



BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA CANDIDIASIS INVASIVA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Carmen Castro Méndez
U.C. de Enfermedades Infecciosas y Microbiología
Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

29-Mayo-2013



INTRODUCCIÓN

- **Incremento de las infecciones fúngicas Invasivas (Candidiasis 207%).**
- **Candidemia es la candidiasis más frecuente (UCI).**



INTRODUCCIÓN

Definiciones

CANDIDIASIS INVASIVA PROBADA

Candidemia:

Hemocultivo positivo para *Candida* spp. En pacientes con signos o síntomas clínicos.

Candidiasis invasiva (tejidos):

Microscopía de material estéril: Histocitopatología, citología o examen directo de una muestra estéril que muestre la presencia de levaduras (con pseudohifas o hifas verdaderas).

Cultivo microbiológico positivo obtenido mediante procedimiento estéril de un lugar normalmente estéril y con síntomas clínicos o radiología compatible.



INTRODUCCIÓN

Candidemia

- **9% de todas las sepsis adquiridas Hospital.**
4^a causa de sepsis nosocomial en EEUU.
6^o-10^a causa de sepsis nosocomial en Europa.
- **Incidencia Candidemia en España:**
0.9/1000 admisiones (Estudio CANDIPOP).
- **1/3 (36,6%) de las Candidemias del Hospital en UCI (Estudio CANDIPOP).**



INTRODUCCIÓN

Candidemia en UCI

- **Factores predisponentes :**
 - *Colonización previa.
 - *Tratamiento antimicrobiano.
 - *Estancia prolongada.
 - *Catéteres.
 - *Nutrición parenteral.
 - *Cirugía abdominal.
- **Alta morbi-mortalidad en el paciente crítico.**
- **Necesidad diagnóstico precoz e instauración tratamiento.**
- **Difícil diagnóstico Clínico y Microbiológico**

INTRODUCCIÓN

Diagnóstico en UCI

- **Muy importante:**
- * **Evitar tratamientos innecesarios.**
- * **Instaurar un tratamiento precoz y específico (antes 12 h, < mortalidad).**



Evolución del consumo de antifúngicos en pacientes críticos. Estudio multicéntrico observacional, 2006-2010

ENVIN- HELICS (2006 -2010):
175 (ICUs) (103 hospitals)
107.160 pt. Antimicrobial therapy: 59.942 pt.
6.745 ptes (AFT) 5.3% (2006), 6.3 %(2010)
Empirical AFT: 61 %, directed: 34 %
ICU admission/ start AFT (days): 13 (8-21)
ATF duration (days): 8 (4-13)

ATF type	2006	2010
FCNZ	62.5	48.7
Candinas	15.2	31.8
AFBL	5.1	5.5

(%)

Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*

To determine → n° patients, w /o documented IC, received S.A.T.

1-day cross-sectional cohort study; 169 ICUs France / Belgium

n = 2,047 recruited

n = **154 (7.5%) with SAT (only 54 with IC)**

Independent predictors SAT:

Center-related factors: Hospital < 800 beds (OR: 2.9); organ transplant activity (OR:2.6); use fluoroquinolones (OR:2.3); use SAT unresolved sepsis (OR:1.9 / 2.2/ 2.0)

Patient related factors: Candida colonization (OR: 12.4); severe sepsis and septic shock (OR:4.7); emergency surgery (OR: 2.4); hematologic malignancies (OR:7.1)

Trend greater impact SAT on survival when CS = 4 or 5

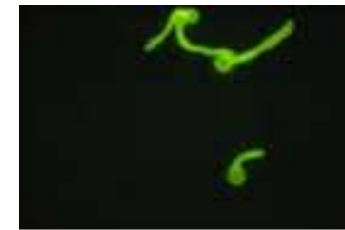
SAT: Systemic Antifungal Treatment

Azoulay E y cols. CCM 2012;40:813-822

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS CLÁSICOS

Directos:

- **Observación microscópica:**
Rápida, barata, baja Sensibilidad.



CALCOFLUOR

- **Cultivo. "Gold standard":**
Lento, fiable, barato, baja Sensibilidad.



ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures

CANDIDEMIA

Specimen	Test	Recommendation	Level of evidence
Blood	Blood culture	Essential investigation*	NA
Serum	Mannan/anti-mannan	Recommended	II
	B-D-Glucan	Recommended	II
	Other antibodies	No recommendation	No data
	Septifast PCR Kit	No recommendation	No data
	In-house PCR	No recommendation	No data

NA: not applicable

* Essential investigation means it must be done if possible

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures

CANDIDEMIA

Specimen	Test	Considerations	Remarks/Recommendations
Blood	Blood culture	<ul style="list-style-type: none"> • Number of blood cultures: 3 (2 to 4) • Total volume: Children <2kg, 2 to 4 mL, between 2 and 12 kg, 6 mL, between 12 and 36, 20 mL. At least 60 mL for adults • Timing: Obtain blood cultures, one right after the other, from different sites following the clinical events that precipitated the blood culture • Site: Venipuncture remains the technique of choice. Blood obtained through an indwelling line is twice as likely to yield a contaminant than blood obtained through a properly prepared skin site • Frequency: Daily when candidaemia is suspected • Technique: Validated systems • Incubation time: At least five days • Performance: 50-75% S 	<ul style="list-style-type: none"> • Essential investigation. • Separate 20-ml blood samples obtained within a 30- min period, each divided equally between an aerobic and anaerobic blood culture vial in 10-ml aliquots, were considered to represent a single culture. <div style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> • Lower sensitivity in neutropenic patients and under antifungal treatment. • Sensitivity varies depending on the species and system (e.g. lower for BACTEC and <i>C. glabrata</i>) • ID is mandatory. </div> <ul style="list-style-type: none"> • Caution: Yeast in BC is not always <i>Candida</i>. • Lysis-centrifugation showed efficacy when older systems of BC were used as comparators.

Denning y cols. Lancet Infect Dis. 2003. 3:230-40; Gadea y cols. Enf Infec Microbiol Clin. 2007. 25:336-40; Einsele y cols. Clin Microbiol Infect. 2008. 14 Suppl 4:37-45; Lass-Flörl y cols. Clin Microbiol Infect. 2009. 15 Suppl 5: 60-5; Cuenca-Estrella M y cols. CMI. 2012. 18 (suppl 7): 9-18.



**TÉCNICAS ALTERNANTIVAS NO BASADAS
EN EL CULTIVO CONVENCIONAL**



DETECCIÓN DE ANTÍGENOS/ANTICUERPOS

Ag Manano *Candida* spp:

ELISA doble sandwich (Ac monoclonales EBCA1)

S= 40% y E= 53%

Interpretación de los resultados:

positivo: >0.5 ng/ml.

Indeterminado: >0.25 a <0.5 ng/ml.

Negativo: <0.25 ng/ml.

Platelia *Candida*® Plus (BioRad)

Nueva interpretación:

positivo: >125 pg/ml.

intermedio:62.5 a 125 pg/ml.

negativo: <62.5 pg/ml.

Ac anti-manano *Candida* spp:

S= 50% y E= 94%

Interpretación de los resultados:

positivo: >10 AU/ml.

intermedio:5 a 10 AU/ml.

negativo: 5 AU/ml.

Platelia *Candida*® Plus (BioRad)

Mismos puntos de corte.

**Ellis M y cols. J Med Microbiol. 2009. 58: 606-15; Mikulska M y cols. Crit. Care. 2010. 14: R222; Mokaddas E y cols. BMC Inf. Dis. 2010. 10:292-8; Ayats J y Martin Mazuelos E. EIMC. 2012. 29(1):39 Peman J y cols. RIAM. 2012. 29:71-5; Cuenca-Estrella M y cols. CMI 2012; 18 (suppl. 7): 9-18.*

Antígeno Manano + Anticuerpo anti-manano *Candida* spp:

Mikulska et al. *Critical Care* 2010, **14**:R222
<http://ccforum.com/content/14/6/R222>



RESEARCH

Open Access

The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia

Malgorzata Mikulska^{1*}, Thierry Calandra², Maurizio Sanguinetti³, Daniel Poulain⁴, Claudio Viscoli⁵,
the Third European Conference on Infections in Leukemia Group

Meta-analisis 14 estudios (7 en ptes. oncohematológicos y 7 ptes. UCI)

45 pacientes con candidemia.

S: 83% y E: 86%

***Técnicas combinadas: S:80%, E:93% y VPN: 95%**



DETECCIÓN DE ANTÍGENOS/ANTICUERPOS

	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	DOR
Ag-Manano	58 (53-63)	93 (91-94)	18 (12-28)
Ac-Antimanano	59 (54-65)	83 (79-97)	12 (7-21)
Combinación	83 (87-97)	86 (82-90)	58 (27-122)

Adelanta el diagnóstico **16 días** en CI hepatoesplénica.

Pacientes UCI colonizados altos valores de Ag-Manano.

