demográficas, antecedentes clínicos, manifestaciones clínicas, hallazgos imagenológicos y criterios microbiológicos de los pacientes evaluados por sospecha de aspergilosis invasiva.
- Analizar la asociación entre la positividad del galactomanano y los antecedentes clínicos, las manifestaciones clínicas y los hallazgos imagenológicos.
- Evaluar la clasificación diagnóstica de aspergilosis invasiva según los criterios EORTC/MSGERC y su relación con la interpretación clínica realizada por el equipo tratante.
- Describir las características del tratamiento antimicótico instaurado y analizar las variables clínicas, radiológicas y microbiológicas asociadas a su indicación y a la evolución clínica de los pacientes.
- Evaluar la asociación entre la positividad del galactomanano, las características clínicas y la mortalidad intrahospitalaria.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO

Se trata de un trabajo de tipo descriptivo y analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo, realizado en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.

POBLACIÓN

Se revisaron las historias clínicas de 78 pacientes mayores de 16 años internados en sala general y/o unidad de cuidados críticos del Hospital Provincial del Centenario entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de marzo de 2023, en quienes se realizó determinación de galactomanano sérico y/o en otras muestras biológicas ante sospecha clínica de aspergilosis invasiva. En nuestro centro, la solicitud de galactomanano se realiza principalmente en pacientes con factores del hospedador para infección fúngica invasiva, especialmente aquellos con enfermedades oncohematológicas, neutropenia prolongada u otras condiciones de inmunosupresión, a criterio de los médicos tratantes.

Criterios de inclusión:

Al menos uno de los siguientes:

- Pacientes mayores de 16 años que cuenten al menos una determinación de galactomanano en suero mediante inmunocromatografía para determinaciones cuantitativas.
- Pacientes mayores de 16 años que cuenten con al menos una determinación de galactomanano en lavado bronquioalveolar mediante inmunocromatografía.
- Pacientes que tengan al menos dos determinaciones de galactomanano en suero mediante inmunocromatografía para determinaciones cualitativas en una ventana de 7 días.

Criterios de exclusión:

- Historias clínicas con datos insuficientes.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos se obtuvieron de la base de datos y registros del Servicio de Micología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR, de la base de datos del Servicio de Terapia Intensiva y de las epicrisis del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Posteriormente se realizó la revisión y análisis de las historias clínicas con la colaboración de las áreas de Estadística y Archivo del Hospital Provincial del Centenario. Los datos de laboratorio se obtuvieron del sistema informatizado InfinityTM de análisis clínicos del Hospital Provincial del Centenario.

CONSIDERACIONES ETICAS

La confidencialidad de los datos de los pacientes fue salvaguardada en todo momento. En ningún caso se tuvo acceso a los datos personales no autorizados para tal fin, y fue revelada ninguna información que sea susceptible de permitir la identificación de los pacientes.

DEFINICIONES Y VARIABLES

ANTIBIOTICOTERAPIA DE AMPLIO ESPECTRO: tratamiento antibiótico que actúa sobre un amplio grupo de bacterias de especies diferentes, abarcando bacterias gram positivas y gram negativas. Se incluyen dentro de esta categoría los siguientes antibióticos: cefalosporinas de cuarta generación, cabapenemicos, monobactamas, piperacilina tazobactam, vancomicina, colistin, tigeciclina, fosfomicina, aztreonam.

ASPERGILOSIS INVASORA PROBADA: según tabla 1.²⁰

ASPERGILOSIS INVASORA PROBABLE: según tabla 1.²⁰

ASPERGILOSIS INVASORA POSIBLE: según tabla 1.²⁰

CRITERIOS CLINICOS DE ASPERGILOSIS: según tabla 2.²⁰

CRITERIOS DEL HOSPEDADERO DE ASPERGILOSIS: según tabla 2.²⁰

CRITERIOS MICOLOGICOS DE ASPERGILOSIS: según tabla 2.²⁰

CURVA DE GALACTOMANANOS: dos o más determinaciones de galactomanano en una ventana de 7 días.

ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO: según los datos de la historia clínica del paciente.

ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS: según los datos de la historia clínica del paciente.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC): según los datos de la historia clínica del paciente.

FRACASO TERAPEUTICO: enfermedad estable o progresión de la infección o muerte, independientemente de la atribución (o sea falta de respuesta terapéutica favorable).¹⁹

GALACTOMANANO POSITIVO TOTAL (Criterios 2021): en cualquier muestra biológica en algún momento de la internación una determinación de galactomanano mayor o igual a 1 IDO, o una determinación en suero mayor o igual a 0,7 más una determinación en lavado bronquioalveolar mayor o igual a 0,8.¹³

GALACTOMANANO POSITIVO (Criterios 2008): en algún momento de la internación una muestra en suero o plasma mayor o igual a 0,7 IDO, o dos muestras consecutivas mayor o igual a 0,5 IDO

INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA: según los datos de la historia clínica del paciente.

NEUTROPENIA: recuento absoluto de neutrófilos menor 1.000/mcL.²¹

NEUTROPENIA SEVERA: recuento absoluto de neutrófilos menor a 500/mcL.²¹

NEUTROPENIA PROFUNDA: recuento absoluto de neutrófilos menor a 100/mcL.²¹

NEUTROPENIA FEBRIL: neutropenia asociado a temperatura oral mayor o igual a 38,3° o axilar mayor o igual a 38° por al menos una hora.²¹

NUTRICIÓN PARENTERAL: infusión de una forma especializada de alimentos mediante una vena (vía intravenosa), con el objetivo de cubrir los requerimientos metabólicos del paciente y corregir o prevenir la desnutrición, debido a la imposibilidad absorber o tolerar los alimentos ingeridos por vía oral.

RESPUESTA TERAPEUTICA COMPLETA: supervivencia y la resolución de todos los signos y síntomas atribuibles de la enfermedad, más la resolución de los hallazgos radiológicos atribuibles más la esterilización de los sitios infectados que son accesibles para repetir el muestreo.¹⁹

RESPUESTA TERAPEUTICA FAVORABLE: incluye respuesta terapéutica completa y parcial.

RESPUESTA TERAPEUTICA PARCIAL: la supervivencia y la mejora de los signos y síntomas de infección atribuibles más una reducción de al menos un 25 % en el diámetro de las lesiones radiológicas atribuibles, más la esterilización de los sitios infectados que son accesibles para repetir el muestreo.¹⁹

SHOCK SÉPTICO: sepsis más vasopresores para mantener una presión arterial media mayor de 65 mmHg y lactato mayor a 2 mg/dl a pesar de adecuado reemplazo de volumen.²²

TERAPIA DIRIGIDA: tratamiento que se inicia o se mantiene luego de recibir los resultados de susceptibilidad a antimicóticos.

TERAPIA EMPÍRICA: tratamiento administrado dentro de las primeras 24 horas después de la recolección de cultivos y antes de conocer el aislamiento y la sensibilidad antimicótica.

TRASPLANTE DE ÓRGANO SOLIDO: según los datos de la historia clínica del paciente.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: según los datos de la historia clínica del paciente.

USO CRONICO DE CORTICOIDES: a dosis mayor o igual a 0,3 mg/kg de corticoesteroides por más de tres semanas en los últimos 60 días.²⁰

USO DE INMUNOSUPRESORES: según los datos de la historia clínica del paciente.

Tabla 1. Clasificación de aspergilosis invasiva (criterios EORTC/MSG)^{12 y 13}	
Aspergilosis probada	Tinción o cultivo que demuestre levaduras u hongo filamentoso en sangre o muestra clínica de cavidad estéril o estudio histológico con evidencia de invasión fúngica
Aspergilosis probable	Factores del hospedadero más criterio clínico y criterio micológico
Aspergilosis posible	Factores del hospedadero más criterio clínico sin criterio micológico

Tabla 2. Criterios diagnósticos de aspergilosis invasiva (EORTC/MSG 2008 y actualización 2021 para galactomananos)^{12 y 13}	
Factores del hospedadero	• Historia reciente de neutropenia • Recepción de trasplante de células hematopoyéticas • Recepción de trasplante de órgano sólido • Uso prolongado de corticoides en los últimos 60 días • Tratamiento con inmunosupresores • Inmunodeficiencia grave hereditaria
Criterios clínicos	• Enfermedad respiratoria baja: en tomografía de tórax lesiones densas y circunscriptas con o sin signo del halo, signo de media luna, cavidad,

	consolidación en forma de cuña y segmentaria o lobar. • Traqueobronquitis: ulceración, nódulo, pseudomembrana, placa o escara observados en broncoscopia. • Enfermedad sinusal: dolor localizado agudo, úlcera nasal con escara negra, extensión desde el seno paranasal a través de barreras óseas. • Infección del sistema nervioso central: lesiones focales en imágenes, realce meníngeo en resonancia magnética o tomografía.
Criterios micológico 2021	• Antígeno del galactomanano: Suero o plasma único ≥ 1 ó Líquido de lavado bronquioalveolar ≥ 1 ó Suero o plasma $\geq 0,7$ y líquido de lavado bronquioalveolar $\geq 0,8$, ó Líquido cefalorraquídeo ≥ 1. • PCR de Aspergillus: Plasma o suero 2 o más pruebas consecutivas positivas ó Líquido de lavado bronquioalveolar 2 o más pruebas duplicadas positivas ó Una prueba positiva en plasma y una prueba positiva en lavado bronquioalveolar.
Criterios micológicos 2008	• Antígeno del galactomanano: Suero o plasma dos muestras consecutivas $\geq 0,5$ ó Suero o plasma único $\geq 0,7$

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se ordenaron y analizaron utilizando el programa SPSS. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio.

Las variables cualitativas se expresan en número y proporción o porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartilo (RIC), informando percentilo 25% y percentilo 75%, así como mínimo y máximo. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de KolmogorovSmirnov. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables categóricas se comparan a través del Test de Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resulta aplicable. Las variables continuas se comparan por medio del Test-t Student's o a través de Test No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis según corresponda) según la distribución normal o anormal respectivamente. El valor de significación estadística será establecido para un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características demográficas

Durante el periodo de estudio 89 pacientes contaron con determinaciones de galactomananos en su estadía en el hospital, de los cuales 78 se incluyeron en este estudio. De los 11 pacientes excluidos 5 presentaban historias clínicas incompletas y 6 contaban con determinaciones cualitativas de galactomanano con periodos de ventana mayores a los 7 días.

