

calcularse. Todos los resultados fuera de intervalo del lado positivo deberán notificarse como «Positivos», y todos los resultados fuera de intervalo del lado negativo deberán notificarse como «Negativos».

B. Si los criterios anteriores no son aplicables, verifique el control de calidad general:

- la curva cinética debe ser positiva después de 500 segundos,
- la curva cinética debe tener una DO ≥0,00 al final de la prueba,
- la pendiente debe ser numéricamente positiva,
- el coeficiente de correlación (r) debe ser ≥0,980 y
- la curva cinética debe tener una forma de curva creciente hacia arriba similar a los ejemplos presentados en la **figura 3**.

Si el resultado de la muestra no cumple los criterios generales de CC números 1, 3, 4 y 5, el resultado de la muestra no es válido y la muestra tendrá que volver a analizarse. Otra opción consiste en utilizar un método diferente.

Si el resultado de la muestra no cumple los criterios de Control de Calidad n.º 2, esto indica que la señal de la muestra es baja. En ese caso, el usuario deberá revisar atentamente la curva suministrada en contexto y determinar la validez de los resultados sobre la base del sistema de calidad interno del laboratorio.

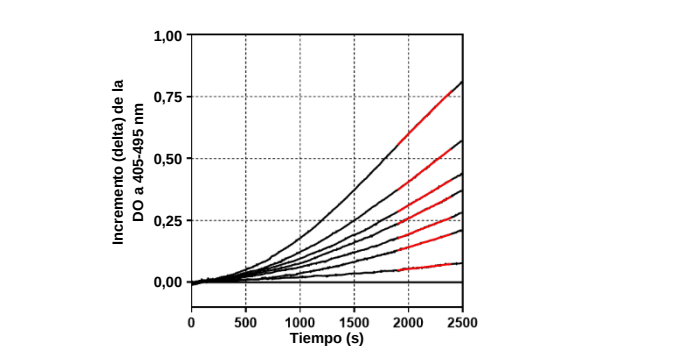


Figura 3. Ejemplos de formas de curva cinética adecuadas

Las curvas cinéticas deberán tener una forma de curva creciente hacia arriba como en los ejemplos anteriores. Los ejemplos de muestras indicados aquí son de todo el intervalo de índices del ensayo Fungitell STAT®. Utilice estos ejemplos para revisar los criterios de control calidad.

Nota:

- Cada usuario de la prueba deberá establecer un programa de control de calidad para garantizar la capacidad en la realización de la prueba conforme a la normativa vigente en su zona.
- Se recomienda analizar muestras de control de suero (negativas, cercanas al valor límite o muy positivas) en el contexto de comprobaciones adicionales en el laboratorio y de las prácticas correctas de laboratorio. Estas no se incluyen en el kit Fungitell STAT®.

11. Interpretación de los resultados

- Resultado negativo**

Los valores índice ≤0,74 se interpretan como resultados negativos.

El laboratorio que realice la prueba, deberá informar al médico que ordenó la prueba que no todas las infecciones fúngicas dan lugar a altas concentraciones de (1→3)-β-D-glucano en suero. Algunos hongos, como el género *Cryptococcus*^{16,17} producen concentraciones muy bajas de (1→3)-β-D-glucano. No se tiene constancia de que los hongos del orden *Mucorales*, como *Abisidia*, *Mucor* y *Rhizopus*^{1,17} produzcan (1→3)-β-D-glucano. De manera similar, *Blastomyces dermatitidis*, en su fase levaduriforme, produce poco (1→3)-β-D-glucano, y los pacientes de blastomycosis suelen tener concentraciones no detectables de (1→3)-β-D-glucano en el ensayo Fungitell STAT®¹⁸.

- Resultado indeterminado**

Los valores índice de 0,75 a 1,1 se consideran inconcluyentes (dudosos). Se recomienda realizar muestreos y análisis adicionales de los sueros. Los muestreos y los análisis frecuentes mejoran la utilidad para el diagnóstico.

