

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume **49**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2002**

Artículo:

Detección de antígeno manan de *Candida* en suero mediante anticuerpos monoclonales para el diagnóstico de candidiasis aguda diseminada

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Detección de antígeno manan de *Candida* en suero mediante anticuerpos monoclonales

para el diagnóstico de candidiasis aguda diseminada

Palabras clave: Antígeno manan,
Candida, diagnóstico.

Key words: Mannan antigen,
Candida, diagnosis.

Recibido: 13/09/2002
Aceptado: 30/09/2002

Oscar Vázquez-Tsuji,*^{***} Pedro Gutiérrez Castrellón,*^{***}
Teresita Campos Rivera,* Ignacio Martínez-Barbabosa, +
Raúl Romero Cabello, ++ Gerardo Echeverría Tapia,*
Gerardo García Camacho⁺⁺⁺

* Departamento Clínico de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría (INP).

** Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

*** Departamento de Metodología de la Investigación. INP.

+ Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Xochimilco.

++ Hospital General de México.

+++ Laboratorio de Parasitología y Micología. INP.

221

Correspondencia.

Dr. Oscar Vázquez Tsuji.

Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Parasitología y Micología.
Av. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530 México, D.F.
E-mail: imarti@cueyatl.uam.mx

Resumen

La candidiasis aguda diseminada es una entidad frecuentemente observada en el huésped inmunocomprometido o con factores de riesgo. **Objetivo:** Evaluar la sensibilidad, especificidad y predictibilidad de la prueba de detección de antígeno manan en suero mediante anticuerpos monoclonales, utilizando como estándar de oro el hemocultivo. **Material y método:** Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo y transversal de pacientes pediátricos, durante el periodo comprendido del 1 de enero de 1996 al 30 de diciembre de 1999. Fueron incluidos 116 pacientes con diagnóstico probable de candidiasis aguda diseminada, distribuidos en dos grupos. *Grupo A* casos con candidiasis aguda diseminada confirmada mediante hemocultivo, a quienes además se les realizó detección de antígeno

Summary

Accute disseminated candidiasis is frequently observed in patients with immune compromise or important risk factors. **Objectives.** Using as a gold standard blood culture, the objective is to test the specificity, sensibility and prediction rates for the mannan antigen blood test. **Methods:** A retrospective, comparative, transversal study was made in a paediatric group of patients with accute disseminated candidiasis clinical diagnosis. From January 1rst 1996 to December 30th 1999. A total of 116 patients with suspected *Candida* infection were divided in two groups. Group A with confirmed diagnosis by blood culture and also the mannan antigen blood test, and Group B that included patients with clinical suspicion of acute disseminated candidiasis.

manan mediante anticuerpos monoclonales. *Grupo B* pacientes compatibles con diagnóstico clínico de candidiasis aguda diseminada, pero que fue descartada por laboratorio mediante hemocultivos negativos y detección de antígeno negativa. **Resultados:** La sensibilidad de la detección de antígeno de *Candida* fue de 72.7%; especificidad de 81.9%; valor predictivo positivo de 48.5% y valor predictivo negativo de 92.7%. Con exactitud de 80.1%. **Conclusiones:** El hemocultivo sigue siendo el método de diagnóstico más confiable para la detección de *Candida* y que la detección de antígeno para *Candida* es un método de diagnóstico, rápido, seguro, no invasivo y confiable debido a su alta especificidad.

Introducción

La candidiasis aguda diseminada es una entidad frecuentemente observada en el huésped inmunocomprometido o bien en pacientes con factores predisponentes como desnutrición, corticoterapia, quimioterapia, sondas y catéteres a permanencia, alimentación parenteral, antimicrobianos de amplio espectro.¹

Candida albicans es la especie más comúnmente involucrada en la producción de enfermedad en el humano, aunque cada vez se encuentra con mayor frecuencia otras especies con potencial patógeno como son *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. paratropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. stellatoidea*.^{1,2}

Se utiliza el término de candidiasis aguda diseminada (sepsis por *Candida*) para designar a la enfermedad producida por organismos del género *Candida* con infección de tejidos profundos del organismo, siendo los sitios más frecuentes de infección pulmones, riñones, hígado, bazo y cerebro; las manifestaciones clínicas dependen de los sitios afectados y de la amplitud de la infección.³⁻⁵ Las manifestaciones más frecuentes incluyen fiebre persistente, hipotermia e inestabilidad hemodinámica.^{6,7}

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad no son específicas; muchas de estas infecciones por lo común se presentan en pacientes críticamente enfermos, en quienes se hace imperante el rápido reconocimiento del agente patógeno para el ade-

nated candidiasis that was rule out with both; negative blood culture and negative mannan antigen blood test.