De los pacientes incluidos en este estudio el 61,5% (N: 48) fueron del sexo masculino, y el 38,5% (N: 30) fueron del sexo femenino. La mediana de edad fue de 44,5 años (P25: 32,75 años y P75: 57 años) con una edad mínima de 16 años y una edad máxima de 71 años.

Dentro de los antecedentes patológicos el 61,5% (N: 48) de los pacientes presentaban enfermedades oncohematológicas, destacándose la leucemia linfoblástica aguda con un 19,2 % (N: 15) y la leucemia mieloide aguda con 15,4% (N: 12). En segundo y tercer lugar en frecuencia se encuentran el uso prolongado de corticoides con 21,8% (N: 17), y la hipertensión arterial con 19,2% (N: 15). Otros antecedentes clínicos clásicamente descriptos como enfermedades reumatológicas, trasplante de órganos sólidos y tejidos tuvieron porcentajes menores. El 2,5% (N: 2) de los pacientes no presentaba antecedentes patológicos conocidos al momento de la hospitalización.

En la tabla 3 se detallan los antecedentes clínicos de la población estudiada.

Tabla 3. Antecedentes clínicos.

<i>Antecedentes clínicos clásicamente descriptos para AI</i>	<i>Porcentajes</i>
Enfermedad oncohematológica	61,5% (N: 48)
Uso prolongado de corticoides	21,8% (N: 17)
Uso de inmunosupresores	16,7% (N: 13)
Enfermedades reumatológicas	7,7% (N: 6)
Trasplante de órganos y tejidos	5,1% (N: 4)
Inmunodeficiencias hereditarias graves	-
<i>Otros antecedentes clínicos</i>	
Hipertensión arterial	19,2% (N: 15)
Diabetes	14,1% (N: 11)
Infección por VIH	11,5% (N: 9)
Tuberculosis	5,1% (N: 4)
Insuficiencia renal crónica	3,8% (N: 3)
EPOC	3,8% (N: 3)

Abreviaciones: AI: aspergilosis invasiva. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Características de la internación

La duración de las internaciones, tanto en sala general como en unidad de terapia intensiva, tuvo una mediana de 23,50 días (P25: 11 días y P75: 43,25 días) con un mínimo de 2 días y un máximo de 195 días.

En el periodo analizado los motivos de hospitalización más frecuentes fueron en un 19,2% (N: 15) la realización de sesiones de quimioterapia de modalidad programada, neutropenia febril en un 14,1% (N: 11), síndrome febril sin neutropenia en un 12,8% (N: 10), pancitopenia 11,5% (N: 9), con el mismo porcentaje insuficiencia respiratoria y shock séptico 9 % (N: 7) y por último neumonía con 6,4% (N: 5). Otros motivos de ingreso menos frecuentes representaron el 1,3%.

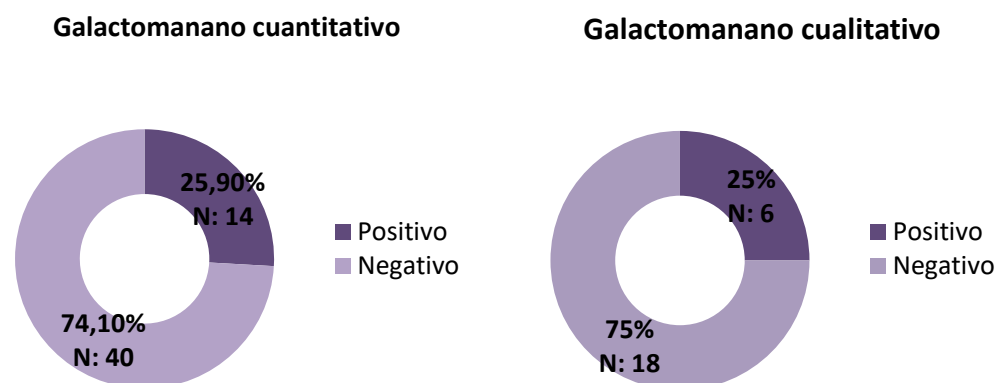
Evaluación microbiológica y criterios diagnósticos

3.A: Criterios micológicos: determinaciones de galactomananos y cultivos.

Del total de pacientes de la muestra al 69,2% (N: 54) se le realizó determinaciones séricas cuantitativas de galactomananos, mientras que a un 30,8% (N: 24) determinaciones cualitativas. Los porcentajes de positividad de los mismos fueron los siguientes: 25,9% (N: 14) y 25% (N: 6) respectivamente, representando un 25,6% (N: 20) de la muestra total.

En el gráfico 1 y 2 se visualizan los porcentajes de positividad de las determinaciones cuantitativas y cualitativas respectivamente.

Gráfico 1 y 2. Porcentajes de positividad de determinaciones cuantitativas y cualitativas.



La mediana de días entre el inicio de los síntomas y la primera determinación positiva de galactomananos fue de 3 días (P25: 0,50 y P75: 6,50) con un máximo de 22 días y un mínimo de 8 días antes del inicio de los síntomas. Por otra parte, la mediana de días transcurridos entre la primera determinación de galactomanano y la primera determinación positiva fue de 4 días (P25: 0,00 y P25: 18,2) con un máximo de 60 días y un mínimo de 0.

La realización de lavado bronquioalveolar se llevó a cabo en un 23,1% de la muestra (N: 18), obteniéndose determinación de galactomanano positivo en 16,7% de este subgrupo (N: 3). No se realizó determinaciones en líquido cefalorraquídeo en ningún paciente.

En el 41% de los pacientes (N: 32) se realizaron toma de hemocultivos micológicos, obteniéndose aislamiento de *Aspergillus* en un 3,1% de este subgrupo (N: 1), por lo que de la muestra total solo el 1,3% tuvo el diagnóstico de aspergilosis probada.

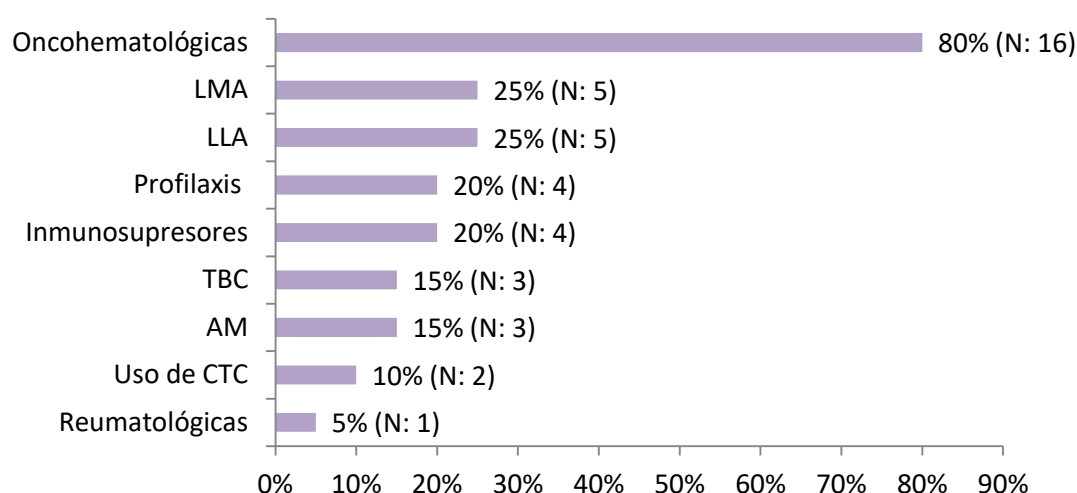
3.B: Criterios del huésped en relación a la positividad del galactomanano.

De los pacientes con determinaciones positivas de galactomanano (N: 20) se encontró que:

- 80% (N: 16) presentaba enfermedades oncohematológicas, dentro de este subgrupo: 31,25% (N: 5) leucemia linfoblástica aguda, 31,25% (N: 5) leucemia mieloide aguda y 18,75% (N: 3) aplasia medular.
- 20% (N: 4) había realizado inmunosupresores previamente.
- 10% (N: 2) presentaba el antecedente de uso prolongado de corticoides.
- 5% (N: 1) presentaba enfermedad reumatológica.
- 20% (N: 4) se encontraba realizando profilaxis con antimicóticos.
- Dentro de los antecedentes clínicos que no se consideran clásicos para aspergilosis, se encontró que el 15% (N: 3) de los pacientes con galactomananos positivos presentaba tuberculosis pulmonar como único factor. Otros antecedentes clínicos como hipertensión, diabetes o insuficiencia renal presentaron cifras menores al 5% (N: 1).
- Por último, se encontró que el 95% (N: 19) de los pacientes con determinaciones positivas de galactomanano habían realizado antibióticos de la familia de los betalactámicos previamente, pero no se encontró relación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p = 0,43$).

En el gráfico 3 se detallan los antecedentes clínicos más frecuentes en los pacientes que tuvieron determinaciones de galactomanano positivas.

Gráfico 3. Antecedentes clínicos en pacientes con determinaciones positivas de galactomananos



Abreviaciones: LMA leucemia mieloide aguda. LLA leucemia linfoblástica aguda. TBC tuberculosis. AM aplasia medular. CTC corticoides.

Del análisis estadístico de los antecedentes clínicos se observó que los pacientes con antecedentes de enfermedades oncohematológicas y tratamiento antimicótico profiláctico tuvieron mayores porcentajes de positividad que los pacientes con otras condiciones ($p = 0,049$ y $p = 0,014$ respectivamente). Por otro lado, los pacientes con antecedentes de aplasia medular y tuberculosis pulmonar presentaron tendencia a mayor proporción de determinaciones positivas del marcador ($p=0,050$).

En la tabla 4 se detallan los valores porcentuales de los antecedentes clínicos que mostraron tener relación estadísticamente significativa con la positividad del galactomanano.

Tabla 4. Antecedentes clínicos asociados a la positividad del galactomanano

<i>Antecedente clínico</i>	<i>Galactomanano positivo</i>			<i>P</i>
		SI	NO	
Enfermedad oncohematológica	SI	33,3% (16)	66,7% (32)	0,049
	NO	13,3% (4)	86,7% (26)	
Aplasia medular	SI	75% (3)	25% (1)	0,050
	NO	23% (17)	57% (77)	
Profilaxis antimicótica	SI	80% (4)	20% (1)	0,014
	NO	21,9% (16)	78,1% (57)	
Tuberculosis pulmonar	SI	75% (3)	25% (1)	0,050
	NO	23% (17)	77% (57)	

3.C: Manifestaciones clínicas en pacientes con galactomanano positivo.

