

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN CANDIDEMIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA
DE LA LITERATURA CON METAANÁLISIS

ALEJANDRO CONCHA MEJÍA

CÓDIGO 597757

LUIS EDUARDO CEDIEL TOVAR

CÓDIGO 597756

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

BOGOTÁ D.C

2010

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN CANDIDEMIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA
DE LA LITERATURA CON METAANÁLISIS

ALEJANDRO CONCHA MEJÍA

CÓDIGO 597757

LUIS EDUARDO CEDIEL TOVAR

CÓDIGO 597756

Trabajo de grado presentado para optar al título de
Especialista en Medicina Interna

DIRIGIDO POR:

JORGE ALBERTO CORTÉS LUNA M.D.

PROFESOR DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

BOGOTA D.C

2010

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
LISTA DE TABLAS	5
LISTA DE FIGURAS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCION.....	9
1. JUSTIFICACIÓN	11
2. OBJETIVOS	12
2.1. GENERAL	12
2.2 ESPECÍFICOS	12
3. MARCO TEÓRICO	13
4. CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
5. MATERIALES Y MÉTODOS	16
6. RESULTADOS.....	18
6.1. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL..	18
6.2. PRUEBAS SEROLÓGICAS.....	19
6.2.1. Pruebas de detección de anticuerpos.....	20
6.2.2. Pruebas de detección de antígenos.....	22
6.2.3. Medición de Anticuerpos mas antígenos.....	23

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	24
8. FINANCIAMIENTO.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos. Métodos diagnósticos en candidemia en UCI.....	20
Tabla 2. Características operativas diagnósticas de las diferentes pruebas en los estudios incluidos.....	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Selección de artículos.....	19
Figura 2. Odds Ratio diagnóstica para pruebas de detección de anticuerpos y diagnóstico de candidemia en pacientes en UCI.....	22
Figura 3. Odds Ratio diagnóstica para pruebas de detección de antígenos y diagnóstico de candidemia en pacientes en UCI.....	23
Figura 4. Odds Ratio diagnóstica para pruebas de detección de anticuerpos y antígenos en diagnóstico de candidemia en pacientes en UCI.....	23

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN CANDIDEMIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA CON METAANÁLISIS

DIAGNOSTIC METHODS IN CANDIDEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE WITH METAANALYSIS.

Resumen: La candidemia es una patología con alta morbilidad y mortalidad especialmente en los sometidos a servicios de cuidado crítico. El diagnóstico precoz permite realizar tratamiento temprano. Objetivos: Realizar una revisión sistemática de la literatura para establecer cuáles son las pruebas de laboratorio con mejor rendimiento diagnóstico y operativo para el diagnóstico de candidemia en UCI. Materiales y métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible en PubMed, se metaanalizaron estudios de pruebas serológicas en MetaDisc-Beta 1.1.1. Resultados: Se incluyeron 4 estudios de 1286 revisados, 3 de pruebas serológicas y 1 de PCR-RT. La sensibilidad y especificidad fue de 87% y 100% para PCR-RT, 47,5% y 82,6% para pruebas de anticuerpos, 96% y 81% para pruebas de antígeno y anticuerpo. La ORD de antigenemia 1,51(IC95%=0,032-70,964;p=0,001). Conclusiones: PCR-RT tiene mejor rendimiento diagnóstico, la medición antigenemia más anticuerpos mejora sensibilidad, especificidad, LR+ y LR-. No hay suficiente evidencia que soporte esto.

Abstract: Candidemia is a disease with high morbidity and mortality especially in patients undergoing critical care. Early diagnosis enables early treatment. Objectives: To conduct a systematic review of the literature to establish what are the best laboratory diagnosis and operational performance for the diagnosis of candidemia in ICU. Materials and methods: We conducted a systematic review of available literature in PubMed, serological studies was metanalyzed in metadisk-

Beta 1.1.1. Results: We included 4 studies of 1286 revised 3 serological tests and RT-PCR 1. The sensitivity and specificity was 87% and 100% for PCR-RT, 47.5% and 82.6% for antibody testing, 96% and 81% for antigen and antibody tests. Diagnostic Odds Ratio of antigenemia was 1.51 (95% CI = 0,032-70,964, p = 0.001). Conclusions: PCR-RT has better diagnostic performance, measuring antigenemia more antibodies improves sensitivity, specificity, LR + and LR-. There is insufficient evidence to support this.

Palabras claves: Fungemia, candidemia, técnicas de diagnóstico molecular, serología, revisión sistemática.

Keywords: Fungemia, candidemia, molecular diagnostic techniques, serology, systematic reviews.

INTRODUCCIÓN

La candidiasis sistémica es una patología con alta morbilidad y mortalidad (1,2). Esta se presenta en una alta frecuencia en la población hospitalizada(3), especialmente aquella sometida a servicios de cuidado crítico (2,4). Esto genera no solo un elevado impacto en los indicadores de morbilidad y mortalidad en los servicios de atención sanitaria, sino un impacto creciente en el costo asociado a esta entidad (1).