Results: The results showed a sensitivity of 72.7 % rate, specificity rate of 81.9%, positive prediction rate of 48.5% and a negative prediction rate of 92.7%. With a general accuracy of 80.1% rate for acute disseminated candidiasis diagnosis confirmation.

Conclusions: The blood culture is still the most reliable diagnosis study for *Candida* infection. Also concluded that the mannan antigen detection blood test by means of monoclonal antibodies for acute disseminated candidiasis is a fast, non invasive, safe, and very reliable test due to its high specificity.

cuado tratamiento. De aquí se desprende la importancia de un método diagnóstico que sea sensible y rápido de realizar, situación que hasta el momento no ha sido posible.

Recientemente se han demostrado diversos determinantes antigénicos en la pared celular de *Candida sp.* Bernanrdis y Girmenia describen la detección de un determinante antigénico producido por la mayoría de las especies de *Candida* denominado manan detectado mediante el método de ELISA a través del uso de anticuerpos monoclonales con una sensibilidad de 67% y especificidad de 93%.⁸

El hemocultivo, aunque es el estándar de oro, requiere de varios días para el establecimiento del diagnóstico específico. Dado que existe retraso, poco aislamiento y baja sensibilidad para el diagnóstico, se requiere de métodos más rápidos, sensibles y específicos que permitan establecer una adecuada ganancia posprueba para el diagnóstico temprano y confiable de este tipo de infecciones.

Los objetivos de este estudio fueron: 1) evaluar la sensibilidad, especificidad y predictividad de la prueba de detección de antígeno manan en suero mediante anticuerpos monoclonales, utilizando como estándar de oro el hemocultivo, para la realización del diagnóstico de candidiasis aguda diseminada y 2) analizar la asociación entre el número de factores de riesgo positivos y el número de hemocultivos y antígenos positivos.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo y transversal de los pacientes que estuvieron internados en los diferentes servicios de hospitalización del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido del 1 de enero de 1996 al 30 de diciembre de 1999.

Se incluyeron los expedientes que, después de haber sido revisados, tuvieron información sobre las siguientes variables; edad, sexo, fecha de internamiento, motivo de internamiento, diagnósticos establecidos durante el internamiento, manifestaciones clínicas relacionadas con la candidiasis aguda diseminada, biometría hemática, examen general de orina, urocultivo, química sanguínea, hemocultivos, detección de antígeno en suero para especies de *Candida*, tratamiento establecido, evolución y respuesta al tratamiento. Dentro de los parámetros estudiados se recolectaron las variables para factores de riesgo que comprendieron: presencia de catéteres, sondas, antibioticoterapia múltiple y quimioterapia.

Se revisaron los expedientes de 180 pacientes que durante su internamiento en algún momento tuvieron diagnóstico probable de candidiasis aguda diseminada. Se descartaron del estudio 64 expedientes que no reunían los criterios de inclusión.

Se incluyeron en el estudio 116 expedientes. Los casos fueron distribuidos en dos grupos. *Grupo A*: casos con candidiasis aguda diseminada, confirmados mediante hemocultivo y a los que además se les realizó detección de antígeno manan mediante anticuerpos monoclonales. *Grupo B*: pacientes compatibles con diagnóstico clínico de candidiasis aguda diseminada, pero que fue descartado con base en los estudios de laboratorio (hemocultivos negativos), y en los que además se realizó la detección de antígeno manan para especies de *Candida*.

Para poder valorar la asociación (factores de riesgo *versus* hemocultivo o antígeno posi-

tivo) dentro de una escala, se estableció una puntuación; para ello los casos fueron agrupados de acuerdo al número de factores de riesgo en tres grupos: 0 factores de riesgo, 1 a 3 factores de riesgo y 3 a 6 factores de riesgo. El cálculo del tamaño de la muestra se realizó tomando en cuenta los estudios de Deacon y McSharry.⁸ En el estudio fueron incluidos 22 sujetos positivos y 94 negativos. Toda la información fue captada a través del paquete Excel para Windows, con análisis estadístico a través del paquete SPSS ver. 8.0. Se efectuó la descripción de las variables de interés mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio y desviación estándar para variables continuas o medianas y porcentajes para variables con distribución no gaussiana o categóricas. Se realizó cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos con establecimiento de valores puntuales e intervalos de confianza de 95%.