- Resultado positivo**

Los valores índice ≥1,2 se interpretan como resultados positivos. Un resultado positivo indica que se detectó (1→3)-β-D-glucano. Un resultado positivo no indica la presencia de enfermedad y deberá usarse junto a otros indicios clínicos para establecer un diagnóstico.

12. Limitaciones de la prueba

- Las localizaciones tisulares de la infección fúngica⁷, la encapsulación y la cantidad de (1→3)-β-D-glucano producida por ciertos hongos pueden afectar a la concentración sérica de este analito. La disminución de la capacidad para transmitir (1→3)-β-D-glucano al torrente sanguíneo puede reducir la capacidad para detectar ciertas infecciones fúngicas.
- Algunos individuos tienen valores índice de (1→3)-β-D-glucano que caen dentro de la zona indeterminada. En esos casos, se recomienda realizar pruebas de vigilancia adicionales.
- La frecuencia de las pruebas de los pacientes dependerá del riesgo relativo de infección fúngica. En los pacientes de riesgo se recomienda obtener muestras al menos dos o tres veces por semana.
- Se han obtenido resultados positivos en pacientes de hemodiálisis^{19,20,39}, en personas tratadas con ciertos hemoderivados fraccionados, como la albúmina sérica y las inmunoglobulinas^{23,24} y en muestras o personas expuestas a gases y esponjas quirúrgicas que contenían glucanos. Tras la exposición quirúrgica a esponjas y gases con contenido de (1→3)-β-D-glucano, los pacientes necesitan 3-4 días para que se restablezcan las concentraciones iniciales de (1→3)-β-D-glucano en suero^{21,22}, por lo que esto debe tomarse en cuenta en la distribución temporal de la obtención de muestras en pacientes quirúrgicos. Para ver una revisión exhaustiva de los factores que contribuyen a los falsos positivos de (1→3)-β-D-glucano, consulte Finkelman, M.A., Journal of Fungi (2021)⁴⁰.
- Las muestras obtenidas por métodos de punción en los talones o en los dedos no son aceptables, ya que se ha demostrado que la gasa empapada en alcohol usada para preparar la zona (y, potencialmente, la acumulación de sangre en la superficie de la piel) contaminan las muestras. En los estudios realizados hasta ahora no se han observado diferencias entre las muestras obtenidas mediante extracciones en vías y las obtenidas mediante venopunción^{25,26}.
- Las concentraciones de las pruebas se determinaron en adultos. Las concentraciones normales y umbral en poblaciones de lactantes y pediátricas se están investigando^{27,28}.

13. Eficacia analítica

13.1 Valores esperados

- Sensibilidad y especificidad diagnóstica del método de referencia, ensayo Fungitell®**

Un estudio prospectivo multicéntrico realizado para determinar la sensibilidad y la especificidad diagnóstica del ensayo Fungitell® (dispositivo homologado por la FDA

estadounidense y con marcado CE 2008) ha mostrado que los valores de (1→3) β-D-glucano son elevados en varias infecciones fúngicas. Cuando hay signos y síntomas y el valor de la concentración es de 80 pg/ml o superior, el valor predictivo de que la persona es positiva en infección fúngica va del 74,4 al 91,7 %. En ausencia de signos y síntomas a menos de 60 pg/ml, los valores predictivos en negativos fueron del 65,1 al 85,1 %²⁹.