Algunos factores como las largas hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivo, la inmunosupresión subyacente en los pacientes (Ej. enfermedades auto-inmunes, quimioterapia, administración de corticoesteroides, malignidad hematológica o tumor sólido, neutropenia y trasplante de órganos), la politerapia antimicrobiana, los factores mecánicos que interfieren las barreras naturales (Ej. quemaduras, uso de catéteres, implante de prótesis, ventilación mecánica), son factores asociados a la emergencia de esta patología (1,5,10,11).

En Bogotá, datos del grupo para el control de la resistencia bacteriana (GREBO) muestran que entre el 2% y el5% de los aislamientos del torrente sanguíneo en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) son ocasionadas por especies de Candida (www.grebo.org). Estudios adicionales han mostrado que Cándida albicans es la especie asociada de manera mas frecuente a infecciones sistémicas del torrente sanguíneo (6).

Dado el impacto clínico y la frecuencia de presentación de candidemias, especialmente en pacientes severamente comprometidos se hace necesario disponer de herramientas diagnósticas, que permitan una rápida y adecuada

determinación de la candidemia y que faciliten la tipificación etiológica entre las especies de *Cándida*, dada la diferencia registrada entre la mortalidad atribuible y factores de riesgo asociados para diferentes especies de *C. albicans* y *C. no albicans* (7,8).

1. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico temprano permite realizar un tratamiento empírico adecuado en etapas tempranas de la enfermedad y esto genera una mayor posibilidad de afectar la alta mortalidad de esta patología, cercana al 64% de los pacientes (6). Sin embargo a pesar de las diferentes técnicas disponibles en la literatura no se conocen con exactitud cuales serian las de mejor rendimiento y su funcionamiento en nuestro medio, especialmente en pacientes en condiciones críticas.

2. OBJETIVOS

2.1. GENERAL

Realizar una revisión sistemática de la literatura para establecer cuáles son las pruebas de laboratorio con mejor rendimiento diagnóstico y operativo para el diagnóstico de candidemia.

2.2. ESPECÍFICOS

2.2.1. Definir cuáles son las pruebas disponibles en la literatura científica para el diagnóstico de candidemia.

2.2.2. Establecer las características operativas de las técnicas moleculares para el diagnóstico de candidemia.

2.2.3. Establecer las características operativas de los hemocultivos en el diagnóstico de candidemia.

2.2.4. Establecer las características operativas de las pruebas serológicas para el diagnóstico de candidemia.

2.2.5. Establecer cuál de las técnicas disponibles muestran el mejor rendimiento operativo en el diagnóstico de pacientes con candidemia, según las características de las poblaciones evaluadas en los reportes de la literatura.

2.2.6. Establecer cuál de las técnicas disponibles muestran el mejor rendimiento operativo en el diagnóstico de pacientes con candidemia en pacientes de unidades de cuidado crítico.

3. MARCO TEORICO

En la literatura están reportadas diferentes técnicas (microbiológicas, serológicas y moleculares) para el diagnóstico de candidemia (9,12,13). Sin embargo la calidad metodológica de los reportes no es adecuada en algunos de los registros, en ocasiones carecen de adecuados diseños y estrategias de comparación.

Actualmente el diagnóstico de candidiasis invasiva se realiza mediante cultivos sanguíneos los cuales son negativos hasta en 50% de pacientes en quienes se ha comprobado la enfermedad postmortem. En el momento se trabaja en técnicas diferentes a los cultivos que permiten optimización de la sensibilidad y especificidad diagnóstica. Entre estas tenemos el 1,3-β-D-glucan con sensibilidad y especificidad de 70 y 87% respectivamente. Otra prueba es la de detección de galactomanano (Platellia Aspergillus ELISA (PA-ELISA)) un componente de la pared celular del hongo, su papel en Candidiasis invasiva se ha evaluado en ciertas poblaciones con resultados promisorios. También se trabaja en métodos basados en reacción en cadena de polimerasa pero ninguno hasta ahora han sido aprobados. Existen otras pruebas para la diferenciación de las especies de *Candida* como la prueba de tubo germinal, péptido nucleico ácido fluorescente hibridación in situ (PNA-FISH) los cuales permiten una identificación de la especie de *Candida* y por tanto una selección del antibiótico a usar dada la sensibilidad específica que tiene cada una de las especies (14).

Tradicionalmente el hemocultivo ha resultado positivo solo en 50% de los casos de Candidiasis con confirmación por patología en autopsia (1,2). La mayoría de las otras técnicas tienen estudios con un número limitado de pacientes, y aunque la

facilidad de realizar hemocultivos permitiría que este fuera el método de predilección en el ejercicio clínico diario, su bajo rendimiento diagnóstico hace difícil que realmente pueda llegar a ejercer un impacto sobre el ejercicio profesional en las UCI. No ocurre así con las pruebas de biología molecular y serológicas que aunque con mayores requerimientos técnicos (complejidad y capacidad instalada) prometen la posibilidad de obtener diagnósticos confiables y rápidos, postulando un positivo impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, especialmente aquellos en la UCI (2,8).