223

Resultados

El estudio incluyó un total de 116 niños con diagnóstico clínico de candidiasis aguda diseminada, con edad promedio de 56.4 ± 61.76 meses (rango: mínimo, un día; máximo, 17 años). Setenta y un pacientes correspondieron al sexo masculino (61.2%) y 45 al femenino (38.8%). Las patologías neoplásicas fueron los diagnósticos de base observados con mayor frecuencia.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los 94 pacientes (81.0%) en quienes, mediante exámenes de laboratorio, fue descartado el diagnóstico de candidiasis aguda diseminada fueron principalmente fiebre, seguida de polipnea, trombocitopenia y dolor abdominal; mientras que en los 22 pacientes (19.0%) en los que fue confirmado el diagnóstico mediante exámenes de laboratorio fueron: fiebre, polipnea, trombocitopenia e hipotermia. El análisis de las manifestaciones clínicas encontradas

Cuadro I. Manifestaciones clínicas en casos con diagnóstico probable de candidiasis aguda diseminada en los que el diagnóstico de certeza aún no se había establecido. (n = 116).

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	
	n	%
Fiebre	102	87.9
Polipnea	50	43.1
Trombocitopenia	48	41.4
Dolor abdominal	30	25.9
Hepatomegalia	27	25.3
Hipotermia	23	19.8
Hipotensión	22	19.0
Apnea	18	15.5
Rash	12	10.3
Esplenomegalia	11	9.5
Hipoglucemia	3	2.6

Cuadro II. Manifestaciones clínicas en pacientes con candidiasis aguda diseminada confirmada mediante hemocultivo. (n = 22).

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	
	n	%
Fiebre	18	81.8
Polipnea	13	59.0
Trombocitopenia	13	59.0
Dolor abdominal	2	9.0
Hepatomegalia	6	27.2
Hipotermia	7	31.8
Hipotensión	6	27.2
Apnea	3	13.6
Rash	1	4.5
Esplenomegalia	2	9.0
Hipoglucemia	1	4.5

entre el grupo A (casos, n = 22) y el grupo B (testigos, n = 94) no mostraron significancia estadística para el establecimiento del diagnóstico de certeza (*cuadros I y II*).

Desde el punto de vista de los análisis de laboratorio, se observó hemoglobina promedio de 11.03 ± 2.28 (rango: 3 a 17.2 g/dL), cuenta leucocitaria de $12,663 \pm 20,179$ (rango: 200 a 183,000). Porcentajes de neutrófilos de $57.6 \pm 24.6\%$ (rango: 3 a 97%), de linfocitos $30.2 \pm 23.08\%$ (rango: 0 a 96%), de bandas de $2.4 \pm 4.59\%$ (rango: 0 a 24%), de eosinófilos de $1.03 \pm 2.16\%$ (rango: 0 a 13%) y de plaquetas de $20,2051 \pm 166,984$ (rango: 1,000 a 698,000).

Se evaluó la sensibilidad del antígeno de *Candida* contrastándolo con los resultados obtenidos mediante el hemocultivo (estándar de oro). Se encontró sensibilidad de 72.7%, especificidad de 81.9%, valor predictivo positivo de 48.5% y valor predictivo negativo de 92.7%, con exactitud de 80.1%.

Se efectuó análisis de asociación entre el número de factores de riesgo y la presencia de hemocultivos y antígenos positivos. Se observó, en

Cuadro III. Tipos de factores de riesgo en los 22 pacientes con hemocultivo positivo.

Tipo de factor	Frecuencia
Sonda Foley	8
Sonda pleural	2
Cápsula endotraqueal	18
Catéter venoso central	20
Catéter arterial	6
Sonda transpilórica	4
Nutrición parenteral	13
Antibióticos de amplio espectro	22

general, que a mayor número de factores, mayor positividad de hemocultivos y antígenos positivos.

En la valoración de la asociación factores de riesgo *versus* hemocultivos positivos se encontró que el número de factores de riesgo es directamente proporcional al porcentaje de hemocultivos positivos, encontrándose los porcentajes de positividad más alta en los pacientes con cuatro a seis factores de riesgo, con una positividad sumatoria de 77.5%. De igual manera, en la valo-

ración de factores de riesgo de los pacientes, contrastados contra los antígenos positivos, también se encontró una relación directamente proporcional entre los antígenos positivos y el número de factores de riesgo; observándose la positividad más alta en los pacientes con cuatro a seis factores de riesgo; con una positividad sumatoria de 75.1% (*cuadros III a VI*).

El contraste de los porcentajes de factores de riesgo en la muestra total frente al grupo de casos mostró una positividad acumulada más alta para los pacientes del grupo de casos en los rangos de 1 a 3 y 4 a 6 factores de riesgo (*cuadro VI*).