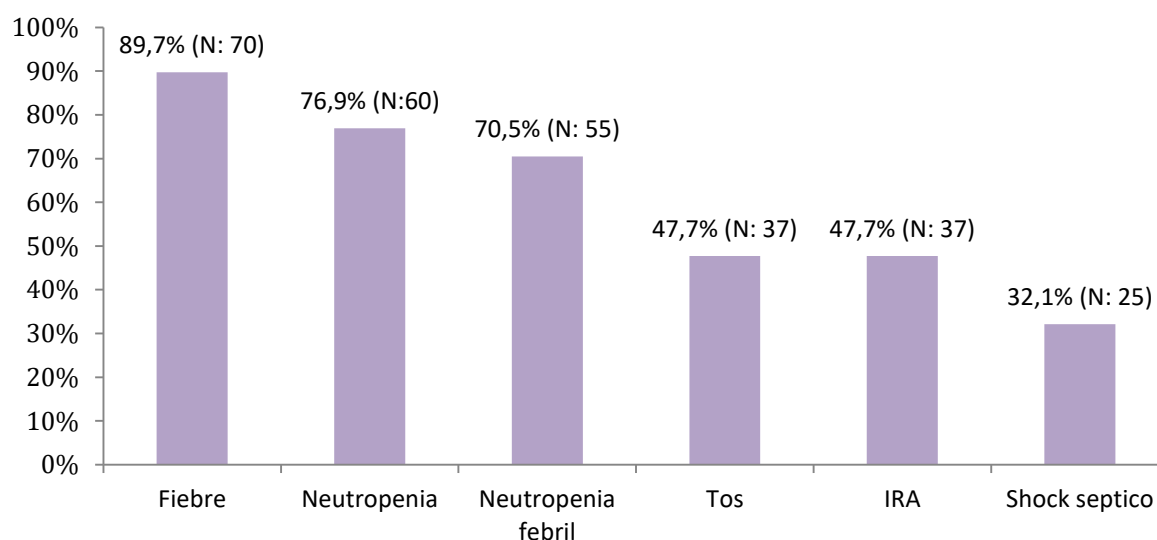
Al evaluar las manifestaciones clínicas de los pacientes se encontró que el 94,5% (N: 74) de los pacientes se encontraban sintomáticos al momento de la determinación de galactomananos, mientras que el 5,1% (N: 4) fueron asintomáticos.

Las manifestaciones clínicas en orden decreciente de frecuencia fueron: fiebre 89,7% (N: 70), neutropenia 76,9% (N: 60), tos e insuficiencia respiratoria 47,7% (N: 37) cada uno, shock séptico 32,1% (N: 25) y por último sepsis 9% (N: 7). Los pacientes sintomáticos presentaron varias manifestaciones de manera simultánea, dentro de las cuales se destacan:

- La neutropenia febril, determinándose que el 91,7% (N: 55) de los pacientes que presentaban neutropenia, presentaron también fiebre (70,51% de la muestra total).
- De los pacientes que presentaron shock séptico (N: 25), el 68% (N: 17) presentaron además insuficiencia respiratoria.

El gráfico 4 muestra las manifestaciones clínicas presentadas al momento de la determinación del galactomanano.

Gráfico 4. Manifestaciones clínicas



Abreviaciones: IRA insuficiencia respiratoria aguda

Ninguna de las manifestaciones clínicas demostró tener asociación estadísticamente significativa con la determinación positiva de galactomananos, como detalla la tabla 5.

Tabla 5. Asociación entre las manifestaciones clínicas y la positividad del galactomanano

Manifestación clínica	Galactomanano positivo		P
	SI	NO	
Asintomático	SI 2 (50%)	NO 2 (50%)	0,27

	NO	18 (24,3%)	56 (75,7%)	
		SI	NO	
Fiebre	SI	17 (24,3%)	53 (75,7%)	0,416
	NO	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
		SI	NO	
Neutropenia	SI	15 (25%)	45 (75%)	0,769
	NO	5 (27,8%)	13 (72,2%)	
		SI	NO	
Tos	SI	10 (27%)	27 (73%)	0,790
	NO	10 (24,4%)	31 (75,6%)	
		SI	NO	
Insuficiencia respiratoria	SI	9 (24,3%)	28 (75,7%)	0,800
	NO	11 (26,8%)	30 (73,2%)	
		SI	NO	
Sepsis	SI	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,670
	NO	19 (26,8%)	52 (73,2%)	
		SI	NO	
Shock séptico	SI	6 (24%)	19 (76%)	0,820
	NO	14 (26,4%)	39 (73,6%)	

3.D: Criterios clínicos clásicamente descriptos en pacientes con galactomanano positivo.

Sinusitis:

Del total de los pacientes el 38,5 % (N: 30) tuvo diagnóstico de sinusitis al cual se arribó a través de la realización de una tomografía de cráneo. Ningún paciente tuvo diagnóstico por síntomas clínicos como ser dolor localizado o úlcera nasal. El estudio tomográfico se realizó en un 60,3% (N: 47) de la muestra total, y se encontró una relación estadísticamente significativa entre el hallazgo de compromiso de senos paranasales en la tomografía de cráneo y galactomanano positivo. En efecto, presentaron galactomanano positivo el 36,7% (N: 11) de los pacientes con compromiso de senos paranasales en tomografía de cráneo vs el 5,9% (N: 1) de los pacientes que no presentaron compromiso ($p = 0,034$).

Compromiso de sistema nervioso central:

De los 47 pacientes que contaban con realización de tomografía de cráneo el 12,7% (N: 6) presentaban compromiso de sistema nervioso central: 8,2% (N: 4) presentó realce meníngeo y 6,3% (N: 3) presentaba lesiones cerebrales focales (un paciente presentó ambos hallazgos). Ninguno de estos hallazgos presentó asociación estadísticamente significativa con la determinación positiva de galactomanano.

Compromiso de vía área inferior:

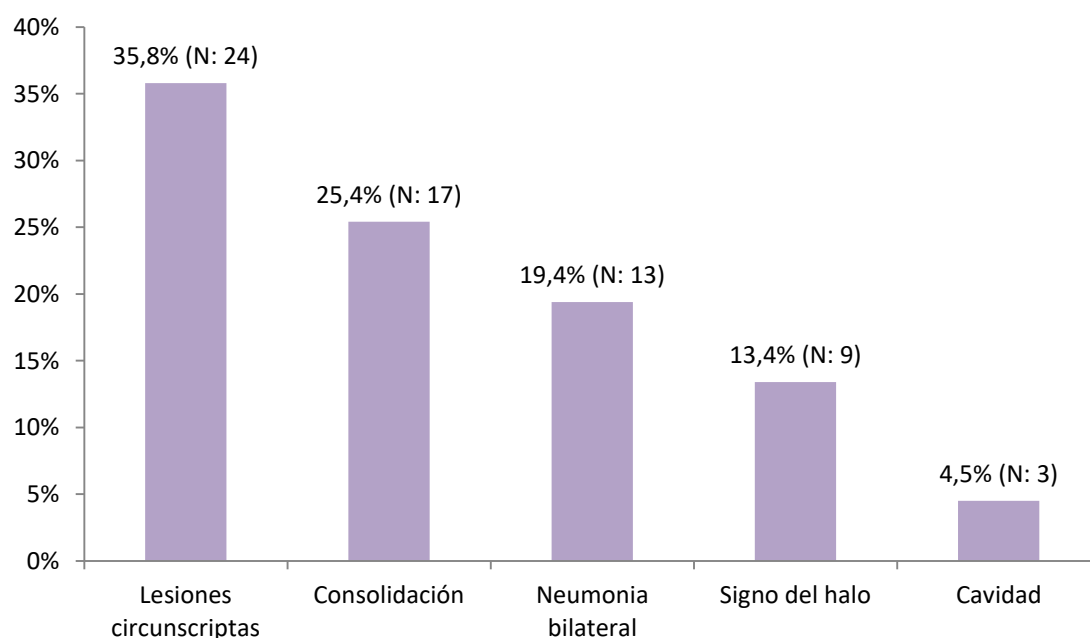
La realización de fibrobroncoscopia sólo estuvo disponible en 1,3% (N: 1) de la muestra total, por lo que no fue posible realizar análisis estadístico con respecto a la presencia de traqueobronquitis.

El 84,6% (N: 66) de los pacientes se realizó tomografía de tórax de los cuales el 83,6 % (N: 56) tuvo hallazgos de enfermedad respiratoria baja en dicho estudio complementario.

Dentro de los hallazgos más frecuente en la tomografía de tórax se encuentran: lesiones circunscriptas 35,8% (N: 24), consolidación parenquimatosa 25,4% (N: 17), neumonía bilateral 19,4% (N: 13), signo del halo 13,4% (N: 9) y cavidad 4,5% (N: 3).

Los mismos se detallan en el gráfico 5.

Gráfico 5. Hallazgos en tomografía de tórax



De estos hallazgos tomográficos los únicos que demostraron tener relación estadísticamente significativa con la positividad del galactomanano fueron el signo del halo ($p = 0,01$) y la presencia de cavidades ($p = 0,02$): el 66,7 % de los pacientes que presentaron signo del halo presento galactomanano positivo vs el 22,4% con galactomanano positivo sin la presencia de dicho signo tomográfico. Por otra parte el 100% de los pacientes con presencia de cavidades pulmonares presentó galactomanano positivo vs el 25% de positividad en ausencia de cavidades en tomografía.

En la tabla 6 se resumen las relaciones de los criterios clínicos clásicos con respecto a la positividad de galactomanano.