Este campo de investigación permanece en nuestro medio con importantes vacíos susceptibles de ser cubiertos a la luz del conocimiento actual. Una revisión sistemática de la literatura disponible permitiría establecer el rendimiento diagnóstico de los distintos métodos y las características específicas de su funcionamiento, favoreciendo la generación de recomendaciones en su uso en nuestros hospitales. A partir de esto es esperable un mejor aprovechamiento de las herramientas disponibles y un impacto consecuente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados por esta condición, especialmente aquellos en condiciones críticas de salud.

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se encuentra clasificado en la legislación local como una investigación sin riesgo para los pacientes (Resolución del Ministerio de Salud 8430 de 1993). No se realiza intervención alguna sobre pacientes. Dada su naturaleza documental (Estudio secundario, basado en información de estudios primarios) no se registran problemas relacionados con la seguridad de sujetos, ni conflictos mayores con las consideraciones éticas dispuestas en la declaración de Helsinki.

5. MATERIALES Y MÉTODOS.

Se condujo una revisión sistemática de la literatura (1), para identificar y resumir todas las publicaciones relacionadas con técnicas diagnósticas para candidemia en pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo, así como sus características operativas y las poblaciones y condiciones de los sujetos evaluados, se realizaron selecciones de artículos relevantes guiados por título y resumen hasta obtener estudios clínicos originales. Se realizó búsqueda de información en las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed; Enero 1966 a Diciembre 2008). Las estructuras de búsqueda se diseñaron usando palabras texto identificadas en artículos relevantes, palabras clave según la base de datos consultada y sinónimos extractados de las bases de datos y publicaciones disponibles en idioma inglés. Se usaron filtros y estrategias validadas para la búsqueda de artículos relacionados con pruebas diagnósticas (2).

La estrategia de búsqueda término a término fue la siguiente ((((((candid* OR candida OR fung*) AND (((candida[tw] OR candida) AND (blood* OR blood*[tw])) OR ((Fungemia[tw] OR Fungemias[tw] OR (bloodstream[tw] AND infect*[tw])) OR ((Sepsis[tw] OR Severe Sepsis[tw] OR Sepsis, Severe[tw] OR Septicemia[tw] OR Blood Poisoning[tw] OR Poisoning, Blood[tw]) AND (candida[tw])) OR (Invasive Candida infection[adj] OR Candidemia OR candidiasis OR candidiasis OR invasive fungal infection[adj] OR Systemic candidiasis[adj] OR Systemic Candida[adj] invasive candidal infections[adj] OR Candidaemia)))))) AND ((*polymerase* OR *DNA* OR *smear* OR diagnostic* OR Antigen* OR Test* OR Immunoassay* OR Inmuno* OR Mannan* OR PCR* OR Molecular* OR Assay* OR germ* tube[adj] OR germ tube antibodies[adj] OR *mannan* OR Fluorescent OR *fluorescence* OR Immunolabeling* OR Immunogold* OR

Immunohistochemistry OR *glucan* OR ELISA OR FISH OR CHROMagar OR peptide nucleic acids[adj] OR Antigen* OR kit*))).

Se evaluaron de manera pareada (ACM, LEC) la elegibilidad de los artículos a partir de los títulos de las referencias y resúmenes. Se extractó la información relacionada con las características operativas de las pruebas evaluadas (5), poblaciones de los estudios, escenarios de aplicación y limitaciones o amenazas a la validez de los mismos. Se consolidó la información en una base de datos en el programa MetaDisc-Beta. Se meta-analizaron los datos obtenidos (7) para pruebas serológicas obteniéndose razón de probabilidades diagnóstica, sensibilidad, especificidad, coeficientes de probabilidades positiva y negativa, se evaluó la heterogeneidad de los resultados por medio de chi cuadrado y el sesgo de publicación con las herramientas estadísticas aceptadas y análisis de efecto umbral con coeficiente de correlación de spearman(8). Finalmente se generó un reporte de acuerdo a las recomendaciones PRISMA.

