

Jenks JD, Mehta SR, Taplitz R, Law N, Reed SL, Hoenigl M. **Bronchoalveolar lavage *Aspergillus* Galactomannan lateral flow assay versus *Aspergillus*-specific lateral flow device test for diagnosis of invasive pulmonary *Aspergillosis* in patients with hematological malignancies.** *J Infect.* 2018:11–3.

Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-4453\(18\)30319-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-4453(18)30319-0)

Resumen

En este artículo los autores, basándose en un trabajo de Heldt *et al.* en el que destacan los beneficios del uso combinado de diferentes técnicas en el diagnóstico de aspergilosis invasiva (AI), presentan un trabajo en el que evalúan el uso conjunto de dos técnicas *point of care* (POC) de reciente comercialización para el diagnóstico de AI. Las pruebas evaluadas fueron dos técnicas inmunocromatográficas de fácil realización e interpretación. La primera de ellas, *Aspergillus-specific lateral flow* (ALF) (OLM Diagnostics, Newcastle upon Tyne, UK), detecta una nanoproteína extracelular liberada por las especies de *Aspergillus* durante la fase de crecimiento, mientras que la segunda, *Aspergillus galactomannan lateral flow* (GLF) (IMMY, Norman, Oklahoma, USA), detecta el antígeno de galactomanano.

En el trabajo se analizaron 24 muestras de lavado broncoalveolar (BAL) correspondientes a 24 pacientes con patología hematológica y sospecha de AI. Utilizando los criterios de la **European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC/MSG)** para el diagnóstico de AI, un paciente se clasificó como AI probada, 8 pacientes como AI probable y 5 pacientes como AI posible. De los 10 pacientes restantes, sólo dos reunían criterios microbiológicos y del huésped por lo que no pudieron ser clasificados, mientras que 8 no reunían ningún criterio de AI.

La técnica de **ALF** fue realizada siguiendo las recomendaciones del fabricante con la lectura de resultados a los 15 y 25 minutos, anotándose cuatro posibles resultados: negativo, +, ++ y +++. La técnica de **GLF** también fue realizada según las directrices del fabricante, con lectura a los 30 minutos en escala numérica del 0 (negativo) al 4 (muy positivo). Paralelamente todas las muestras fueron procesadas para cultivo y detección de galactomanano mediante técnica de ELISA. Tanto las características de los pacientes incluidos en el estudio como los resultados obtenidos de las técnicas evaluadas se muestran en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1: Datos demográficos y enfermedades de base de la población estudiada.

	AI probada o probable (n=9)	Sin evidencia de AI (n=8)	AI posible (n=5)	Sólo criterio microbiológico y del huésped (n=2)
Edad (mediana, rango)	70 (24–78)	56 (32–75)	49 (20–62)	34 (21–46)
Enfermedades de base (n, %)				
• Leucemia mieloide aguda.	2 (22)	3 (38)	-	-
• Mieloma múltiple.	2 (22)	1 (13)	1 (20)	-
• Leucemia linfocítica aguda.	1 (11)	2 (25)	2 (40)	1 (50)
• Mielofibrosis.	1 (11)	-	-	-
• Linfoma no-Hodgkin.	1 (11)	2 (25)	1 (20)	1 (50)
• Síndrome Mielodisplásico.	2 (22)	-	1 (20)	-
Trasplante alogénico	4 (44)	2 (25)	1 (20)	1 (50)
Trasplante autólogo	2 (22)	1 (13)	1 (20)	1 (50)

Tabla 2: Resultados obtenidos en las diferentes técnicas evaluadas.

Biomarcadores / test y combinación	AI probada o probable (n=9) versus sin evidencia de AI (n=8)		Positividad en AI posible (n=5)
	Sensibilidad	Especificidad	
ALF (lectura 15 min)	78% (7/9)	100% (8/8)	40%
ALF (lectura 25 min)	89% (8/9)	88% (7/8)	40%
GLF (lectura 30 min)	89% (8/9)	88% (7/8)	20%
GM en BAL (<i>cut-off</i> = 0.5)	89% (8/9)	100% (8/8)	0%
GM en BAL (<i>cut-off</i> = 1)	78% (7/9)	100% (8/8)	0%
Cultivo en BAL	11% (1/9)	100% (8/8)	0%
ALF (lectura 15 min) y/o GLF (lectura 30 min)	89% (8/9)	88% (7/8)	40%
ALF (lectura 25 min) y/o GLF (lectura 30 min)	100% (9/9)	75% (6/8)	40%

Tras analizar los resultados, los autores concluyen que, aunque sean necesarios más estudios, ambas técnicas presentan buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la aspergilosis invasiva en pacientes hematológicos.