- Determinación de los valores umbral del Fungitell STAT®**

Para el propósito de este estudio se utilizaron muestras de suero de pacientes congeladas anonimizadas recogidas para la atención clínica rutinaria de la población diana y recibidas en Beacon Diagnostics Laboratory, Inc., para el análisis con el ensayo Fungitell®. Beacon Diagnostics Laboratory, Inc., es un laboratorio con licencia de las Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), y es parte de Associates of Cape Cod (ACC). El estudio incluyó una población de 93 muestras anonimizadas de suero de pacientes con concentraciones de (1→3)-β-D-glucano distribuidas por todo el intervalo de la curva del patrón Fungitell® de 31-500 pg/ml. La evaluación del umbral del Fungitell STAT® siguió el análisis de la curva de eficacia diagnóstica³⁰. Los resultados indicaron que los valores índices de β-glucano de Fungitell STAT ≥1,2 han de interpretarse como un resultado positivo de acuerdo con el umbral de 80 pg/ml del producto Fungitell®, mientras que los valores índices ≤0,74 han de interpretarse como resultados negativos de acuerdo con el umbral de 60 pg/ml del producto Fungitell®. Estos valores umbral se validaron como parte del estudio de comparación de métodos y cálculo del porcentaje de concordancia de negativos y el porcentaje de concordancia de positivos presentado más abajo.

13.2. Comparación de métodos

De manera similar al estudio del valor umbral, pero utilizando un conjunto de muestras diferentes, se utilizaron 488 muestras de suero de pacientes congeladas anonimizadas, también con concentraciones de (1→3)-β-D-glucano distribuidas por todo el intervalo de la curva patrón de Fungitell® de 31-500 pg/ml para el propósito del estudio de comparación de métodos³⁰. Dichas muestras incluyeron 309 que cayeron dentro de la zona negativa de los resultados de la prueba Fungitell®, 143 que cayeron dentro de la zona positiva de la prueba Fungitell® y 36 que cayeron dentro de la zona indeterminada de la prueba Fungitell® (**tabla 2**). Durante este estudio, todas las muestras se analizaron tanto con el ensayo Fungitell STAT® como con el Fungitell®. Cuando las muestras que cayeron en la zona indeterminada de la prueba Fungitell STAT® se excluyeron del análisis, hubo 290 muestras que permanecieron para el análisis del porcentaje de concordancia de negativos y 119 que permanecieron para el análisis del porcentaje de concordancia de positivos.

Tabla 2. Eficacia de la prueba Fungitell STAT® comparada con la prueba Fungitell®				
		Fungitell®		
		Negativo	Indeterminado	Positivo
Fungitell STAT®	Negativo	283	17	1
	Indeterminado	19	17	24
	Positivo	7	2	118
Total		309 (63,3 %)	36 (7,4 %)	143 (29,3 %)
		PCN: 97,6 %* (283/290) IC del 95 %: (95,4, 99,9)		PCP: 99,2 %* (118/119) IC del 95 %: (95,4, 99,9)

**Los resultados indeterminados (esto es, dudosos) no se incluyeron en el análisis; si todos los resultados indeterminados se consideran resultados discordantes (p. ej., falsos positivos o falsos negativos), la eficacia es la siguiente: PCP: 73,8 % (118/160), IC del 95 %: (66,4 %, 80,0 %); PCN: 91,0 % (283/311), IC del 95 %: (87,3 %, 93,7 %)*

- Porcentaje de concordancia de negativos**

Doscientas ochenta y tres (283) de las 290 muestras que fueron negativas cuando se analizaron con el dispositivo Fungitell® también fueron negativas cuando se analizaron con el ensayo Fungitell STAT®. El porcentaje de concordancia de negativos (PCN) calculado con el método Fungitell® fue del 97,6 % (intervalo de confianza del 95 %; 95,4 %, 99,9 %) (**tabla 2**)
- Porcentaje de concordancia de positivos**

Ciento dieciocho (118) de las 119 muestras que fueron positivas cuando se analizaron con el dispositivo Fungitell® también fueron positivas cuando se analizaron con el ensayo Fungitell STAT®. El porcentaje de concordancia de positivos (PCP) calculado con el método Fungitell® fue del 99,2 % (intervalo de confianza del 95 %; 95,4 %, 99,9 %) (**tabla 2**).
- Intervalo de medición, linealidad y exactitud**

Los resultados de índice fueron de aproximadamente 0,4 a 3,5, abarcando la curva patrón (31-500 pg/ml) del Fungitell®. La correlación lineal entre los resultados de concentración de Fungitell® y los de índice de Fungitell STAT® fue 0,92 (intervalo de confianza del 95 %: 89,9 % y 93,6 %).