6. RESULTADOS.

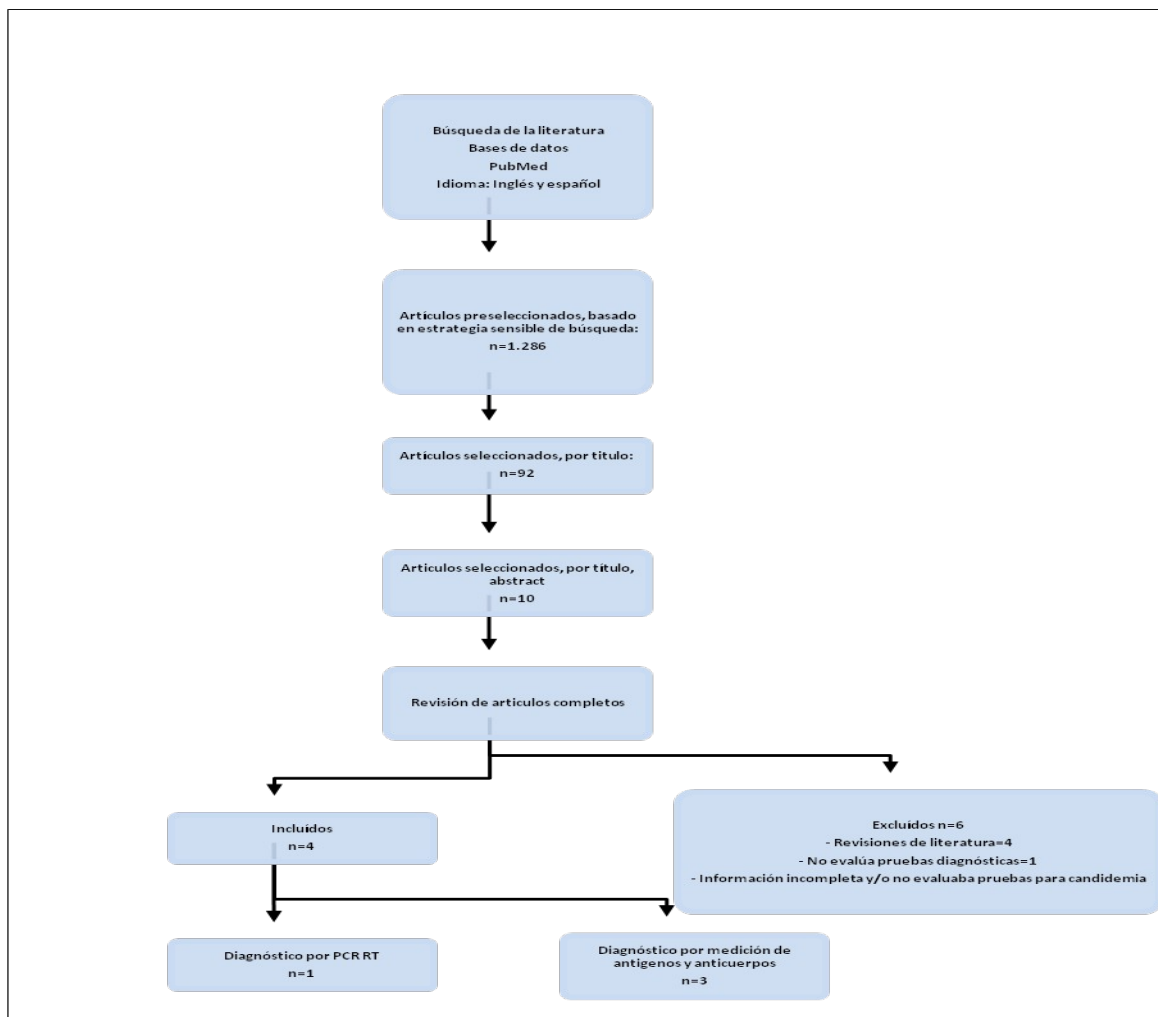
Solo 4 estudios fueron incluidos en el análisis final de esta revisión, tres se encontraron que evaluaban pruebas diagnósticas basadas en serología (antigenemia y anticuerpos) y uno diagnóstico molecular (PCR – RT DNA).(figura 1). Ningún estudio presentó aleatorización ni se cegamiento en las diferentes partes del estudio y todos incluían dentro de los criterios de inclusión criterios clínicos. Al analizar la información en la etapa de lectura completa de texto, encontramos que se podía realizar meta-análisis de los que incluían pruebas serológicas, estas se hicieron por pruebas de anticuerpos, pruebas de antígenos, y solo en dos se pudieron mezclar los datos de las pruebas antigénicas y de anticuerpo y metaanalizar estas. (Tabla 1).

6.1. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL (PCR-RT).

Un estudio prospectivo observacional diagnóstico, McMullan et al, analizó en dos etapas clínicas el rendimiento diagnóstico de una prueba de PCR – RT de DNA. En la primera recolectó 515 muestras de 145 sujetos según los criterios de inclusión del estudio (EORTC), 491 muestras fueron negativas para PCR-RT, y solo 3 de 13 muestras de un solo caso probable fueron positivas, de 11 especímenes de casos probados 9 fueron positivos, solo dos negativos; uno candidemia por *C. albicans* y otro por *C. famata* (esta última no hidridizó en la elaboración de primers). En la segunda etapa solo se incluyeron los que tenían definición de caso probado de candidemia, 12 especímenes; 9 por *C. albicans*, 2 por *C. glabrata* y 1 mixta por estas dos, 11 pruebas de PCR RT fueron positivas.