Tabla 6. Significancias estadísticas de los criterios clínicos diagnósticos respecto a galactomanano positivo

<i>Criterio diagnóstico</i>		<i>Galactomanano positivo</i>		<i>P</i>
Sinusitis	SI	SI 36,7% (11)	NO 63,3% (19)	0,078
	NO	18,8% (9)	81,3% (39)	
Compromiso de senos paranasales en TAC	SI	SI 36,7% (11)	NO 63,3% (19)	0,034
	NO	5,9% (2)	94,1% (16)	
Lesiones pulmonares circunscriptas	SI	SI 37,5% (9)	NO 62,5% (15)	0,215
	NO	23,3% (10)	76,7% (33)	
Consolidación	SI	SI 11,8% (2)	NO 88,2% (15)	0,120
	NO	34% (17)	66% (33)	
Neumonía bilateral	SI	SI 7,7% (1)	NO 92,3% (12)	0,090
	NO	33,3% (18)	66,7% (36)	
Signo del halo	SI	SI 66,7% (6)	NO 33,3% (3)	0,012
	NO	22,4% (13)	77,6% (45)	
Cavidad	SI	SI 100% (3)	NO 0%	0,020
	NO	25% (16)	75% (48)	

Interpretación del equipo médico tratante

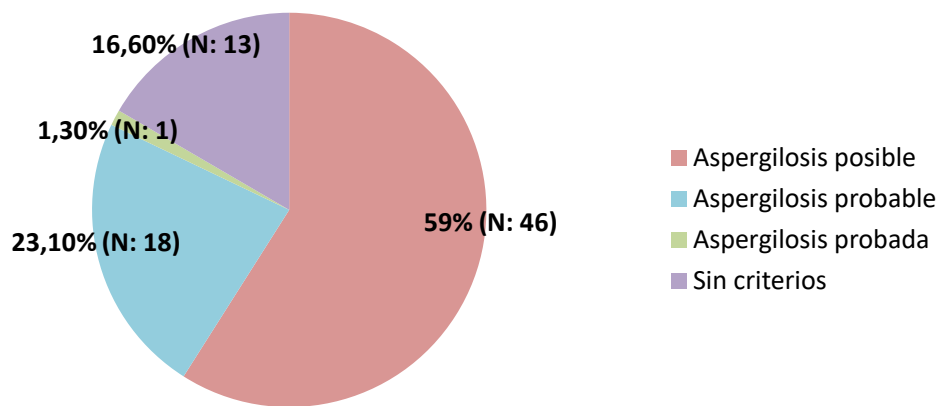
Al analizar individualmente los criterios diagnósticos (2008), se encontró que el 16,6% (N: 13) de los pacientes a quienes se le solicitó galactomanano no cumplía con criterios diagnósticos de aspergilosis posible, probable o probada, por no presentar factores del hospedadero. Por otro lado el 59% (N: 46) de los pacientes cumplía con criterios diagnósticos de aspergilosis posible y el 23,1% (N: 18) con criterios de aspergilosis probable.

Se analizaron separadamente los casos de aspergilosis probable con determinaciones cuantitativas de galactomanano (N: 12), y se encontró que el 66,66 % (N: 8) cumplía con criterios de aspergilosis probable de las guías del año 2021.

Sólo un paciente (N: 1,3%) tuvo el diagnóstico de aspergilosis probada por aislamientos en hemocultivos y además tuvo determinaciones positivas de galactomanano.

El gráfico 6 detalla los porcentajes de aspergilosis posible, probable y probada de la muestra analizada.

Gráfico 6. Porcentajes de las tres categorías de aspergilosis según los criterios diagnósticos 2008

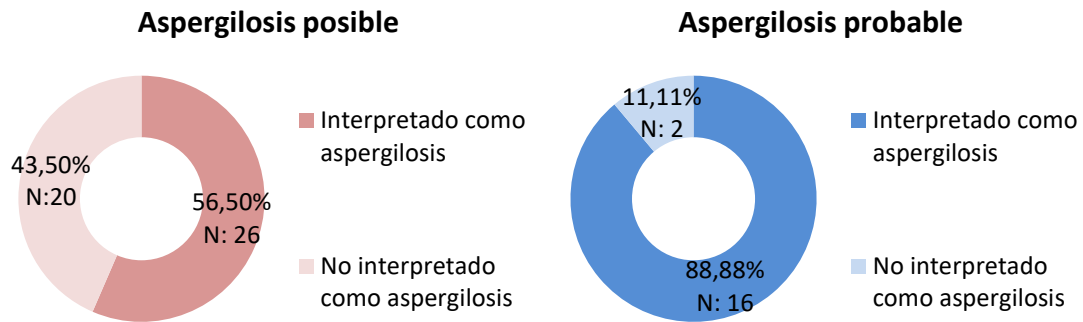


Si bien el 24,4% de los pacientes reunía criterios de aspergilosis probable o probada, se encontró que del total de pacientes el 55,1% (N: 43) fueron interpretados y tratados como aspergilosis.

- De los 46 pacientes con aspergilosis posible, el 56,5% (N: 26) fueron interpretados como aspergilosis. Se pudo observar que en su mayoría (80,9%) se trató de pacientes con antecedentes de enfermedades oncohematológicas con galactomanano negativo (N: 21). En efecto, fueron interpretado como aspergilosis con galactomanano negativo, el 75% de los pacientes con antecedentes oncohematológicos vs el 23,3% de los pacientes sin este antecedente ($p < 0,001$).
- El 87,9% (N: 14) de los pacientes que presentaron shock séptico con galactomanano negativo fueron interpretados como aspergilosis, vs el 40,0% (N: 12) de los pacientes interpretados como aspergilosis con otras manifestaciones clínicas ($p = 0,02$).
- De los 18 pacientes con aspergilosis probable el 88,8% (N: 16) fueron interpretados como aspergilosis. En el 11,11% (N: 2) restante se arribó al diagnóstico de otras enfermedades respiratorias por obtención de otros gérmenes en cultivos biológicos.
- De los pacientes que no presentaban criterios del hospedadero (N: 13), ninguno se interpretó como aspergilosis. Estos pacientes tampoco cumplían con los criterios microbiológicos de aspergilosis (galactomanano y cultivo negativo).

En los gráficos 7 y 8 se detallan los porcentajes de aspergilosis posible y probable respectivamente que fueron interpretadas como aspergilosis invasora.

Gráficos 7 y 8 Porcentajes de cuadros clínicos interpretados como aspergilosis en casos posibles y probables respectivamente



Tratamiento antimicótico

Al analizar el total de la muestra se evidenció que el 62,8% (N: 49) de los pacientes recibió tratamiento antimicótico: 73,5% (N: 36) realizó un sólo antimicótico y en el 26,5% (N: 13) tratamiento combinado con dos antimicóticos.

Teniendo en cuenta los antecedentes clínicos de los pacientes se encontró que realizó tratamiento antimicótico el 81,3% de los pacientes que presentaba alguna enfermedad oncohematológica (N: 39) vs el 33,3% de los que no presentaron este antecedente (N: 10) ($p < 0,001$). No hubo otros antecedentes patológicos que hayan demostrado asociaciones significativas.

En función a las manifestaciones o estado clínico de los pacientes que realizaron tratamiento antimicótico, se encontró que:

- De los 49 pacientes que realizaron tratamiento antimicótico 85,7% pacientes presento neutropenia: recibieron tratamiento antimicótico el 70% (N: 42) de los pacientes con neutropenia vs el 38,9% (N: 7) de los pacientes sin neutropenia ($p = 0,017$).
- El 44,9 % de los pacientes que realizaron tratamiento antimicótico presentó shock séptico (N: 22). Observamos que realizaron tratamiento antimicótico el 88% (N: 22) de los pacientes que presentaron shock séptico vs el 50,9% (N: 27) que realizó esta terapéutica sin presencia shock séptico ($p = 0,002$).
- No se encontró relación estadísticamente significativa que demuestre que los pacientes con neutropenia hayan presentado porcentajes más altos de shock séptico en su evolución ($p = 1,00$)

Con respecto a los valores de galactomanano, se evidencio que el 40,8% (N: 20) de los pacientes que recibieron tratamiento presentaron valores positivos del mismo en algún momento de la internación, siendo positivo al inicio del tratamiento en 10 pacientes (50%). De estos 10 pacientes, el 30% (N: 3) persistieron con valores positivos a las 2 semanas de tratamiento. Si bien la muestra fue pequeña, no se encontró asociación entre la persistencia de positividad de galactomanano y la respuesta favorable: tuvieron respuesta clínica

favorable el 66,7 % de los pacientes que presentaban galactomanano positivo a las dos semanas (N: 2) vs el 73,7% de los pacientes con galactomanano negativo a las 2 semanas (N: 14).

Por último, se encontró que los pacientes que realizaron antimicóticos presentaron mayor porcentaje de mortalidad: fallecieron el 46,9% de los pacientes que recibieron dicha terapéutica (N: 23) en relación al 10,7% que no realizó antimicóticos (N: 3) ($p = 0,001$).

Evolución y mortalidad

La mortalidad general de la población analizada fue de 33,3% (N: 26). Las condiciones asociadas a mayor mortalidad se describen en la tabla 7.

De acuerdo a los antecedentes patológicos, se encontró que los pacientes con antecedentes de enfermedades oncohematológicas (N: 48) presentaron mayor mortalidad con respecto al resto de la muestra: la mortalidad fue del 43,8% en los pacientes con este antecedente (N: 21) vs el 17,2% de los pacientes sin enfermedades oncohematológicas (N: 5) ($p = 0,017$). No se encontró asociación significativa entre otros antecedentes patológicos y la mortalidad.

Con respecto a las manifestaciones clínicas se encontró que los pacientes con shock séptico e insuficiencia respiratoria presentaron mayor mortalidad siendo la misma de 72% (N: 18) y 58,3% (N: 21) respectivamente ($p < 0,0001$ para ambos grupos). Los pacientes que presentaron neutropenia, neutropenia febril o tos no presentaron evidencia de mayor mortalidad.

No se encontraron asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la positividad del galactomanano ($p = 0,816$). En los pacientes con determinaciones de galactomanano positivas (N: 20), se evaluó la mortalidad respecto a la persistencia de la positividad a la semana y a las dos semanas de tratamiento, y no se encontró que los valores persistentemente positivos estén asociados a mayor mortalidad ($p = 1$ y $p = 0,470$ respectivamente).

Si se analiza individualmente las tres clasificaciones de aspergilosis, la mortalidad de los pacientes con aspergilosis posible (N: 46) fue de un 39,13 % (N: 18), y para la aspergilosis probable (N: 18) del 33,3% (N: 6). Solo un paciente presentó aspergilosis probada por lo cual no se realizaron análisis estadístico. No se encontró relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y las categorías de aspergilosis ($p = 0,22$ y $p = 0,96$). Sin embargo, se observó que en los pacientes que presentaron cuadros clínicos interpretados como aspergilosis (N: 43) la mortalidad fue de 48,83% vs el 14,7% de los pacientes que presentaron cuadros no interpretados como aspergilosis ($p = 0,002$).