Mayor sensibilidad con ***C albicans***, seguida de ***C glabrata* y *C tropicalis***.

No detecta ***C parapsilosis* ni *C guilliermondii***.

Resultado Negativo: Ausencia de enfermedad (VPN).

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures

CANDIDEMIA

Specimen	Test	Recommendation	Level of evidence
Blood	Blood culture	Essential investigation*	NA
Serum	Mannan/anti-mannan	Recommended	II
	B-D-Glucan	Recommended	II
	Other antibodies	No recommendation	No data
	Septifast PCR Kit	No recommendation	No data
	In-house PCR	No recommendation	No data

NA: not applicable

* Essential investigation means it must be done if possible

Deteccción de anticuerpo antimicelio (CAGTA):

Invasive Candidiasis (CAGTA) IFA IgG®

Se considera positivo títulos => 1/160

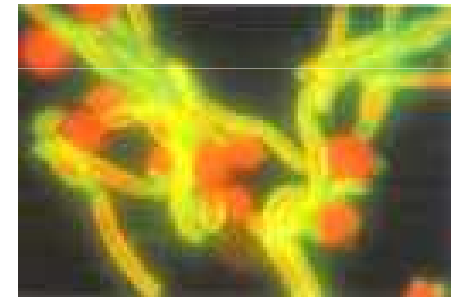
Sensibilidad: 77-89%

Especificidad: 91-100%

Buen marcador para seguimiento de la infección.

León C y cols. Int. Care Med. 2012

Sensibilidad: 71%
Especificidad: 57.3%
VPP: 38.6%
VPN: 83.9%



Pontón J y cols. *Infect Immun.* (53) 1986
Pontón J y cols. *Infect Immun.* (54) 1986
Pontón J y cols. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 1987
Pontón J y cols. *Infect Immun.* 1993
Pontón J y cols. *J Clin Microbiol.* 1994
García Ruiz JC, Pontón J. *J Clin Microbiol.* 1997
Iruretagoyena JR, Pontón J. *RIA.* 2000
Zaragoza R, Pontón J. *Clin Vac Inmunol.* 2009

Zaragoza R. y cols. Clin Microb Infect. 2009; Ellis M y cols. J Med Microbiol. 2009. 58: 606-15; Peman J. y cols. BMC Infect. Dis. 2011; León C y cols. Int. Care Med. 2012; Peman J. y cols. Mvcoes. 2012; Peman J v cols. RIAM.2012; Khan Z. v cols. Ind. J. Med Micol. 2012.



DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

Detección de anticuerpo antimicelio (CAGTA):

Evaluación de la determinación del anticuerpo antimicelio de *C. albicans* para realizar el diagnóstico precoz de la candidiasis invasora en el paciente crítico.

Total de pacientes estudiados: 105.

Estudios de colonización realizados: 899.

Sueros estudiados: 437.

GRUPO DE PACIENTES:

11 pacientes con **Candidiasis invasiva** (CI) (Sueros: 58) : Candidemias (n:6)/ Peritonitis (n:5)

52 pacientes con **colonización** candidiásica/ No Infectados (CC) (Sueros: 253)

42 pacientes **No colonizados** / No infectados.(NCNI) (Sueros:126)



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN





DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

Detección de anticuerpo antimicelio (CAGTA):

	NCNI (n=42)	CC (n=52)	Candidemia (n=6)	Peritonitis (n=5)	p
CAGTA positivos n(%)	13 (31)	26 (50)	3 (50)	1 (20)	0.203

El **GAGTA**: positivo en 3 casos de **Candidemia**, de los cuales solo en uno de ellos fue previo a la infección (**7 días**) y en un caso de **Peritonitis** (**30 días** antes).

No se observa diferencia **estadísticamente significativa** entre los **tres** grupos de pacientes estudiados y los resultados obtenidos del estudio serológico del GAGTA, la respuesta al tratamiento **No** parece influir en los niveles de GAGTA, en los pacientes con Candidiasis Invasora.

Castro C., Zakariya-Youseff I., Córdoba J., Loza A., Saavedra P., Parra M., Ruiz-Santana S., León C., Martín Mazuelos E. Poster 1013. Aceptado. 53rd ICAAC. 2013.