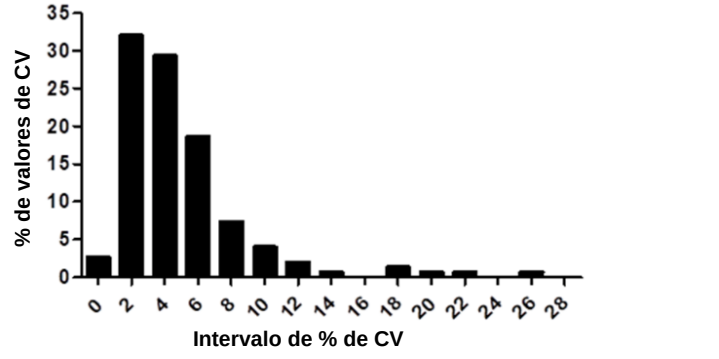
Nota: Cuando se utiliza PKF08 con el software BG Analytics®, el resultado del índice Fungitell STAT® se utiliza para determinar la categorización. Se proporciona un valor estimado de pg/ml solo como referencia.

13.3 Estudio analítico interlaboratorio

Se evaluó la precisión (esto es, la repetibilidad y la reproducibilidad), la sensibilidad analítica y la especificidad analítica del ensayo Fungitell STAT® añadiendo (1→3)-β-D-glucano de *Saccharomyces cerevisiae* a suero humano para producir un grupo de cinco miembros que consistía en una muestra negativa baja, una muestra negativa alta (justo por debajo del umbral inferior de 0,74), una muestra indeterminada (dudosa), una muestra positiva baja (justo por encima del umbral superior de 1,2) y una muestra positiva alta (~2x por encima del umbral superior de 1,2). El grupo se distribuyó a tres laboratorios CLIA para su análisis con el ensayo Fungitell STAT®. Cada laboratorio suministró 150 puntos de datos (esto es, 5 muestras x triplicado por tanda analítica x dos operadores que realizaron una tanda por día x 5 días), lo que arrojó un total de 450 puntos de datos e incluyó 30 tandas analíticas (eso es, ensayos) y 90 puntos de datos por muestra (esto es, por cada miembro del grupo). Los valores medios de índice del estudio que se presentan en la **tabla 3** siguiente se derivaron de los datos suministrados por los tres laboratorios. La columna de porcentaje de positivos representa el porcentaje de muestras de cada miembro del grupo que cayó dentro de la zona positiva. Entre los tres laboratorios, los resultados de porcentaje positivos fueron del 1,1 % para la muestra negativa baja, 0% para la muestra negativa alta, 3,3 % para la muestra indeterminada, 96,7 % para la muestra positiva baja y 100 % para la muestra positiva alta.

Tabla 3. Estudio analítico interlaboratorio					Especificidad analítica (verdaderos negativos) y sensibilidad analítica (verdaderos positivos)
Miembro del grupo	Media de índice	Desviación estándar	% de CV	Porcentaje de positivos (Número pos./número analizado)	
Negativo bajo	0,55	0,10	20,4 %	1,1 % (1/90)	89/90 verdaderos negativos
Negativo alto	0,75	0,08	11,1 %	0 % (0/90)	90/90 verdaderos negativos
Indeterminado	0,94	0,10	11,1 %	3,3 % (3/90)	87/90 no positivos
Positivo bajo	1,6	0,30	18,7 %	96,7 % (87/90)	87/90 verdaderos positivos
Positivo alto	2,6	0,40	15,4 %	100 % (90/90)	90/90 verdaderos positivos

Como se indica en la tabla 3, la variación interensayo (esto es, el % de CV) fue del 11 al 20,4 % y sirvió como medida de reproducibilidad. La variación intraensayo fue del 0,4 al 26,8 % y sirvió como medida de repetibilidad. La distribución del intervalo de % de CV intraensayo se presenta a continuación en la **figura 4**. En total, el 94 % de los valores de CV fueron del 10 % o menos y el 75 % de los valores de CV fueron del 6 % o menos.