Al hacer el análisis global de la prueba en cuanto a las muestras, la sensibilidad de la PCR RT DNA es del 87% (20/23); el análisis hecho por los pacientes de los que se tomaron las muestras reporta sensibilidad de 87%, especificidad: 100%, valor predictivo positivo:100%, Valor predictivo negativo:99,6%. Consideramos necesario mostrar el análisis si se incluyen los casos probables que finalmente llevan a tratamiento empírico en los cuales la sensibilidad cae a 64% por muestra y 72% por paciente.

Figura 1. Selección de artículos



6.2. PRUEBAS SEROLÓGICAS.

Tres estudios incluidos en esta revisión sistemática evaluaban pruebas de serología para candidemia.

Estudio	Año	Tamaño (n)	Tipo de estudio	Prueba evaluada	Criterio de Inclusión	Tiempo de duración
Ibañez-Nolla	2001	93	Cohorte prospectiva	<p>Anticuerpos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hasta enero de 1994 hemaglutinación - Desde enero de 1994, inmunofluorescencia indirecta - tubo germinal. <p>Antigenemia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hasta enero de 1994 medición de antígenos termolábiles por Cand-Tec - Desde enero de 1994, medición de manano por Ac monoclonales por Pastorex. <p>Probabilidad clínica.</p>	Pacientes en UCI con al menos una muestra orgánica positiva para Candida	1988 a 1995
Lepper et al.	2001	24	Casos y controles, retrospectivo	<p>Probabilidad clínica</p> <p>Anticuerpos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemaglutinación. Candida HA, Roche <p>Antigenemia</p> <ul style="list-style-type: none"> - CandTec, Ramco 	Criterios clínicos	Octubre de 1996 a Octubre de 1999
Bär et al.	2002	104 (análisis hecho sobre 59)	Prospectivo	<p>Anticuerpos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemaglutinación indirecta <p>Antigenemia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cand-Tec latex 	Criterios clínicos	SD
McMullan et al.	2008	145	Prospectivo observacional diagnóstico	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. TaqMan	Pacientes con más de 72 horas de hospitalización en UCI Criterios clínicos	SD

6.2.1. Anticuerpos.

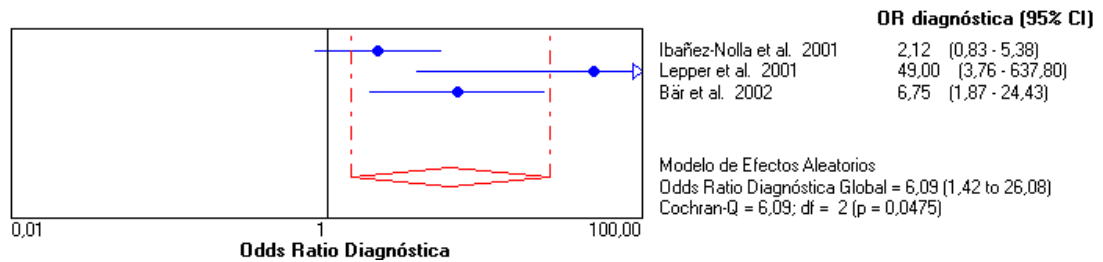
Se encontró que las pruebas de anticuerpos fueron diferentes en cuanto a técnica y puntos de corte para positividad, problema que se ajustó por análisis del efecto umbral. La sensibilidad de las pruebas de detección de anticuerpos vario entre 36,1% y 87,5%, la medición global fue del 47,5% (IC 95%=34,6-60,7; p=0,02), la especificidad tuvo un 82,6% (IC 95%= 74,4-89) pero los datos no fueron estadísticamente significativos. Los demás indicadores de desempeño diagnóstico se encuentran en la (Tabla 2).

Tabla 2. Características operativas diagnósticas de las diferentes pruebas en los estudios incluidos.												
Estudio	Anticuerpos				Antigenemia				Anticuerpos + Antígenos			
	Sen %	Esp %	LR +	LR -	Sen %	Esp %	LR +	LR -	Sen %	Esp %	LR +	LR -
Ibañez-Nolla	36,1	78,9	1,715	0,809	0	89,5	0,121	1,111	87,5	75	3,5	0,167
Lepper et al.	87,5	87,5	7	0,143	12,5	75	0,5	1,167	100	83,3	5,574	0,034
Bär et al.	52,9	85,7	3,706	0,549	58,8	97,6	24,706	0,422	SD	SD	SD	SD
Global	47,5	82,6	3,065	0,594	18	90,4	1,266	0,845	96	81	4,731	0,098
(IC95%)	34,6-60,7	74,4-89	1,41-6,62	0,32-1,07	9,4-30	83,5-95,1	0,05-29,42	0,41-1,73	79,6-99,9	68,6-90,1	2,79-8,01	0,02-0,50
Valor de p	0,02	0,579	0,117	0,054	0,000	0,034	0,003	0,000	0,124	0,479	0,408	0,292

Sen: sensibilidad, Esp: especificidad, LR+ : cociente de probabilidades positivo, LR-: cociente de probabilidades negativo, SD: sin datos

La Odds Ratio diagnóstica (ORD) para candidemia en las pruebas de detección de anticuerpos fue de 6,085 (IC 95%= 1,42-26,08; p=0,047) ajustada por modelo de efectos aleatorios por el bajo tamaño muestral, el estudio de Lepper et al con un peso del 19,9% tiene la ORD individual más alta. (Figura 2.)