De los 116 pacientes en los que el diagnóstico se realizó inicialmente por clínica, 95 (81.9%) recibieron tratamiento antimicótico. Del total de los pacientes ($n = 116$) sólo se

confirmó la sepsis micótica mediante hemocultivo en 22 casos (18.96%), de los cuales 20 recibieron tratamiento antimicótico (90.9%). La relación encontrada entre los casos con diagnóstico confirmado mediante hemocultivo y los no confirmados fue de 1:4.2; mientras que la relación encontrada para los casos diagnosticados mediante antígeno fue de 1:5.9.

De éstos, 42 pacientes (36.2%) recibieron solamente amfotericina B y 53 (45.7%) recibieron fluconazol en forma única o simultánea con amfotericina. Del total de los casos de candidiasis aguda diseminada, confirmada mediante hemocultivo fallecieron siete (31.8%). En todos los casos confirmados mediante hemocultivo hubo rezago de nueve a 57 días en la administración de tratamiento antimicótico. Uno

Cuadro IV. Correlación entre el número de factores de riesgo y el porcentaje de hemocultivos positivos ($n = 22$).

Número de factores	Número de casos	Hemocultivos positivos	Positividad acumulada 1 a 3 factores	Positividad acumulada 4 a 6 factores
0	0	0.0 %	—	
1	2	9.0 %	—	
2	1	4.5 %	—	
3	2	9.0 %	22.5 %	
4	5	22.7 %		—
5	8	36.0 %		—
6	4	18.8 %		77.5 %

225

Cuadro V. Correlación entre el número de factores de riesgo y el porcentaje de antígenos positivos. ($n = 16$).

Número de factores	Número de casos	Hemocultivos positivos	Positividad acumulada 1 a 3 factores	Positividad acumulada 4 a 6 factores
0	0	0.0 %	—	
1	1	6.2 %	—	
2	1	6.2 %	—	
3	2	12.5 %	24.9 %	
4	3	18.7 %		—
5	7	43.7 %		—
6	2	12.7 %		75.1%

de los casos confirmados no recibió tratamiento antimicótico y el reporte de hemocultivo positivo se recibió después de la defunción. Otro de los sujetos no recibió tratamiento a

pesar de contarse con un antígeno positivo. En este último caso el hemocultivo positivo también se reportó después de la defunción (*cuadros VII y VIII*).

Cuadro VI. Comparación entre el número de factores de riesgo entre la muestra total (n = 116) y el grupo de casos (n = 22).

Número de factores	Positividad acumulada, 1 a 3 factores		Positividad acumulada, 4 a 6 factores	
	Casos	Muestra total	Casos	Muestra total
0	—	—	—	—
1	—	—	—	—
2	—	—	—	—
3	24.9 %	55.08 %	—	—
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—
6	—	—	75.1%	42.2 %

Cuadro VII. Detección de antígeno, tratamiento establecido y evolución de los casos en los que se confirmó sepsis por *Candida*.

Paciente	Detección de antígeno	Hemocultivo	Tratamiento	Evolución
1	—	+	AnB. 14 d	Alta
2	+	+	AnB. 14 d	Alta
3	+	+	AnB. 30 d	Alta
4	+	+	AnB. 21 d	Alta
5	+	+	AnB. 14 d	Alta
6	+	+	Flucz. 16 d	Alta
7	+	+	AnB. 32 d	Alta
8	—	+	Flucz. 14 d	Alta
9	—	+	AnB. 14d	Alta
10	+	+	AnB. 39d	Alta
11	—	+	No recibió	Defunción
12	+	+	Flucz. 4d, AnB 7d	Defunción
13	+	+	AnB 9d, Flucz 9d	Defunción
14	+	+	Flucz 2d, AnB 5d	Defunción
15	+	+	AnB 18d	Defunción
16	+	+	Flucz 3d, AnB 3d	Defunción
17	+	+	AnB 3d	Alta
18	+	+	AnB 30d	Alta
19	—	+	Flucz 22d, AnB 13d	Alta
20	+	+	No recibió	Defunción
21	—	+	AnB 16d	Alta
22	+	+	AnB 16d	Alta

Abreviaturas: AnB = amfotericina B, Flucz = fluconazol

Cuadro VIII. Defunciones y tiempo de retardo en el inicio de tratamiento antimicótico.