13.4 Veracidad

Para cada lote del producto Fungitell STAT®, la concentración de (1→3)-β-D-glucano del patrón Fungitell STAT® está calibrada a 80 ± 8 pg/ml utilizando el método de referencia Fungitell® y respecto a un patrón de referencia interna de (1→3)-β-D-glucano.

13.5 Sustancias interferentes

Las siguientes condiciones de las muestras pueden interferir en la obtención de resultados fidedignos con el ensayo Fungitell STAT®:

- Las muestras turbias o de color anómalo, como las muy hemolizadas, las muy lipémicas o las que contengan un exceso de bilirrubina, pueden producir interferencias ópticas en el ensayo. Si se analizan dichas muestras, los resultados obtenidos deberán examinarse para comprobar si presentan indicios de interferencia óptica o patrones cinéticos inhabituales.
- Las altas concentraciones de inmunoglobulina G, como las que pueden haber en el suero debido a los mielomas múltiples, pueden producir precipitación en la mezcla de reacción tras la adición de Fungitell STAT® al suero pretratado³¹.
- En el momento de la escritura de este documento, no se ha descrito ningún factor G activador (elemento de detección de (1→3)-β-glucano) de reactivo Fungitell® aparte del (1→3)-β-glucano. En algunos estudios, donde se ha informado de reactividad cruzada, el tratamiento del material activador supuesto con (1→3)-β-glucanasa purificada ha eliminado la señal, lo que demuestra que la activación observada se había debido a (1→3)-β-glucano contaminante¹². La contaminación por serina proteasa también puede provocar la liberación de para-nitroanilina en las mezclas de reacción de Fungitell®, pero estas son inactivadas como parte del proceso de pretratamiento.

14. Metaanálisis

También se han publicado numerosos estudios revisados por expertos sobre el tema del uso de suero a base de (1→3)-β-D-glucano en el diagnóstico de enfermedades fúngicas invasivas; dichos estudios incluyen metaanálisis de la eficacia diagnóstica^{32,33,34,35,36,37,38,39}.

15. Leyenda de símbolos

	Fecha de Caducidad		Consulte las Instrucciones de Uso
	Contiene material suficiente para «N» pruebas		Representante autorizado de la UE
	Código de Lote		Marcado CE
	Producto Sanitario para Diagnóstico In Vitro		Solamente para uso por prescripción
	Número de Catálogo		Precaución
	Límites de Temperatura		Mantener alejado de la luz solar
	Fabricante		Importador
	Representante autorizado suizo		

16. Representantes autorizados/Importador

Emergo Europe, Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, Países Bajos

	Representante autorizado suizo MedEnvoy Switzerland Gotthardstrasse 28, 6302 Zug, Suiza
	Importador MedEnvoy Global B.V. Prinses Margrietplantsoen 33- Suite 123 2595 AM The Hague, Países Bajos

Patrocinador australiano:
Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park
201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australia

Nota: Los incidentes graves relacionados con el dispositivo deberán notificarse al fabricante y a la autoridad competente del Estado miembro en el que esté establecido el usuario o el paciente.

17. Información de contacto

Oficinas Centrales

Associates of Cape Cod, Inc.
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445 EE. UU.
Tel: (888) 395-2221 o (508) 540-3444, Fax: (508) 540-8680
Correo electrónico: custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

Reino Unido/Europa

Associates of Cape Cod Int'l, Inc.
Unit 1 F/G/H Academy Business Park, Lees Road
Knowsley, Liverpool L33 7SA, Reino Unido
Tel: (44) 151-547-7444, Fax: (44) 151-547-7400
Correo electrónico: info@acciuk.co.uk • www.acciuk.co.uk