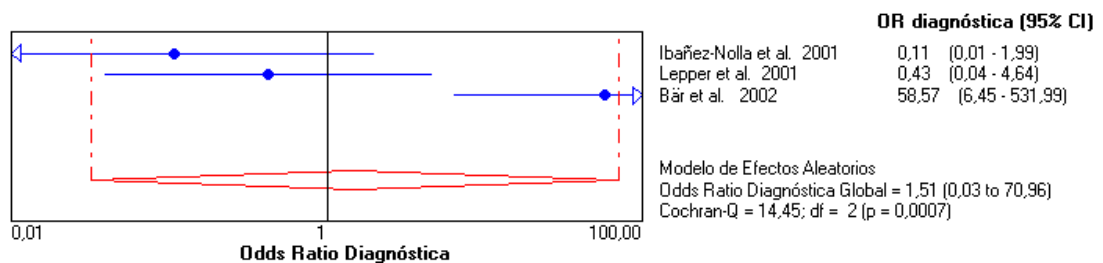
Figura 2. Odds Ratio diagnóstica para pruebas de detección de anticuerpos y diagnóstico de candidemia en pacientes en UCI.



6.2.2. Antigenemia.

Los resultados para pruebas de medición antigenemia mostraron significancia estadística, sin embargo baja sensibilidad 18% (IC 95%= 9,4-30), la especificidad fue alta con 90,4% (IC 95%=83,5-95,1). La ORD para candidemia fue de 1,51 (IC 95%=0,032-70,964; p=0,001). (Figura 3). La prueba de chi cuadrado demostró que solo estos datos fueron homogéneos, sin embargo la poca cantidad de artículos limita el poder de esta apreciación.

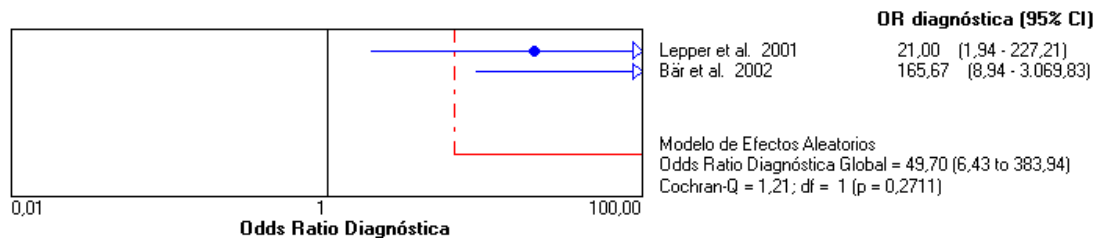
Figura 3. Odds Ratio diagnóstica para pruebas de detección de antígenos y diagnóstico de candidemia en pacientes en UCI.



6.2.3. Antígenos mas anticuerpos.

Se encontraron dos estudios que tenían datos suficientes para la realización de análisis global uniendo las pruebas serológicas en conjunto; antígenos y anticuerpos; sensibilidad global de 96% (IC 95%=79,6-99,9; $p=0,124$). Con una ORD de 49,697 (IC 95%=6,43-383,94; $p=0,27$). (Figura 4).

Figura 4. Odds Ratio diagnóstica para pruebas de detección de anticuerpos y antígenos en diagnóstico de candidemia en pacientes en UCI.



7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática encontramos que las pruebas basadas en biología molecular tienen el mejor rendimiento diagnóstico comparadas con las pruebas basadas en serología, pero no hay suficiente cuerpo científico que soporte ampliamente estos hallazgos en los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo.

Las pruebas de biología molecular para el diagnóstico de candidemia en pacientes internados en UCI tienen un futuro promisorio por cuanto tienen alto rendimiento diagnóstico como lo evidencia el estudio de Mc Mullan et al, sin embargo dicho rendimiento es óptimo cuando los predictores clínicos aplican a los pacientes en alto riesgo o diagnóstico probado, pero pierde su rendimiento diagnóstico cuando se realiza en aquellos pacientes clasificados como probables lo que se evidencia por la disminución de la sensibilidad del 87% a 72% cuando se evalúan los sujetos de estudio y no las muestras tomadas. Una desventaja que muestra la PCR RT es que solo se han construido los *primers* de ciertas especies de candida y se demostró que se presentan en los pacientes con candidiasis probada clínicamente algunas especies que no hibridaron y por tanto se descartan, pudiendo ser causantes del deterioro clínico.