Tabla 7. Factores relacionados a mayor mortalidad

<i>Condición</i>		<i>Óbito</i>		<i>P</i>
Tratamiento antimicótico	SI	SI 46,9% (N: 23)	NO 53,1% (N: 26)	0,001
	NO	10,7% (N: 3)	89,3% (N: 25)	
Interpretado como aspergilosis	SI	SI 48,8% (N: 21)	NO 51,2% (N: 22)	0,002
	NO	14,7% (N : 5)	85,3% (N: 29)	
Enfermedad oncohematológica	SI	SI 43,8% (N:21)	NO 56,3% (N: 27)	0,017
	NO	17,2% (N: 5)	82,8% (N: 24)	
Shock	SI	SI 72% (N: 18)	NO 28% (N: 7)	<0,0001
	NO	15,4% (N: 8)	84,6% (N: 44)	
Insuficiencia respiratoria	SI	SI 58,3% (N: 21)	NO 41,7% (N: 15)	<0,0001
	NO	12,2% (N: 5)	87,8% (N: 36)	
Aspergilosis posible	SI	SI 39,1% (N: 18)	NO 60,9% (N: 28)	0,225
	NO	25,8% (N: 8)	74,2% (N: 23)	
Aspergilosis probable	SI	SI 33,3% (N: 6)	NO 66,7% (N: 12)	0,965
	NO	33,9% (N: 20)	66,1% (N: 39)	

DISCUSION

En este estudio retrospectivo realizado en pacientes internados a los que se les solicitó galactomanano, la positividad del mismo se asoció principalmente con hallazgos radiológicos y microbiológicos compatibles con infección fúngica invasiva, mientras que no se observaron asociaciones consistentes con manifestaciones clínicas inespecíficas ni con variables evolutivas o pronósticas. Asimismo, los resultados ponen de manifiesto la complejidad diagnóstica de la aspergilosis invasiva en la práctica clínica habitual y destacan la importancia de interpretar el galactomanano dentro de un abordaje integral, en conjunto con los factores del hospedador, los hallazgos clínicos y las imágenes.

Características de la población y factores del hospedador

En la muestra analizada, la mayoría de los pacientes (61,5 %) fueron de sexo masculino. Esta distribución coincide con lo reportado en otras series de pacientes con sospecha de aspergilosis invasiva, donde el porcentaje de varones suele ubicarse entre el 50 y el 60 %. Por ejemplo, en la cohorte de 960 pacientes con aspergilosis invasiva del registro PATH Alliance²³, el género masculino representó cerca del 51 %' mientras que Marr²⁴ y Patterson²⁵ han señalado que el sexo masculino muestra una incidencia ligeramente mayor de infecciones fúngicas invasivas. Esta diferencia, sin embargo corresponde a una mayor prevalencia epidemiológica de las enfermedades subyacentes, y no como factor de riesgo independiente. En consecuencia, el sexo no figura como criterio del hospedador en las guías de la EORT/MSGER. Egger y colaboradores²⁶, realizaron una búsqueda bibliográfica, donde analizaron 23 series de pacientes, de los cuales en 21 presentaron predominancia del sexo masculino con porcentajes de entre el 51% y el 87%. En este trabajo también se menciona, en contraste con lo expuesto anteriormente, un análisis prospectivo realizado en 2019 en Taiwan donde se incluyeron adultos sanos o con antecedentes de tuberculosis, y se determinó la presencia de IgG para aspergilosis crónica. Curiosamente, se encontró que las mujeres presentaron porcentajes más altos de IgG para *Aspergillus*, pero se observó una mayor prevalencia de enfermedad crónica en hombres. Esta discordancia sugiere que las mujeres tenían mayor probabilidad de desarrollar una respuesta de anticuerpos contra *Aspergillus*, mientras que los hombres seguían teniendo mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad²⁷.

En cuanto a la edad, nuestra población mostró una mediana de 44,5 años. Este dato también es consistente con reportes recientes: en un estudio multicéntrico argentino de 2025 realizado por Riera y colaboradores donde se analizaron pacientes con sospecha de aspergilosis, la mediana fue exactamente idéntica a la obtenida en este trabajo²⁸. No se encontró bibliografía que respalde la edad como factor de riesgo independiente para aspergilosis, por lo cual la predominancia de casos en adultos de mediana edad probablemente refleje la epidemiología de las enfermedades subyacentes de riesgo — como

las leucemias agudas y otras neoplasias hematológicas — más que una predisposición etaria por sí misma.

Positividad del galactomanano

La positividad del galactomanano observada en la muestra fue del 25,6%, valor que se mantuvo dentro de los rangos reportados en la literatura para poblaciones de características similares con factores del hospedador y sospecha clínica de aspergilosis invasiva, especialmente en poblaciones oncohematológicas e inmunosuprimidas. Maertens y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en pacientes de alto riesgo de aspergilosis invasiva, en el cual la positividad del marcador osciló entre el 15 y el 30%²⁹. Asimismo, en las series analizadas por Patterson y la IDSA, la tasa de galactomanano positivo en pacientes con sospecha de aspergilosis invasiva se ubicó entre el 20 y el 35%, especialmente cuando fue solicitado en el contexto de neutropenia febril²⁵. Por último, la revisión sistemática de la base de datos de Cochrane realizada por Leeflang y colaboradores describe tasas de positividad cercanas al 22%¹⁴. La misma analizó 54 estudios y reportó una sensibilidad del 71% y una especificidad del 89%. Nuestros resultados se alinean con la evidencia de que la sensibilidad del galactomanano sérico es moderada y puede ser fácilmente influenciada. La baja tasa de diagnóstico formal (24,4%) en nuestra serie, a pesar de la alta sospecha clínica, refleja la conocida limitación de la sensibilidad sérica, especialmente en pacientes que reciben profilaxis antimicótica lo cual puede atenuar la antigenemia.

La mediana de días entre el inicio de los síntomas y la primera determinación positiva de galactomanano fue de 3 días (P25: 0,5; P75: 6,5), lo cual sugiere que este biomarcador tiende a positivizarse de manera temprana en el curso clínico. Esto es coincidente con lo planteado por Hoenigl y colaboradores³⁰, quienes describen que el galactomanano suele elevarse en los primeros días de la infección fúngica invasiva, incluso antes de la aparición de los signos tomográficos típicos. La amplitud observada en nuestra serie (mínimo -8 días y máximo 22 días) podría reflejar tanto la variabilidad individual en la cinética antigénica como la heterogeneidad en los momentos de sospecha clínica que motivaron la determinación del marcador. Los valores negativos se explicarían por pacientes en vigilancia estrecha que contaban con determinaciones previas al inicio formal de la sintomatología.

Antecedentes patológicos y galactomanano

En la población estudiada, los antecedentes patológicos más frecuentes fueron las enfermedades oncohematológicas (61,5%), especialmente las leucemias agudas lo cual coincide ampliamente con la literatura internacional. Las neoplasias oncohematológicas constituyen el principal factor de riesgo para la aspergilosis invasiva debido a la presencia de neutropenia profunda y prolongada, disfunción de neutrófilos, alteraciones en la inmunidad celular y el uso de terapias inmunosupresoras. Las guías de EORT/MSG-ER destacan que este

grupo es el grupo de mayor riesgo para aspergilosis invasiva. En acuerdo con esto, en la muestra de este trabajo se encontró asociación significativa entre enfermedad oncohematológica y positividad de galactomanano ($p = 0,049$).

Por otro lado, la aplasia medular presento una tendencia a la positividad del galactomanano ($p = 0,050$). La literatura describe que la neutropenia sostenida por más de 10 días constituye uno de los factores pronósticos más importantes en la evolución hacia la aspergilosis invasiva.

El uso de corticoides reconocido como factor de riesgo clásico debido a su efecto sobre la inmunidad celular, no mostro asociación significativa con determinaciones positivas de galactomanano, lo mismo ocurrió con el uso de inmunosupresores.

En nuestra población se observó una tendencia hacia una asociación entre tuberculosis y determinaciones positivas de galactomanano, en el límite de la significancia estadística ($p = 0,050$). Si bien la tuberculosis no es considerada un factor clásico de aspergilosis invasiva, Denning y colaboradores³¹ describieron que constituye uno de los factores de riesgo más importante para la aspergilosis pulmonar crónica. Las cavernas pulmonares generadas en la tuberculosis pulmonar son un sitio propicio para la colonización y crecimiento del *Aspergillus*. El galactomanano sérico positivo en estos casos podría explicarse por la destrucción de las paredes de las lesiones pulmonares, y consecuente liberación del antígeno al torrente sanguíneo, facilitadas fenómenos de angioinvasión local. Shin y colaboradores³² realizaron un estudio prospectivo con 334 pacientes con sospecha de aspergilosis pulmonar crónica, finalmente 168 tuvieron confirmación de la misma. Dentro de este subgrupo el 23% presento determinaciones positivas del marcado del galactomanano, lo cual demuestra que si bien no es el método diagnóstico de elección, puede observarse positividad. Sin embargo, a diferencia de la aspergilosis invasiva, los títulos de galactomanano en aspergilosis pulmonar crónica suelen ser más bajos y la enfermedad tiene un curso crónico. En estos escenarios, la detección de IgG específica para *aspergillus* cobra especial relevancia para establecer el diagnóstico diferencial, aunque no se encuentra disponible en nuestro medio.

Por otro lado, en la cohorte de este trabajo se analizó la frecuencia e impacto de la profilaxis antimicótica en la positividad del galactomanano. Los pacientes que realizaron tratamiento profiláctico tuvieron mayores porcentajes de galactomanano que los que no realizaron esta terapéutica (80% vs 21.9 % $p = 0.014$). Este resultado se contradice con los estudios realizados que sostienen que la profilaxis antimicótica disminuye la sensibilidad de la prueba al inhibir el crecimiento fúngico y reducir la liberación del antígeno, dando lugar a falsos negativos. Marr y colaboradores³³ documentaron una caída de la sensibilidad de la prueba hasta un 52% en pacientes que se encontraban realizando tratamiento profiláctico (vs el 89% en los pacientes sin tratamiento $p < 0,001$). La significativa tasa de positividad de galactomanano sérico observada en los pacientes que recibían profilaxis antimicótica exige

una interpretación que va más allá de la limitación diagnóstica. Estudios en poblaciones de alto riesgo, como el de Puerta³⁴ en pacientes con enfermedades oncohematológicas bajo profilaxis con posaconazol, confirman que las infecciones fúngicas invasivas siguen ocurriendo a pesar de los regímenes profilácticos. Estas “infecciones de irrupción” se asocian a una alta mortalidad y pueden deberse a niveles plasmáticos subóptimos del antifúngico o resistencia del hongo al agente profiláctico.

Respecto al uso previo de antibióticos betalactámicos, se encontró que el 95% de los pacientes con galactomanano positivo habían recibido dicho tratamiento, sin embargo no se evidenció asociación significativa. Hay múltiples estudios que demostraron reacciones cruzadas entre los betalactámicos y el galactomanano, aunque la evidencia reciente sostiene que dicha reacción cruzada ha ido decreciendo en los últimos años debido a nuevas formulaciones en los antibióticos³⁵. La ausencia de asociación respaldaría que la positividad del galactomanano se debería a verdadera enfermedad o colonización y no a falsos positivos.