18. Historial de revisiones

Rev 1-3: Se ha añadido el n.º de catálogo PKF08-PKG y sus instrucciones relacionadas; detalles sobre el patrón Fungitell STAT® que sirve de control interno, información de contacto, aclaraciones y formateo. Criterios generales de Control de Calidad aclarados n.º 3. Se han añadido apartados de datos de estabilidad de las muestras y de determinación del valor umbral, rango de medición-linealidad-exactitud y veracidad. Rev 4: Se ha cambiado el representante para la CE, se ha cambiado de 0,03 a 0,00 el valor en el apartado «Control de calidad» y pequeños cambios aclaratorios. Rev. 5: Se eliminó el representante para la CE de Emergo Europe. Rev. 6: Se han actualizado los símbolos utilizados. Se ha añadido MedEnvoy como importador de la UE y se ha eliminado ACC Europe GmbH del apartado 17. Se han actualizado los símbolos utilizados. Se ha añadido el nombre y la dirección del CE-REP, importador suizo y CH-REP. Rev. 7: Aclaración sobre el almacenamiento de reactivos. Se ha añadido que se proporciona un valor estimado de pg/ml de Fungitell con el informe PKF08-BGA; se ha actualizado el logotipo y la referencia al sitio web de ACC a www.fungitell.com para el acceso a la documentación. Rev. 8: Pequeños cambios de formato.

19. Referencias

- Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-glucan levels of culture supernatants of a variety of fungi. Medical Mycology 44: 267-272.
- De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P. et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institutes of Allergy and Infectious disease Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin. Inf. Dis. 46: 1813-1821.
- Walsh, T.J., Groll, A.H. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. Transpl. Infectious Dis. 1999: 1:247-261.
- Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine. 1998: 338:1741-1751.
- Obayashi, T., Yoshida, M., Mori, T., Goto, H. Yasuoka, A., Iwasaki, H., Teshima, H., Kohno, S., Horichi, A., Ito, A., Yamaguchi, H., Shimada, K., and Kawai, T. 1995. Plasma (1→3)-β-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet. 345: 17-20.
- Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Micro. Rev. 9: 499-511.
- Alexander, B., Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. Transpl. Infectious Dis. 2002: 4 (Suppl. 3):32-37
- Lass-Flörl, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 52: 197-205.
- Nucci, M. and Anaisie, E. 2009. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation - Focus on aspergillosis. Clin. Chest Med. 30: 295-306.
- Liivintseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Rgrurich, D.E., Kerkering, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. J. Clin. Microbiol. 2015; 53:618-25.
- Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarijan, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. CID 39: 199-205.
- Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in Limulus. Thrombosis Res. 68: 1-32.
- Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumuraya, Y., and Hashimoto, Y. 1991. Activation of a Limulus coagulation factor G by (1→3)-β-D-Glucans. Carbohydrate Res. 218:167-174.
- Saito, H., Yoshioka, Y., Uehara, N., Aketagawa, J., Tanaka, S., and Shibata, Y. 1991. Relationship between conformation and biological response for (1→3)-β-D-Glucans in the activation of coagulation factor G from Limulus amoebocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181-190.
- Aketagawa, J., Tanaka, S., Tamura, H., Shibata, Y., and Saito, H. 1993. Activation of Limulus coagulation factor G by several (1→3)-β-D-Glucans: Comparison of the potency of glucans with identical degree of polymerization but different conformations. J. Biochem 113:683-686.
- Miyazaki, T., Kohno, S., Mitutake, K., Maesaki, S., Tanaka, K-I., Ishikawa, N., and Hara, K. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. J. Clinical Microbiol. 33: 3115-3118.
- Binder, U., Maurer, E., and Lass-Flörl, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. Lin. Microbiol. Infect. 20 (Suppl.6): 60-66.
- Girouard, G., Lachance, C., and Pelletier, R. 2007. Observations of (1→3)-β-D-Glucan detection as a diagnostic tool in endemic mycoses caused by Histoplasma or Blastomyces. J. Med. Mycology 56: 1001-1002.
- Kanda, H., Kubo, K., Hamasaki, K., Kanda, Y., Nakao, A., Kitamura, T., Fujita, T., Yamamoto, K., and Mimura, T. 2001. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1→3)-β-D-Glucan level. Kidney International 60: 319-323.
- Kato, A., Takita, T., Furuhashi, M., Takahashi, T., Maruyama, Y., and Hishida, A. 2001. Elevation of blood (1→3)-β-D-Glucan concentrations in hemodialysis patients. Nephron 89:15-19.
- Kanamori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakat, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gauez types. Tohoku J. Exp. Med. 217: 117-121.
- Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Cocanour, C., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2005. A prospective pilot survey of β-glucan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAAC Poster #M-168.
- Held J, Wagner D.β-d-Glucan kinetics for the assessment of treatment response in Pneumocystis jirovecii pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1118-22.
- Ogawa, M., Hori, H., Niiguchi, S., Azuma, E., and Komada, Y. 2004. False positive plasma (1→3)-β-D-Glucan following immunoglobulin product replacement in adult bone marrow recipient. Int. J. Hematol. 80: 97-98.
- Racil, Z., Kocmanova, I., Lengerova, M., Weinbergerova, B., Buresova, L., Toskova, M., Winterova, J., Timilsina, S., Rodriguez, I., and Mayer, J. Difficulties in using 1,3-(beta)-D-glucan as the screening test for the early diagnosis