Comentario.

La limitada sensibilidad de los métodos diagnósticos convencionales de aspergilosis invasiva (AI), tales como el cultivo o la observación microscópica, ha llevado a la búsqueda de alternativas basadas en la detección de biomarcadores. La detección del antígeno de galactomanano (GM) mediante técnicas de ELISA es la prueba más ampliamente utilizada en los laboratorios, considerándose desde 2008 por la EORTC/MSG como criterio microbiológico en el diagnóstico de la AI. A pesar de su amplia utilización, la detección de GM tiene ciertas limitaciones tanto de sensibilidad en pacientes previamente tratados con antifúngicos como de especificidad debido a los múltiples falsos positivos. Además, al no existir una demanda muy alta de esta técnica, en muchos laboratorios se opta por reunir un número determinado de muestras lo que conlleva una demora en su realización, no pudiéndose considerar por tanto, una técnica de diagnóstico rápido.

Las técnicas evaluadas en el artículo comentado, *Aspergillus-specific lateral flow* (ALF) y *Aspergillus galactomannan lateral flow* (GLF), consideradas como pruebas de *point of care*, son técnicas inmunocromatográficas sencillas, de rápida lectura y de uso individualizado, por lo que corregirían las limitaciones de la detección de GM mediante ELISA. En cambio, al obtenerse resultados semicuantitativos de una forma subjetiva, es cuestionable su utilización para la monitorización del tratamiento antifúngico.

Cuando se evaluó únicamente a los pacientes con AI probada o probable como casos, los datos de sensibilidad y especificidad obtenidos en ambas técnicas fueron similares a los de detección de GM por ELISA, por lo que podrían confirmarse como buenas alternativas.

En un escenario más complicado como son los pacientes con diagnóstico de AI posible, las técnicas evaluadas mostraron una tasa de positividad combinada del 40% frente al 0% de la técnica de ELISA. Basándonos en los criterios de la EORTC/MSG, esto ocasionaría un cambio de categoría de AI posible a probable en un 40% de los pacientes, conllevando un posible cambio de actitud terapéutica. En un metaanálisis realizado por Pan *et al.* (1) en el que se evaluó la técnica de ALF, se observó una menor sensibilidad (72%) y mayor especificidad (93%) cuando se consideraron a los pacientes con AI posible como casos, mientras que cuando se consideraron como controles se obtuvo una mayor sensibilidad (86%) y una menor especificidad (84%). Esta complejidad en la interpretación clínica de los resultados en pacientes sin confirmación diagnóstica mediante aislamiento fúngico en muestra estéril, pone de manifiesto la necesaria supervisión e interpretación de los resultados por parte de un microbiólogo. En este sentido, aunque la realización de pruebas *point of care* para el diagnóstico de enfermedades infecciosas esté suponiendo un avance en la práctica clínica diaria, su realización fuera del laboratorio de microbiología y, por consiguiente, por personal no cualificado, puede ocasionar errores en la interpretación de los resultados. Además, la realización sin la supervisión microbiológica puede dar lugar a una sobreutilización (2), como ocurre si se realizan pruebas de influenza fuera de los períodos epidémicos o para el diagnóstico del estreptococo β -hemolítico del grupo A en pacientes con clínica de infección viral o sin sintomatología. Por ello, para evitar un uso inapropiado, las pruebas *point of care* deben realizarse siempre con un uso coste-eficaz y bajo la supervisión de especialistas en microbiología clínica.

Bibliografía

1. Pan Z, Fu M, Zhang J, Zhou H, Fu Y, Zhou J. Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: A meta-analysis. *J Med Microbiol.* 2015;64(7):702–7.
2. Engström S, Mölstad S, Lindström K, Nilsson G, Borgquist L. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(3):213–8.