DETECCIÓN DE COMPONENTES ESTRUCTURALES

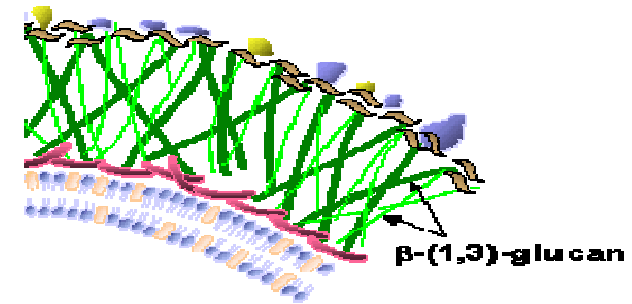
Detección 1-3 β D glucano: (Aprobado por la FDA en 2005)

PC todos hongos excepto *C. neoformans* y Zygomycetos.

Sensibilidad : > 65%

Especificidad: > 80%

VPN: 95%



- Mayor utilidad en pacientes no hematológicos (UCI quirúrgicas o médicas).
- Útil en paciente de alto riesgo.
- Reproducible.
- Estudios controlados para validar causas de falsos positivos.
Leon C y cols. CCM. 2009. 37:1624-33; Mokaddas E y cols. BMC Infect Dis. 2010. 10: 292-8; Onishi y cols. JCM.2011. 50: 7-15; Mohr J. y cols. JCM. 2011. 49:58-61; Jaijakul S y cols. CID. 2012.55: 521-33 ; Pemán J y cols. RIAM. 2012. 29(2):71-5; Pemán J y cols. Mycoses. 2012. 424-33; León C y cols. Int Care Med. 2012. 38:1315-1325.

DETECCIÓN DE COMPONENTES ESTRUCTURALES

DetECCIÓN 1-3 β D glucano:

- **Falsos positivos:**

- *Contaminación material laboratorio.

- *Bacteriemias por cocos gram positivos (*Streptococcus* spp.) y BGN (*Alcaligenes* y *P. aeruginosa*).

- *Contacto con gases y esponjas durante procesos quirúrgicos.

- *Hemodiálisis con membranas o filtros de acetato de celulosa.

- *Tratamiento intravenoso con albúmina, inmunoglobulinas, factores de coagulación y/o proteínas plasmáticas.

- *Fármacos antineoplásicos (lentinano y polisacárido K) y antibacterianos (amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam).

- **Falsos negativos:**

- *Sueros hiperpigmentados (bilirrubina y triglicéridos elevados).

- *Profilaxis y tratamiento empírico con antifúngicos.

- *Azitromicina y pentamidina intravenosas.



Resultados de (1-3)-B-D-glucano en paciente crítico no neutropénico

Held, 2013**	2	Heterogéneo (39% UCI)	≥ 80	87.5	85.5	-	-	427
León, 2012	4.3	UCI	≥ 80	51.6	86.9	59.3	83.0	259
Del Bono, 2011	1	Heterogéneo	≥ 160	62	98	98.4	57.3	324
Posteraro, 2011	1.3	UCI	≥ 80	93.7	93.6	75	98.6	500
Mohr, 2011	4.1	UCI	≥ 80	73	80	-	-	171
Tissot, 2010	11.8	UCI	≥ 80	75	84	-	-	349
Presterl, 2009	ND	UCI	≥ 40	52.2	75.9	46.2	80	-
Persat, 2008	ND	Heterogéneo	≥ 80	85.2	64.4	-	-	300

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VVP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo.



DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

Detección de 1-3 β D glucano:

Evaluación de la determinación del 1-3- β -D glucano para realizar el diagnóstico precoz de la candidiasis invasora en el paciente crítico.

Total de pacientes estudiados: 105.

Sueros estudiados: 437.

	NCNI (n=42)	CC (n=52)	Candidemia (n=6)	Peritonitis (n=5)	p
BG					
Media	44 (31-102)	40 (31-140)	72 (31-300)	31 (31-31)	0.527
Máximo	77 (31-140)	150 (47-500)	194 (120-300)	50 (31-80)	0.037

Candidemias: el BDG se adelanta entre 6 y 14 días al hemocultivo en el 50% de los casos

Castro C., Zakariya-Youseff I., Córdoba J., Loza A., Saavedra P., Parra M., Ruiz-Santana S., León C., Martín Mazuelos E. Poster 1013. Aceptado. 53rd ICAAC. 2013.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Proyecto FIS (PI10/02110)