Las pruebas diagnósticas basadas en medición de anticuerpos mostraron un pobre desempeño en el análisis global ya que tuvieron una baja sensibilidad aunque una alta especificidad que nos sugiere que estas pruebas podrían tener su mayor utilidad para mejorar la probabilidad diagnóstica de la enfermedad. La ORD para candidemia fue de 6 y fue estadísticamente significativa. Al revisar teóricamente esta prueba encontramos la dependencia de dichas pruebas del

estado inmunológico del paciente, que en el paciente crítico tienen un gran menoscabo.

Las pruebas de antigenemia igualmente se comportaron con baja sensibilidad sin embargo las mejorías en cuanto a significancia estadística fueron evidentes, la especificidad y los LR tanto positivos como negativos presentaron significancia estadística, sin embargo consideramos que la presencia de cambios en algunos estudios con respecto a la prueba utilizada así como los puntos de corte para positividad y las diferencias en predicciones clínicas utilizadas pudieron afectar estos datos. Creemos que aun con el análisis de efecto umbral hecho los pocos sujetos recolectados en el análisis global dicho efecto de los puntos de corte afectó el rendimiento diagnóstico, ya que esta prueba ha mostrado mejor resolución en otros estudios y en otros escenarios no UCI.

El análisis de las pruebas en conjunto que como se explicó anteriormente solo se pudo realizar en 2 estudios nos mostro que la complementariedad de dichas pruebas si mejoraron la sensibilidad, especificidad, LR+ y LR-, así como en la ORD, demostrando que la utilización de dichas pruebas en paralelo nos daría más certeza para inicios de tratamientos en los pacientes en riesgo, minimizando uso de recursos innecesarios y evitando de esta manera riesgos adicionales en pacientes ya muy comprometidos como son los críticamente enfermos. Sin embargo se presentó pobre significancia estadística que puede mejorarse agregado al análisis estudios que aborden el diagnostico serológico con más pacientes, mejor aleatorización y nuevas pruebas desarrolladas. Creemos que estas pruebas pueden ser una alternativa diagnóstica eficiente y eficaz al diagnóstico molecular.

La posibilidad de llegar a un diagnóstico temprano en pacientes con factores de riesgo para candidemia ofrecería un inicio de tratamiento temprano ya que un reporte reciente, Gourang et al. mostró que solo aquellos pacientes que recibieron su tratamiento en las primeras 15 horas del diagnóstico mejoraron la supervivencia, sin embargo ninguno de los estudios analizados reportó mejor rendimiento en cuanto al diagnóstico temprano por laboratorio que sería primordial para que el paciente en riesgo reciba tratamiento temprano. Solo el estudio de McMullan et al. basado en PCR RT reportó el tiempo de diagnóstico comparado con candidemia probada entre -1 y + 5 días.

Los costos en los que se incurre en el tratamiento de candidemia de manera empírica son elevados y llegan hasta el orden de más de 26 millones de dólares americanos al año por cuenta solo de aplicar tratamiento antifúngico, estancia en UCI y mortalidad, por esto consideramos que se hace necesario elaborar estudios con pruebas diagnósticas que tengan adecuado rendimiento diagnóstico en donde se pueda llegar a diagnóstico temprano incluso en la etapa preclínica que evitaría en aquellos con factores de riesgo tratamientos inadecuados y/o retraso en los tratamientos que si sean necesarios.

La presencia de predictores clínicos para pacientes en riesgo y que definen hoy en día -en ausencia de cultivos o demostración serológica de candidemia-, la indicación de tratamiento empírico, no han mostrado que mejoren los resultados en cuanto a desenlaces primarios, esto lo reporta Schuster et al, en su artículo de 2008 en donde encuentran que el inicio empírico de fluconazol comparado con placebo no mostró beneficio en cuanto a dichos desenlaces (resolución de fiebre, ausencia de infección fúngica, ausencia de reacciones tóxicas, no cambio a otros antifúngicos sistémicos)(RR 0.95 [95% IC, 0.69 a 1.32; $P = 0.78$). Esto apoya

nuestra conclusión sobre la necesidad de pruebas diagnósticas tempranas sensibles que nos permitan iniciar dichos tratamientos en quienes realmente se necesiten.

Se necesitan más estudios sobre pruebas diagnósticas para candidemia en pacientes críticos, en las diferentes metodologías de diagnóstico ya sean moleculares y serológicas, pero esos nuevos estudios deben enfocarse hacia mejoras en metodología, sujetos de estudio, pruebas de diagnóstico temprano y costo efectividad de tratamiento empírico versus el guiado por laboratorio.