of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies--high frequency of false-positive results and their analysis. *J. Med. Microbiol.* 2010; 59:1016-22.

26. Posteraro B, De Pascale G., Tumbarello M., Torelli R., Pennisi M.A., Bello G., Maviglia R., Fadda G., Sanguinetti M., and Antonelli M. 2011 Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Crit Care*.15: R249.

27. Smith, P.B., Benjamin, D.K., Alexander, B.D., Johnson, M.D., Finkelman, M.A., and Steinbach, W.J. 2007. (1→3)-β-D-Glucan levels in pediatric patients: Preliminary data for the use of the beta-glucan test in children. *Clin. Vaccine Immunol.* 14: 924-925.

28. Goudjil S., Kongolo G., Dusol L., Imestouren F., Cornu M., Leke A., and Chouaki T. 2013. (1→3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. *J. of Maternal-Fetal and Neonatal Med.* 26: 44-48.

29. Ostrosky-Zeichner L., Alexander B.D., Kett D.H., Vazquez J., Pappas P.G., Saeki F., Ketchum P.A., Wingard J., Schiff R., Tamura H., Finkelman M.A., Rex J.H. 2005. Multicenter clinical evaluation of the (1→3)-β-D-Glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin. Inf. Dis.* 41: 299-305.

30. D'Ordine R.L., Garcia K.A., Roy J., Zhang Y., Markley B. and Finkelman M.A. 2021. Performance characteristics of Fungitell STAT™, a rapid (1→3)-β-D-glucan single patient sample in vitro diagnostic assay. *Med Mycol.* 59(1):41-49.

31. Issa, N.C., Koo, S., Lynch, R.C., Gay, C., Hammond, S.P., Baden, L.R., Ghobrial, I.M., Finkelman, M.A., and Marty, F.M... 2012 Serum galactomannan and (1→3)-β-D-glucan assays for patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia. *J.Clin. Microbiol.* 50:1054-6.

32. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011; 52:750-70.

33. Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH. The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One.* 2015 Jul 6;10:e0131602.

34. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, Marchetti O. β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis.* 2012; 54:633-43.

35. Onishi A1, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, Morinobu A, Nishimura K, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for Pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:7-15.

36. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β-D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19:39-49.

37. He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect;* 2015 Aug;48:351-61.

38. He S1, Hang JP2, Zhang L2, Wang F2, Zhang DC3, Gong FH4 A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect;* 2015 Aug;48:351-61.

39. Wong J, Zhang Y, Patidar A, Vilar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artefact? Limitations of the Limulus Amebocyte Lysate Assay and Role of (1→3)-β-D Glucan. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.

40. Finkelman M. Specificity Influences in (1→3)-β-d-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. *J. Fungi (Basel)* 2020 Dec 29;7(1):14