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures

CANDIDEMIA

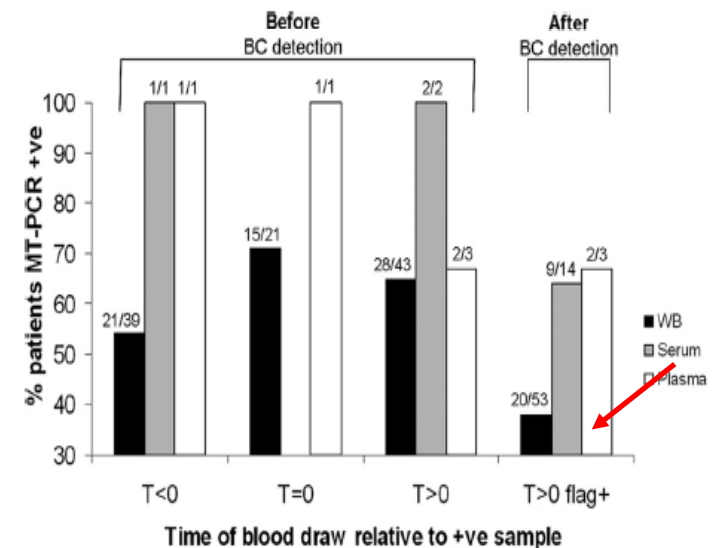
Specimen	Test	Recommendation	Level of evidence
Blood	Blood culture	Essential investigation*	NA
Serum	Mannan/anti-mannan	Recommended	II
	B-D-Glucan	Recommended	II
	Other antibodies	No recommendation	No data
	Septifast PCR Kit	No recommendation	No data
	In-house PCR	No recommendation	No data

NA: not applicable

* Essential investigation means it must be done if possible

Ácidos nucleicos:

- Muchos métodos.
- Muchas diana: ITS1-5,8S-ITS2 se considera "código de barras" de los hongos.
- S: 85% y E: 90% (Detección e identificación a nivel de especie)
- Rapidez diagnóstica (6h aprox).
- *Muestras de elección (suero , plasma...).



*Palomares JC y cols. Guía Hongos.RIAM.2006; Wellingshausen N. y cols. J Med Micol. 2009. 58: 1106-11; Von Lillenfild-Total M y cols. JCM. 2009. 47:2405-10; *Lau A y cols. JCM. 2010. 811-6; Avni T y cols. JCM .2011. 665-70; Cuenca -Estrella M y cols.CMI. 2012. 9-18; Kourkoumpetis TK. CID.2012. 1322-31.*

DETECCIÓN DE COMPONENTES ESTRUCTURALES

PCR a tiempo real:

- PCR cuantitativa.
- Minimiza el riesgo de contaminaciones cruzadas.
- Sensibilidad variable, falta estandarización.
- Permite la amplificación del ADN y su análisis (curvas melting).
- Método comercializado: Septifast, Roche[®]

Sensibilidad: 80%-100%

Especificidad: 70%-90%

VPP : 50%

VPN: 88-100%





DETECCIÓN DE COMPONENTES ESTRUCTURALES

Septifast

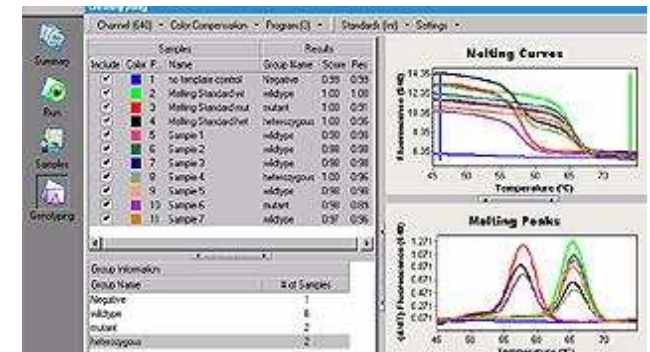
- Rápido (6 horas para realizar el diagnóstico).
- Automatizado (extracción manual).
- Incluye las 5 especies más frecuentes en aislamiento clínicos: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*
- Concordancia con hemocultivo (paciente UCI): 83%.

•Elevado coste.

•Escasa experiencia.

•*4 casos SF positivo para hongos: HC negativos.

•**12 casos de candidemia: E: 75% y VPN:100%



*Lamoth y cols. JCM 2010; 29: 1-15; Lucignano y cols. JCM 2011. 2252-8; Ahmad S y cols. Indian J Med Microbiol. 2012. 30(3):264-9; **Fernández Cruz A y cols. J Clin Microbiol. 2013. 1130-6.



DETECCIÓN DE COMPONENTES ESTRUCTURALES

NUESTRA EXPERIENCIA Septifast

Pacientes: 342 ingresados en UCI y Unidad de Hematología.

Periodo de tiempo analizado: 1/1/2010 al 31/7/2012.