Otras patologías como hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y diabetes, factores de riesgo para amplia variedad de enfermedades no presentaron asociaciones significativas en nuestra muestra, lo cual es esperable debido a que no constituyen factores de riesgo por sí solos para el desarrollo de aspergilosis invasiva. Sin embargo, en los últimos años se ha reportado en la literatura un aumento en los casos de aspergilosis en pacientes con factores de riesgo no clásicamente descriptos³⁰.

Manifestaciones clínica y galactomanano

En cuanto a las manifestaciones clínicas, en nuestra muestra casi la totalidad de los pacientes se encontraban sintomáticos al momento de la determinación del galactomanano (94,5%), lo cual se encuentra alineado con lo descrito en la literatura, donde la aspergilosis invasiva rara vez cursa de manera completamente silente. La fiebre fue la manifestación más frecuente (89,7%), seguida por la neutropenia (76,9%) y en menor frecuencia tos e insuficiencia respiratoria (47,7% cada una). Esto concuerda con la amplia bibliografía que sostiene que la fiebre persistente y la neutropenia febril son habitualmente los signos que motivan la búsqueda activa de infecciones micóticas en pacientes de alto riesgo²⁵.

Ahora bien, ninguna de las manifestaciones clínicas mostró asociación significativa con la detección positiva del antígeno galactomanano. Esto concuerda con la evidencia disponible que indica que las presentaciones clínicas de la aspergilosis invasiva suelen ser inespecíficas y, por sí solas, no predicen la positividad del biomarcador ni el diagnóstico de la enfermedad. El rendimiento diagnóstico no depende de la sintomatología aislada, sino de su integración con los hallazgos radiológicos y los marcadores biológicos. Incluso, estudios realizados en pacientes con aspergilosis probada demostraron que manifestaciones como

fiebre o tos pueden superponerse con otras infecciones concomitantes o procesos inflamatorios, dificultando la atribución clínica directa a *Aspergillus*. Este comportamiento reduce el valor predictivo positivo de las manifestaciones clínicas como herramientas diagnósticas.

En consecuencia, si bien signos como la fiebre persistente o la insuficiencia respiratoria deben orientar hacia la sospecha de aspergilosis invasiva, ninguno posee especificidad suficiente para anticipar la positividad del galactomanano. Esto coincide con la bibliografía de máxima jerarquía, como los criterios de la EORTC/MSG, que enfatiza que el diagnóstico debe surgir de la integración de los factores del huésped, los hallazgos radiológicos y los criterios micológicos (incluido el galactomanano), y no de los síntomas de manera aislada.

Hallazgos tomográficos y galactomanano

La presencia de compromiso de senos paranasales en la tomografía de cráneo en ausencia de sintomatología clínica, y su asociación significativa con la positividad del galactomanano (36,7% vs 5,9%; $p = 0.034$), constituyó un hallazgo de particular interés en nuestra serie. Turner y colaboradores³⁶ realizaron una revisión sistemática de 52 trabajos que incluyeron 807 pacientes con sinusitis fúngica, dentro de los cuales la mayoría presentaba como manifestación clínica fiebre o edema facial. Signos clínicos más específicos como costra necrótica o invasión de tejidos más profundos fueron menos frecuentes, e indicaban enfermedad avanzada. Este dato concuerda con lo señalado por Soubani y Chandrasekar³⁷, quienes destacan que en la población inmunosuprimida el compromiso sinusal radiológico debe considerarse un predictor relevante de enfermedad fúngica invasiva, actuando frecuentemente como reservorio o puerta de entrada. Por otro lado, la discrepancia entre el hallazgo radiológico y la ausencia de signos o síntomas clínicamente evidentes (como congestión o dolor facial) es consistente con los criterios definidos por Donnelly y el grupo EORTC/MSGERC. Estos autores enfatizan la dificultad de detectar síntomas sinusales en pacientes neutropénicos, dado que la falta de respuesta inflamatoria celular impide la manifestación de la sintomatología clásica, haciendo que la vigilancia radiológica y los biomarcadores sean herramientas indispensables para el diagnóstico temprano.

Nuestros hallazgos resaltan la importancia de considerar la evaluación de los senos paranasales en pacientes con galactomanano positivo y factores del hospedador para aspergilosis invasiva, incluso en ausencia de síntomas rinosinuales evidentes.

En cuanto a las imágenes pulmonares, nuestra cohorte presentó una asociación clara entre la positividad del galactomanano y la presencia del signo del halo y de cavidades. La totalidad de los pacientes que presentaron cavidades pulmonares en la tomografía tuvieron resultado positivo para el antígeno ($p = 0.02$). Esto coincide con lo descrito por Hope, Walsh y Denning⁵, quienes señalan que las lesiones cavitadas suelen asociarse a una destrucción del parénquima con mayor probabilidad de angioinvasión, mayor liberación de

galactomanano y, por consiguiente, mayor probabilidad de determinaciones positivas del mismo. Kami y colaboradores³⁸ demostraron que la presencia del signo del halo es altamente sugestiva de aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos. Esto refuerza el valor diagnóstico conjunto de las imágenes tomográficas y el galactomanano positivo, sin embargo propone que la realización de tomografía de tórax y dosaje de Beta-D-glucano ofrecería un diagnóstico más temprano y confiable de aspergilosis invasiva. El Beta-D-glucano no está disponible en nuestro medio.

Por otra parte, Greene³⁹ describió que el rendimiento del galactomanano disminuye notablemente en el contexto de imágenes pulmonares inespecíficas. Esto se encuentra en consonancia con la falta de relación significativa con hallazgos de neumonía bilateral y consolidaciones observadas en la población evaluada.

Clasificación de aspergilosis según las guías del año 2008

Al evaluar los criterios diagnósticos de aspergilosis según las definiciones EORTC/MSG del año 2008 se observó que el 16,6% de los pacientes no pudo ser clasificado dentro de las categorías de aspergilosis posible, probable o probada debido a la ausencia de factores del hospedero clásicos. Lo anterior no es infrecuente y ha sido señalado en múltiples series, donde existen pacientes con sospecha clínica o tomográfica de aspergilosis que quedan fuera de estas categorías por falta de criterios de inmunosupresión formal. De Pauw y colaboradores señalaron que estos criterios fueron diseñados originalmente para ensayos clínicos y, por ende, tienden a subclasificar como "no clasificables" a pacientes con inmunosupresión heterogénea o que no se encuentran estrictamente dentro de las definiciones normativas.

En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes cumplió con criterios de aspergilosis posible (59%), presentando factores del hospedador y hallazgos clínicos o tomográficos, pero sin criterio microbiológico. Esto es coherente con la bibliografía citada hasta aquí donde se menciona que en pacientes oncohematológicos, la complejidad clínica y la exposición previa a antifúngicos limitan la obtención de muestras invasivas, así como el rendimiento diagnóstico de las mismas.

Por otra parte, los criterios de aspergilosis probable fueron cumplidos por el 23,1% de los pacientes. Cuando se analizó específicamente el subgrupo de pacientes que presentaron aspergilosis probable con determinaciones de galactomanano cuantitativas (N=12), se encontró que el 66,7% cumplía con los criterios diagnósticos actualizados según la revisión EORTC/MSGERC de 2020-2021. Esta actualización incorporó cambios en los valores de corte del galactomanano, requiriendo índices de densidad óptica más elevados para considerarse positivos. En consecuencia, se produce un aumento de la especificidad de la prueba, a expensas de una menor sensibilidad para captar casos con cargas fúngicas bajas.

En cuanto al diagnóstico de aspergilosis probada, solo un paciente (1,3%) cumplió los criterios de esta categoría a partir del aislamiento de *Aspergillus* en hemocultivos, presentando además galactomanano sérico positivo. Esto concuerda con la literatura de alta jerarquía, dado que la fungemia por *Aspergillus* es extremadamente infrecuente, aun en pacientes con neutropenia profunda y prolongada. Las propias guías EORTC/MSGERC señalan que el cultivo en sangre positivo es un evento excepcional que suele indicar enfermedad diseminada masiva o contaminación, por lo que la baja ocurrencia en nuestra cohorte es un hallazgo esperable.

Una de las limitaciones más importantes del estudio es la baja tasa de realización de lavado broncoalveolar, que solo se realizó en el 23,1% de los pacientes. Este es un punto crítico para la discusión, ya que múltiples estudios han demostrado consistentemente la superioridad diagnóstica del galactomanano lavado broncoalveolar frente al sérico. Una revisión sistemática de Cochrane²¹, que analizó 17 estudios sobre el uso de galactomanano en muestras respiratorias, reportó una sensibilidad del 88% y una especificidad del 81% utilizando un índice de densidad óptica de 0,5 como punto de corte⁴⁰. La necesidad de procedimientos invasivos, como la fibrobroncoscopia, sigue siendo un obstáculo logístico y de riesgo en el manejo diario del paciente crítico y neutropénico.

Interpretación del equipo médico tratante

Al comparar los criterios diagnósticos EORTC/MSGERC con la interpretación clínica por parte de los equipos médicos tratantes, se observó una marcada discrepancia entre la clasificación formal y la conducta asistencial. Aunque solo un 24,4% de los pacientes cumplió criterios de aspergilosis probable o probada, más de la mitad (55,1% - N: 43) fueron interpretados y tratados como aspergilosis invasora. Esta diferencia refleja un fenómeno ampliamente descrito en la práctica clínica, donde la decisión terapéutica suele adelantarse a la confirmación microbiológica debido al elevado riesgo de mortalidad de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes inmunocomprometidos.

Entre los 46 pacientes clasificados como aspergilosis posible, el 56,5% (N: 26) fue interpretado como aspergilosis invasora por el equipo clínico. Llamativamente, el 80,9% (N: 21) correspondió a pacientes oncohematológicos con galactomanano negativo. Este patrón sugiere que, en estos casos, el peso de la inmunosupresión subyacente y la gravedad del cuadro clínico superaron la ausencia de criterios microbiológicos positivos. La probabilidad de ser interpretado como aspergilosis, aún con galactomanano negativo, fue significativamente mayor en comparación con los pacientes sin patologías oncohematológicas (75% vs. 23,3% $p < 0,001$). Este hallazgo concuerda con la literatura, la cual destaca que en pacientes con neutropenia prolongada y antecedentes

oncohematológicos se suelen adoptar umbrales más bajos para iniciar tratamiento empírico, dada la elevada letalidad de las infecciones fúngicas y la menor sensibilidad del galactomanano en contextos de profilaxis o enfermedad localizada.