Paciente	Tiempo de retardo en la instalación de tratamiento antimicótico	Tiempo desde el ingreso del paciente hasta que fallece
1	9 días	30 días
2	19 días	24 días
3	No recibió tratamiento	58 días
4	13 días	22 días
5	49 días	57 días
6	12 días	28 días
7	No recibió tratamiento	66 días
Media: 22 días		Media: 39.5 días

Discusión

La detección de antígeno para *Candida* en suero es un método confiable y seguro para el diagnóstico, ya que mostró sensibilidad y especificidad muy altas de 72.7% y 81.9%, respectivamente. Se ha reportado que la sensibilidad de la prueba aumenta y llega a ser de 90% en muestras seriadas, mayor al reportado por otras técnicas de laboratorio. Su valor predictivo negativo es muy alto, 92.7%; con lo que con una o varias pruebas negativas existe 92.7% de posibilidades de que el paciente no curse con candidiasis aguda diseminada. Aunque el valor predictivo positivo es bajo, el aumento en uso de muestras seriadas tiende a aumentar los valores predictivos positivos, como sucede en las diferentes pruebas de detección de antígeno empleadas en el diagnóstico microbiológico.

Entre los pacientes con factores de riesgo, la mayor parte de ellos recibieron antibióticos de amplio espectro, predominando las cefalosporinas de tercera generación. Setenta y dos de los enfermos en estado crítico ameritaron vigilancia mediante catéter venoso central, 61 también requirieron colocación de cánula orotraqueal y 40 de alimentación parenteral.

Se observó que en los pacientes con más factores de riesgo fue mayor el porcentaje de hemocultivos positivos y también mayor el porcentaje de detección de antígeno de *Candida* positivos, lo cual indica una relación directamente proporcional entre los factores de riesgo y la presencia de candidemia.

Existen cuatro modalidades para la administración de antimicóticos: *tratamiento dirigido*, cuando se ha aislado al agente causal; *tratamiento profiláctico*, cuando las condiciones inmunológicas extremas del huésped anticipan el desenlace de una micosis a corto plazo; *tratamiento anticipado*, cuando un paciente inmunosuprimido se encuentra colonizado en más de dos sitios y es muy probable que la condición de colonización se torne en infección generalizada; *tratamiento empírico*, cuando no se conoce el agente causal, pero existe sólida sospecha de infección micótica.

Dentro de esta última modalidad de tratamiento en pacientes con padecimientos graves, los medicamentos más empleados son la amfotericina B y el fluconazol. En el presente estudio 42 pacientes recibieron amfotericina B y 53 fluconazol, como medicamento único o en combinación con amfotericina B, entre los cuales se confirmó el diagnóstico en 22 casos.

Conclusiones

1. El hemocultivo sigue siendo el método de diagnóstico más confiable para la detección de *Candida* en sangre, aunque el reporte de resultados de este estudio puede demorar el tratamiento.
2. La detección de antígeno para *Candida* mediante anticuerpos monoclonales es un método rápido, seguro, no invasivo y confiable debido a la alta especificidad que tiene.
3. La alta predictividad negativa de la prueba le permite su uso como prueba rápida inicial para ayuda en la toma de decisión de inicio de antimicótico y para evitar retraso en la instalación de tratamiento.
4. En un paciente con datos de candidiasis aguda diseminada, el número de factores de riesgo es directamente proporcional a la posibilidad de aislamiento de *Candida* en hemocultivos.
5. De acuerdo con los resultados obtenidos, en un paciente con sintomatología compatible con candidiasis aguda diseminada que presente cuatro

a seis factores de riesgo, se puede utilizar este último criterio como parámetro para inicio de terapia empírica.

Referencias

1. Candidiasis. In: Pickering LK (ed). *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 181-183. Argentina: Médica Panamericana, 2001; 181-183.
2. Hiranandani M, Sunit C, Singhai M, Kaur I, Chakrabarti A. Disseminated nosocomial candidiasis in a pediatric intensive care. *Ind Ped* 1995; 32: 1160-1166.
3. Petri J, Koning HP, Moecker HJ, Gramm H, Barcow P et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: A prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Int Care Med* 1997; 23: 317-325.
4. Anil NA, Agrawal P, Chakraborti A, Kumar P. Fluconazole in the management of neonatal systemic candidiasis. *Ind Pediatr* 1996; 33: 823-826.
5. Kan VL. Polymerase chain reaction for the diagnosis of candidemia. *J Infect Dis* 1993; 3: 779-783.
6. Montsaguido C, Marcilla A, Liombant BA, Sotandrel A. Specific immunohistochemical identification of *Candida albicans*. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 345-347.
7. Mc Sharry, Lewis C, Richardson MD. Measurement of serum arabinitol by gas-liquid chromatography, limitations for detection of systemic *Candida* infections. *J Clin Pathol* 1993; 46: 475-476.
8. Deacon A. Estimation of serum arabinitol for diagnosing. *J Clin Pathol* 1986; 39: 842-850.