Resultados:

5 casos de Septifast positivos (2 Hemocultivos positivo)

3 *C. krusei*: hemocultivos negativos.

1 *C.albicans*: Hemocultivo + sangre de reservorio positivo.

1 *C. parapsilosis*: Hemocultivo positivo.

Tabla 6: Número de cepas detectadas en sangre recogida en EDTA durante el estudio clínico (continuación)

	Sólo BC	Sólo PCR	Ambos métodos
<i>Aspergillus fumigatus</i>	–	28	–
<i>Candida albicans</i>	2	3	3
<i>Candida glabrata</i>	2	–	–
<i>Candida krusei</i>	–	1	–
<i>Candida parapsilosis</i>	–	–	–
<i>Candida tropicalis</i>	–	–	–
Todos los microorganismos	32	173	57



DETECCIÓN DE COMPONENTES ESTRUCTURALES

NUESTRA EXPERIENCIA: "in house" PCR*

Número de pacientes: 604 médicos y quirúrgicos ingresados en UCI (>7 días).

Número de candidemias: 20

Resultados PCR : S: 88.2%
E: 65.6%
VPP: 57.7%
VPN: 91.3%

PCR se anticipó: en 8 casos (3-12 días) al hemocultivo positivo.
fue simultánea: 9 casos.
fue posterior: 3 casos.

** Cuenca Estrella M. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid.*

Relation between Candidemia and *Candida* detection by PCR

Patient # 380

69 y, F, Death, **Candidemia *C. albicans***

Peritonitis., GI perforation (2), Emergency

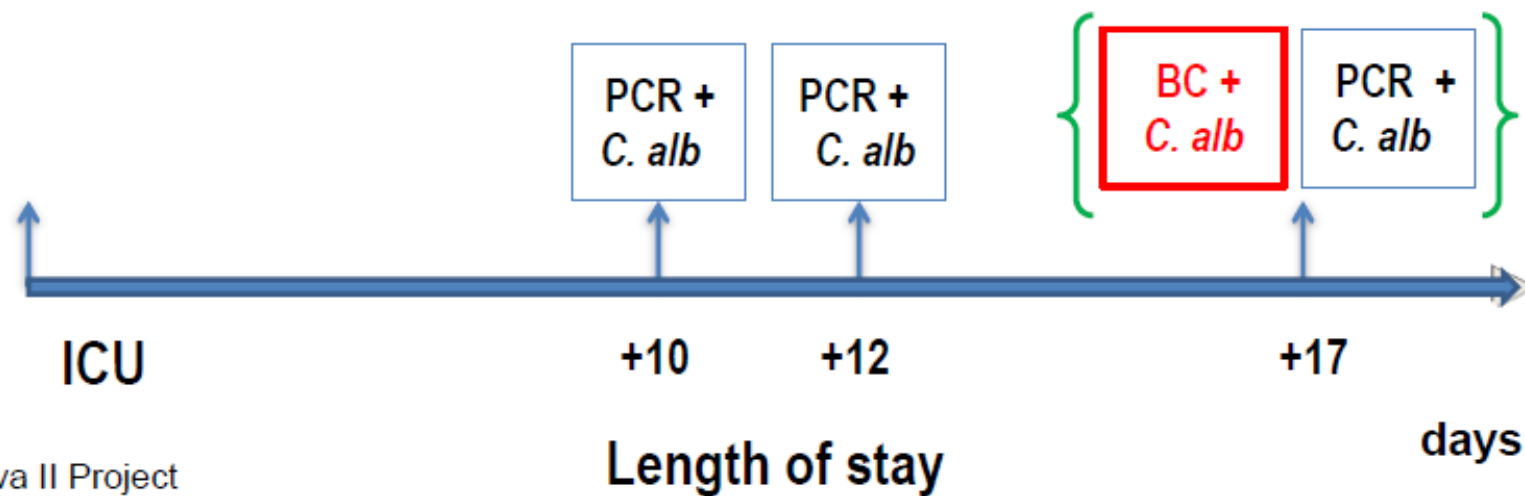
ICU LOS: 3 wks, APACHE II: 21, SOFA: 11

CO: Diabetes, Alcoholism, COPD

RF: BSA, CVC, AC, UC, MV, TPN, RRT

ATF Tx: Severe sepsis, APACHE II:19, SOFA: 8, CS: 4

MF colonization, Echinocandin



Relation between Candidemia and *Candida* detection by PCR

Patient # 188

77 y, M, Death, **Candidemia *C. albicans* (CR)**

Postoperative complicated abdominal surgery. E (1)