8. FINANCIACIÓN.

Los autores mencionan que esta investigación se realizó con fondos provenientes de la Dirección de investigaciones Sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia por valor de 5.000 dólares americanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006 Sep;20(3):485-506.
2. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006 Mar;34(3):857-63.
3. Castro LA, González LA. Micosis en el Hospital Universitario del Valle, 1980-1992. *Colomb Med* 1997;26:150-153
4. De Salcedo S, Patricia Salcedo Vélez, Villegas S, Sáenz V. Estudio de un aparente brote de infección nosocomial por *Candida* spp. en la Clínica Universitaria Teletón. *Cuadernos de medicina en investigación y salud, Chía-Colombia* 2007;1:51-59
5. Obando N, Contreras G, Leal A, Torres A. Tasas de infección hospitalaria asociadas a dispositivos médicos en una unidad de cuidado intensivo en Bogotá, Colombia. *Infectio* 2006;10:103
6. Alvarez CA, Cortés J, Támara R, Torres N, Aguiar L. Candidiosis invasiva en el Hospital Universitario de San Ignacio: estudio descriptivo. *Infectio* 2006;10:103
7. Gonzalez F. Diagnóstico por laboratorio de las infecciones por Hongos. www.facultadsalud.unicauca.edu.co/fcs/2005/marzo/Infeccion%20hongos.pdf. Grupo de Investigaciones BIOINESMI, Universidad del Cauca-Colombia 2005;1:1-16
8. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA, Garcia F, Marrugat J, Soria G, et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004 Feb;48(2):181-92.

9. Yera H, Poulain D, Lefebvre A, Camus D, Sendid B. Polymicrobial candidaemia revealed by peripheral blood smear and chromogenic medium. *J Clin Pathol*2004 Feb;57(2):196-8.
10. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis*2007 Oct;7(10):645-57 .
11. Lorente L, Jimenez A, Santana M, Iribarren JL, Jimenez JJ, Martin MM, et al. Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. *Crit Care Med*2007 Oct;35(10):2424-7.
12. Chryssanthou E, Fernandez V, Petrini B. Performance of commercial latex agglutination tests for the differentiation of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* in routine diagnostics. *APMIS*2007 Nov;115(11):1281-4.
13. Yang Q, Su QP, Wang GY, Wen DZ, Zhang YH, Bao HZ, et al. Production of hybrid phage displaying secreted aspartyl proteinase epitope of *Candida albicans* and its application for the diagnosis of disseminated candidiasis. *Mycoses*2007 May;50(3):165-71.
14. Rivas P, Quevedo R. Utilidad Clínica de las Pruebas de Susceptibilidad Antimicótica. *Rev Colomb Cancerol*. 2003;7:34-42
15. ter Riet G, Kessels AG, Bachmann LM. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. Two issues were simplified. *BMJ* 2001;323(7322):1188.
16. Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. *BMJ*2004 May 1;328(7447):1040.

17. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol*2006;6:9.
18. Smidt N, Rutjes AW, van der Windt DA, Ostelo RW, Bossuyt PM, Reitsma JB, et al. Reproducibility of the STARD checklist: an instrument to assess the quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol*2006;6:12.
19. Honest H, Khan KS. Reporting of measures of accuracy in systematic reviews of diagnostic literature. *BMC Health Serv Res*2002;2(1):4.
20. Gatsonis C, Paliwal P. Meta-analysis of diagnostic and screening test accuracy evaluations: methodologic primer. *AJR Am J Roentgenol*2006 Aug;187(2):271-81.
21. Rutjes AW, Reitsma JB, Di Nisio M, Smidt N, van Rijn JC, Bossuyt PM. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *CMAJ*2006 Feb 14;174(4):469-76.
22. Deville WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol*2002 Jul 3;2:9.
23. Uniform requirements for manuscripts to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. International Committee of Medical Journal Editors. Octubre 2007. <http://www.icmje.org/>
24. Bar W, Hecker H. Diagnosis of systemic Candida infections in patients of the intensive care unit. Significance of serum antigens and antibodies. *Mycoses*2002 Feb;45(1-2):22-8.

25. Lepper PM, Wiedeck H, Geldner G, Essig A, Trautmann M. Value of Candida antigen and antibody assays for the diagnosis of invasive candidosis in surgical intensive care patients. *Intensive Care Med*2001 May;27(5):916-20.
26. Ibanez-Nolla J, Torres-Rodriguez JM, Nolla M, Leon MA, Mendez R, Soria G, et al. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. *Mycoses*2001;44(1-2):47-53.
27. Colom MF, Jover A, Ferrer C. [Molecular biology in the diagnosis of deep-seated candidiasis in the critically ill non-neutropenic patient]. *Rev Iberoam Micol*2006 Mar;23(1):26-8.
28. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis*2008 Mar 15;46(6):890-6.
29. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist H, Edlund C. Invasive candidiasis in long-term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis*2008;40(2):145-53.
30. Weis C, Kappe R, Sonntag HG. Western blot analysis of the immune response to Candida albicans antigens in 391 long-term intensive care patients. *Mycoses*1997 Oct;40(5-6):153-7.
31. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*2009 Aug 18;151(4):W65-94.
32. Hassan I, Powell G, Sidhu M, Hart WM, Denning DW. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *J Infect*2009 Nov;59(5):360-5.

33. Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N. The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. *Am J Ther* 2009 Nov-Dec;16(6):508-11.
34. Schuster MG, Edwards JE, Jr., Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008 Jul 15;149(2):83-90.