Por otro lado, el estado clínico del paciente también influyó en el diagnóstico. La gravedad del cuadro constituyó un determinante clave para el inicio del tratamiento antimicótico, incluso sin considerar el criterio microbiológico, lo cual se alinea con las recomendaciones internacionales que priorizan el tratamiento precoz en este tipo de pacientes. Entre los pacientes que presentaron shock séptico y galactomanano negativo, el 87,9% (N: 14) fueron interpretados y tratados como aspergilosis, un porcentaje significativamente mayor que en aquellos con otros cuadros clínicos (40% - $p = 0,02$).

Finalmente, de los pacientes que no presentaron criterios (N: 13), ninguno fue interpretado como aspergilosis. Esto sugiere que, cuando la probabilidad pre-test es baja, el equipo médico adoptó una conducta expectante, apoyada en la escasa probabilidad real de aspergilosis invasiva ante la ausencia de factores de riesgo clásicos.

Tratamiento antimicótico y galactomanano

La indicación de tratamiento antifúngico no dependió exclusivamente de la positividad del galactomanano, sino de la integración de múltiples variables clínicas, radiológicas y microbiológicas por parte del equipo tratante. Esto refleja la complejidad diagnóstica de la aspergilosis invasiva en la práctica clínica habitual y las limitaciones de interpretar el galactomanano como marcador aislado.

En nuestra cohorte, el 62,8% de los pacientes recibió tratamiento antimicótico, un porcentaje considerable teniendo en cuenta que sólo el 24,4% cumplió con criterios diagnósticos de aspergilosis probada o probable. Esta conducta ha sido ampliamente descrita en poblaciones de alto riesgo, donde la sospecha clínica suele motivar el inicio precoz de antifúngicos aun sin evidencia microbiológica. Walsh y colaboradores⁴ (IDSA) y Taplitz y colaboradores²¹ (ASCO/IDSA) señalan que el 40–50% de los pacientes neutropénicos febriles reciben tratamiento antimicótico empírico, a pesar de que la verdadera incidencia de enfermedad fúngica invasora oscila entre un 10–15%. El 73,5% de los pacientes tratados recibió monoterapia con azoles, lo cual se alinea con las recomendaciones de primera línea para aspergilosis invasiva de Herbrecht⁴¹. Por otro lado, el 26,5% recibió terapia combinada con equinocandinas, lo cual coincide con lo reportado por Marr y colaboradores, donde esta combinación se utiliza entre un 20–30%⁴².

La alta proporción de pacientes que recibió tratamiento antimicótico en nuestra cohorte (81,3% en pacientes oncohematológicos) es consistente con las tasas reportadas en la

literatura que describen la práctica empírica antes de la introducción de las estrategias guiadas por biomarcadores, como la rama de control del ensayo de Maertens y colaboradores⁴³, donde el uso de antifúngicos superó el 70%. Esta práctica tiene sustento en el alto riesgo de aspergilosis invasiva en pacientes con leucemias, particularmente leucemia mieloide y linfocítica, que representaron más del 30% de los casos de galactomanano positivo en la población analizada.

Por otra parte, se observó que el shock séptico fue un determinante de la conducta terapéutica: el 88% de los pacientes con shock recibió antimicóticos, incluso con galactomanano negativo. Esto es consistente con lo descrito por Toro-Lezcano⁴⁴ y colaboradores quienes identificaron el *shock* séptico como el predictor independiente más potente para iniciar el tratamiento antifúngico empírico (OR 5,3 – $p < 0,001$) demostrando que la inestabilidad hemodinámica domina la toma de decisiones clínicas.

Maertens y Bergeron demostraron en una cohorte de 70 pacientes que la normalización del galactomanano se asocia a una supervivencia del 82%, mientras que un incremento del índice > 1 en la primera semana predice invariablemente el fracaso terapéutico. Sin embargo, en nuestra serie no se pudo replicar esta asociación significativa. Esto se debe probablemente al reducido número de pacientes con persistencia documentada ($N=3$), lo que impide un análisis estadístico. Además, el comportamiento de nuestra cohorte coincide con lo descrito en pacientes críticos con daño multisistémico, donde la mortalidad está competida por la falla orgánica (shock, insuficiencia respiratoria) más que por la carga fúngica aislada, disociando así la cinética del biomarcador del desenlace. Asimismo, el uso previo de antifúngicos en nuestra población pudo haber aplanado la cinética inicial del antígeno, restándole utilidad como marcador dinámico de respuesta⁴⁵.

Mortalidad y galactomanano

La mortalidad global observada en nuestra serie fue del 33,3%, una cifra que se encuentra dentro del rango intercuartil reportado en grandes series internacionales de pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo, al estratificar por patología de base, la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con neoplasias hematológicas (43,8% vs. 17,2%). Este hallazgo es altamente consistente con la literatura:

- La serie histórica de Marr y colaboradores⁴⁶ reportó una mortalidad del 57% en receptores de trasplante de células hematopoyéticas.
- Los registros multicéntricos de Pagano⁴⁷ y colaboradores describen tasas que oscilan entre el 30-40% en series más recientes con uso de azoles modernos, situando nuestro hallazgo de 43,8% en un punto medio representativo de la realidad clínica actual.

En el contexto del paciente crítico, nuestros resultados mostraron una mortalidad del 72% en presencia de shock séptico y del 58,3% en insuficiencia respiratoria. Estos valores replican la elevada letalidad descrita en estudios de aspergilosis en cuidados críticos:

- Las revisiones de Patterson para las guías IDSA establecen que la mortalidad en pacientes con aspergilosis invasora que requieren ventilación mecánica o vasopresores se eleva al rango del 70% al 90%.

Esto confirma que la disfunción orgánica (shock/insuficiencia respiratoria) actúa como un acelerador de la mortalidad debido a la rápida progresión del compromiso alveolar difuso y la ventana terapéutica perdida por la dificultad de realizar diagnósticos invasivos a tiempo.

Un hallazgo central de nuestra cohorte fue que la mortalidad resultó paradójicamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento antimicótico (46,9%) en comparación con los no tratados (10,7%). Este fenómeno, conocido como "confusión por indicación", coincide con lo reportado en grandes ensayos aleatorizados (como los de Herbrecht y Maertens^{41 y 43}), donde las ramas de tratamiento empírico en pacientes de alto riesgo suelen tener mortalidades basales elevadas debido a la severidad de la enfermedad subyacente. En nuestra serie, el hecho de que el 85,7% de los tratados presentara neutropenia y el 44,9% shock séptico demuestra que la decisión de tratar fue un marcador de gravedad clínica inminente. La baja mortalidad en el grupo no tratado sugiere un alto valor predictivo negativo del juicio clínico para descartar infección fúngica real.

Finalmente, con respecto al biomarcador, la positividad y la cinética del galactomanano no se asociaron estadísticamente a una mayor mortalidad en nuestro estudio. Esto contrasta con series clásicas:

- En 2020 Mercier y colaboradores⁴⁸ establecieron la regla de predicción de mortalidad de aspergilosis invasiva. Dicha regla establece un criterio de riesgo alto para la mortalidad a seis semanas, definido por la combinación de una carga antigénica basal elevada ($GM > 1.4$) que no logra negativizarse después de una semana de tratamiento. En este grupo de alto riesgo, se observó una tasa de mortalidad significativamente alta del 48.1.

Nuestra discrepancia podría explicarse por la alta prevalencia de profilaxis antifúngica en nuestra cohorte, lo cual reduce la sensibilidad del test y "aplana" los valores de densidad óptica, y por el hecho de que la mortalidad en nuestra serie estuvo determinada primariamente por la falla hemodinámica más que por la carga fúngica per se.

Por último, la mortalidad del 48,8% en los casos interpretados clínicamente como aspergilosis (frente al 14,7% en los no interpretados) valida la percepción del equipo médico: la interpretación clínica identifica correctamente al subgrupo de pacientes con mayor riesgo vital, independientemente del cumplimiento estricto de los criterios EORTC/MSGERC.

LIMITACIONES

Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en la revisión de las historias clínicas de los pacientes, el mismo depende de la calidad y cantidad de registros pudiendo haber pérdida de datos importantes. Por otro lado nos encontramos con baja tasa de realización de estudios invasivos como ser lavado broquioalveolar, lo cual hubiese aportado información estadísticamente valiosa. El número de pacientes que presentó determinaciones seriadas de galactomanano sostenida en el tiempo fue reducido, lo cual dificultó el análisis dinámico del biomarcador. Por último, nuestra institución no cuenta con otros biomarcadores (PCR o Beta-D-glucano) para comparaciones, lo que hubiese sido de gran utilidad dado a que el diagnóstico de certeza fue extremadamente bajo, y hubo una discrepancia significativa entre los diagnósticos probables y los asumidos por el equipo médico.

CONCLUSIONES

Los resultados sugieren que la determinación de galactomanano constituye una herramienta complementaria dentro del abordaje diagnóstico integral de la aspergilosis invasiva, especialmente cuando se interpreta en conjunto con los factores del hospedador y los hallazgos radiológicos.

En esta serie las determinaciones positivas de galactomanano se asociaron con factores clásicamente descriptos como las enfermedades oncohematológicas y con signos tomográficos en particular con el signo del halo, presencia de cavernas y afectación de senos paranasales aun en pacientes asintomáticos. Por otro lado, no se relacionó con manifestaciones clínicas.

La bajísima tasa de diagnósticos de certeza (1,3%) subraya la dificultad de obtener muestras histopatológicas en pacientes críticamente enfermos y neutropénicos. Por lo tanto, el uso de biomarcadores y criterios radiológicos sigue siendo la ruta más factible y ética en la práctica asistencial diaria.

Su valor pronóstico para la mortalidad no pudo establecerse de forma independiente en esta cohorte, ya que el fallecimiento de los pacientes estuvo más fuertemente ligado a la falla orgánica multisistémica (shock e insuficiencia respiratoria) que a la carga fúngica medida por el antígeno.