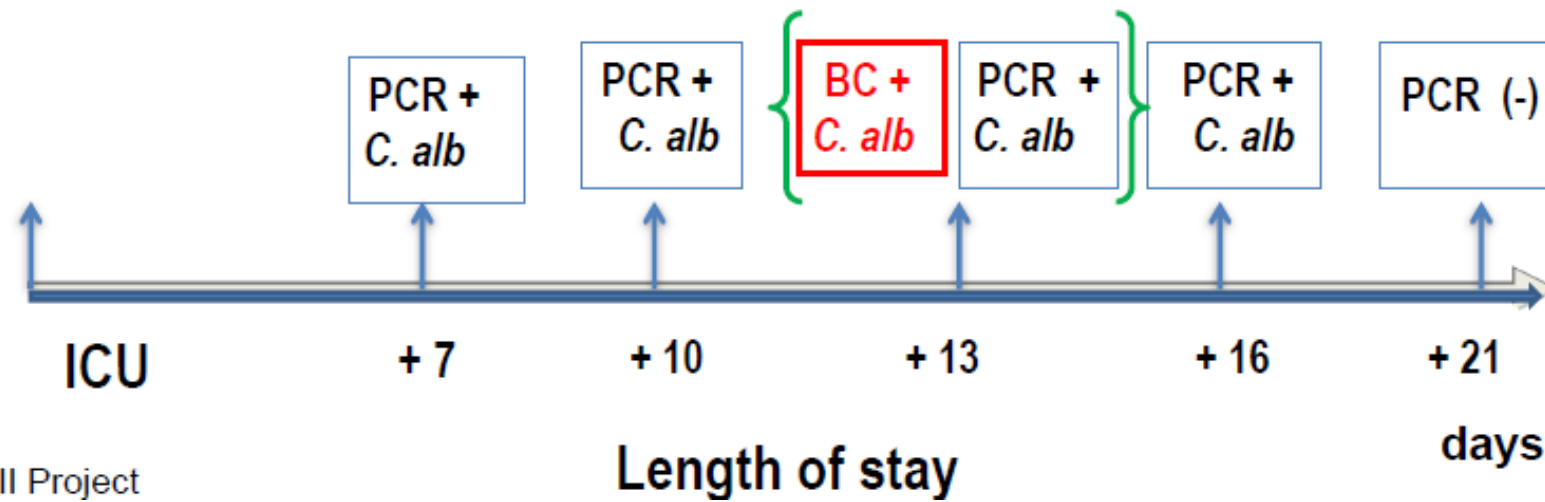
LOS: 6 wks, APACHE II: 12 SOFA:2

CO: no

RF: BAS, CVC, UC, MV, TPN

AFT Tx: Sepsis, APACHE II: 22, Sofa: 3, CS: 3

MF colonization. Echinocandin



ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures

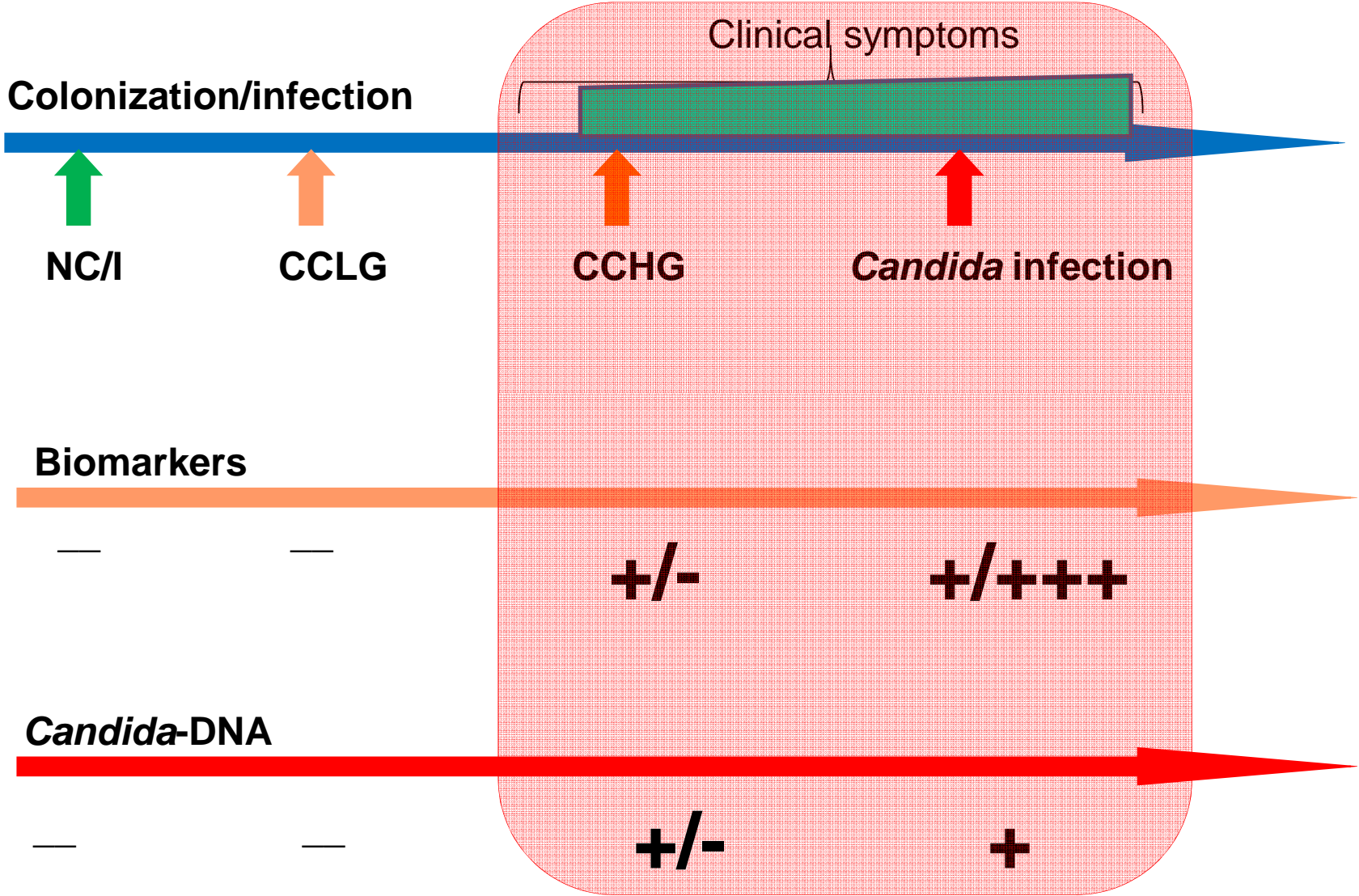
CANDIDEMIA

Specimen	Test	Recommendation	Level of evidence
Blood	Blood culture	Essential investigation*	NA
Serum	Mannan/anti-mannan	Recommended	II
	B-D-Glucan	Recommended	II
	Other antibodies	No recommendation	No data
	Septifast PCR Kit	No recommendation	No data
	In-house PCR	No recommendation	No data

NA: not applicable