Finalmente, el trabajo resalta que en la práctica clínica, la sospecha médica y la gravedad del cuadro suelen prevalecer sobre los criterios micológicos estrictos. Esto justifica el uso de terapias empíricas en grupos de alto riesgo, dado que la mortalidad es significativamente mayor en aquellos interpretados clínicamente como casos de aspergilosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos [Invasive fungal infection in haematology patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Nov;30(9):572-9.
2. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Apr;12(2):310-50.
3. Fariñas MC, Fernández-Sampedro M, Armiñanzas C. Formas clínicas y tratamiento de las infecciones causadas por otros hongos filamentosos [Clinical forms and treatment of infections caused by other filamentous fungi]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Aug;30(7):414-9.
4. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):327-60.
5. Pemán J, Quindós G. Current aspects of invasive diseases caused by *Cándida* and other yeast fungi. *Iberoam. Micol. Rev*. 2016 jul.-sept; 33(3): 133-139.
6. Riera FO, Caeiro JP, Denning DW. Burden of Serious Fungal Infections in Argentina. *J Fungi (Basel)*. 2018 Apr 24;4(2):51.
7. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Aspergillosis. Clinical forms and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Apr;30(4):201-8.
8. Toro-Lezcano MM, Molina Saldarriaga F, Soto AF, Díaz Granados Cuenca L, Guerra Villafañe A. Invasive aspergilosis in UCI. *Infect*. 2015 Mar;19(1), 35-39
9. García J, Pemán J. Microbiological diagnosis of invasive mycosis. *Rev Iberoam Micol*. 2018 Oct-Dec;35(4):179-185.
10. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1242-50.
11. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):986-9.
12. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. 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 Jun 15;46(12):1813-21.
13. Mercier T, Castagnola E, Marr KA, Wheat LJ, Verweij PE, Maertens JA. Defining Galactomannan Positivity in the Updated EORTC/MSGERC Consensus Definitions of Invasive Fungal Diseases. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 12;72(Suppl 2):S89-S94.
 14. Leeftang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, Bijlmer HA, Reitsma JB, Zhang M, Bossuyt PM, Vandenbroucke-Grauls CM. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 30;2015(12):CD007394.
 15. Jarque I, Andreu R, Salavert M, Gómez D, Pemán J, Gobernado M, Sanz MA. Value of *Aspergillus* galactomannan antigen detection in the diagnosis and follow-up of invasive aspergillosis in hematological patients. *Rev Iberoam Micol*. 2003 Sep;20(3):116-8.
 16. Fisher CE, Stevens AM, Leisenring W, Pergam SA, Boeckh M, Hohl TM. The serum galactomannan index predicts mortality in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(7):1001-4.
 17. Kovanda LL, Desai AV, Hope WW. Prognostic value of galactomannan: current evidence for monitoring response to antifungal therapy in patients with invasive aspergillosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017 Apr;44(2):143-151.
 18. Maertens J, Buvé K, Theunissen K, Meersseman W, Verbeken E, Verhoef G, Van Eldere J, Lagrou K. Galactomannan serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients. *Cancer*. 2009 Jan 15;115(2):355-62.
 19. Bergeron A, Porcher R, Menotti J, Poirot JL, Chagnon K, Vekhoff A, Cornet M, Isnard F, Raffoux E, Brethon B, Lacroix C, Touratier S, Latgé JP, Bouges-Michel C, Tazi A, Derouin F, Ribaud P, Sulahian A. Prospective evaluation of clinical and biological markers to predict the outcome of invasive pulmonary aspergillosis in hematological patients. *J Clin Microbiol*. 2012 Mar;50(3):823-30.
 20. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC, Bassetti M, Akan H, Alexander BD, Andes D, Azoulay E, Bialek R, Bradsher RW, Bretagne S, Calandra T, Caliendo AM, Castagnola E, Cruciani M, Cuenca-Estrella M, Decker CF, Desai SR, Fisher B, Harrison T, Heussel CP, Jensen HE, Kibbler CC, Kontoyiannis DP, Kullberg BJ, Lagrou K, Lamoth F, Lehrnbecher T, Loeffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Marr KA, Masur H, Meis JF, Morrissey CO, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Patterson TF, Perfect JR, Racil Z, Roilides E, Ruhnke M, Prokop CS, Shoham S, Slavin MA, Stevens DA, Thompson GR, Vazquez JA, Viscoli C, Walsh TJ, Warris A, Wheat LJ, White PL, Zaoutis TE, Pappas PG. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367-1376.
 21. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston K, Strasfeld L, Flowers CR. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1443-1453.

22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
23. Steinbach WJ, Perfect JR, Marr KA, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis: analysis of the PATH Alliance registry. *Mycoses*. 2012;55(3):e31-e34.
24. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(7):909-917
25. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the IDSA. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60.
26. Egger M, Hoenigl M, Thompson GR 3rd, Carvalho A, Jenks JD. Let's talk about sex characteristics-As a risk factor for invasive fungal diseases. *Mycoses*. 2022 Jun;65(6):599-612. doi: 10.1111/myc.13449. Epub 2022 May 25. PMID: 35484713.
27. Lee MR, Huang HL, Chen LC, Yang HC, Ko JC, Cheng MH, Chong IW, Lee LN, Wang JY, Dimopoulos G. Seroprevalence of Aspergillus IgG and disease prevalence of chronic pulmonary aspergillosis in a country with intermediate burden of tuberculosis: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug;26(8):1091.e1-1091.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.009. Epub 2020 Jan 1. PMID: 31901491.
28. Riera F, Carballo J, Bergallo C, Romero F, Palacio B, Luque-Aguada L, Marino M, Salmanton-García J. Clinical insights into invasive aspergillosis among immunosuppressed patients: A single-centre experience from Argentina. *Rev Iberoam Micol*. 2025 Apr-Jun;42(2):55-59. doi: 10.1016/j.riam.2025.01.003. Epub 2025 Mar 11. PMID: 40187905.
29. Maertens J, et al. Galactomannan testing for invasive aspergillosis in high-risk patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(7):945–953.
30. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses*. 2021 Sep;64(9):1002-1014. doi: 10.1111/myc.13274. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33760284; PMCID: PMC9792640.
31. Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, Ullmann AJ, Dimopoulos G, Lange C; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):45-68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015. PMID: 26699723.
32. Shin B, Koh WJ, Jeong BH, Yoo H, Park HY, Suh GY, Kwon OJ, Jeon K. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J Infect*. 2014 May;68(5):494-9. doi: 10.1016/j.jinf.2014.01.005. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24462563.
33. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis*. 2004 Aug 1;190(3):641-9. doi: 10.1086/422009. Epub 2004 Jul 1. PMID: 15243943
34. Puerta-Alcalde P, Monzó-Gallo P, Aguilar-Guisado M, Ramos JC, Laporte-Amargós J, Machado M, Martín-Davila P, Franch-Sarto M, Sánchez-Romero I, Badiola J, Gómez L,

- Ruiz-Camps I, Yáñez L, Vázquez L, Chumbita M, Marco F, Soriano A, González P, Fernández-Cruz A, Batlle M, Fortún J, Guinea J, Gudiol C, García J, Ruiz Pérez de Pipaón M, Alastruey-Izquierdo A, Garcia-Vidal C. Breakthrough invasive fungal infection among patients with haematologic malignancies: A national, prospective, and multicentre study. *J Infect.* 2023 Jul;87(1):46-53. doi: 10.1016/j.jinf.2023.05.005. Epub 2023 May 16. PMID: 37201859.
35. Gerlinger MP, Rousselot P, Rigau deau S, Billon C, Touratier S, Castaigne S, Eloy O. False positive galactomannan Platelia due to piperacillin-tazobactam. *Med Mal Infect.* 2021 Jan; 42(1):10-4. Doi:10.1016/j.medmal.2011.10.018. #pub 2011 Dec 5. PMID: 22153703.
 36. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope.* 2013 May;123(5):1112-8. doi: 10.1002/lary.23912. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23300010.
 37. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002 Jun;121(6):1988-99. doi: 10.1378/chest.121.6.1988. PMID: 12065367.
 38. Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, Ogawa S, Masumoto T, Ohtomo K, Matsumura T, Saito T, Machida U, Kashima T, Hirai H. Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (1AE3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients. *Haematologica.* 2000 Jul;85(7):745-52. PMID: 10897127.
 39. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, Ribaud P, Patterson TF, Troke PF, Denning DW, Bennett JE, de Pauw BE, Rubin RH. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 1;44(3):373-9. doi: 10.1086/509917. Epub 2006 Dec 29. PMID: 17205443.
 40. de Heer K, Gerritsen MG, Visser CE, Leeflang MM. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 20;5(5):CD012399. doi: 10.1002/14651858.CD012399.pub2. PMID: 31107543; PMCID: PMC6526785.
 41. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):408-15. doi: 10.1056/NEJMoa020191. PMID: 12167683.
 42. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, Heinz WJ, Jagannatha S, Koh LP, Kontoyiannis DP, Lee DG, Nucci M, Pappas PG, Slavin MA, Queiroz-Telles F, Selleslag D, Walsh TJ, Wingard JR, Maertens JA. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 20;162(2):81-9. doi: 10.7326/M13-2508. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2015 Mar 17;162(6):463. doi: 10.7326/L15-5068. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2019 Feb 5;170(3):220. doi: 10.7326/L18-0712. PMID: 25599346.
 43. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Boogaerts M. Galactomannan-based preemptive versus empirical antifungal treatment of invasive aspergillosis in high-risk neutropenic patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 1;41(9):1242-50.

44. Toro-Lezcano ME, Pardo-Oviedo JM, Hernández-Gómez C, Jiménez-Rojas C, Ruiz-Herrero P, Echeverri-Vivas M, Osorio-Múnera LA, Flórez-Gómez S, León-Alfonso J, Lopera-Hoyos J, Cely-Andrade H. Factores de riesgo y predictores de tratamiento antifúngico empírico en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2018 Dic;42(8):483-491.
45. Mercier T, Guldentops E, Lagrou K, Maertens J. Galactomannan, a Surrogate Marker for Outcome in Invasive Aspergillosis: Finally Coming of Age. *Front Microbiol*. 2018 Apr 4;9:661. doi: 10.3389/fmicb.2018.00661. PMID: 29670608; PMCID: PMC5893815.
46. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4358-66. doi: 10.1182/blood-2002-05-1496. Epub 2002 Aug 22. PMID: 12393425
47. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1068-75. PMID: 16885047.
48. Mercier T, Wera J, Chai LYA, Lagrou K, Maertens J. A Mortality Prediction Rule for Hematology Patients with Invasive Aspergillosis Based on Serum Galactomannan Kinetics. *J Clin Med*. 2020 Feb 24;9(2):610. doi: 10.3390/jcm9020610. PMID: 32102465; PMCID: PMC7073547.