* Essential investigation means it must be done if possible

Interrelation between microbiology, clinical, biomarkers and *Candida*-DNA





COMBINACIÓN TÉCNICAS DIAGNOSTICAS

0.67 (0.59-0.74)	51.6 (34.8-68)	86.9 (78-92.5)	59.3 (40.7-75.5)	83.0 (73.8-89.4)
0.67 (0.63-0.70)	71.0 (53-83.9)	57.3 (46-67.5)	38.6 (27.1-51.6)	83.9 (72.2-91.3)
0.78 (0.76-0.81)	90.3 (75-96.6)	54.7 (44.1-65)	42.4 (31.2-54.4)	93.9 (83.5-97.5)

CUT-OFF BDG: >259 pg/ml
CUT-OFF CAGTA: 1/160

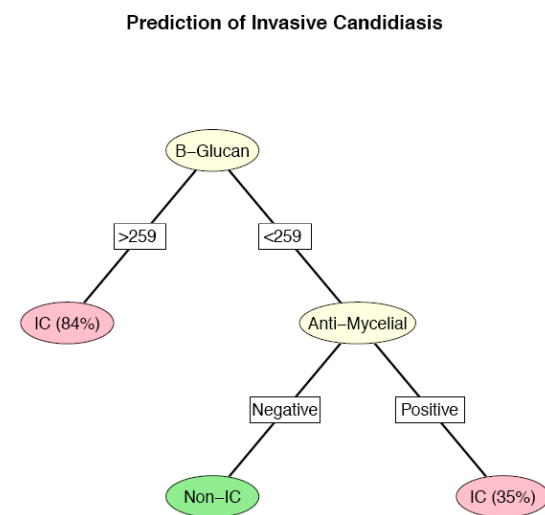


Figura 7. Regla de predicción de la candidiasis invasiva (peritonitis/candidemia)



Resultados de Técnicas combinadas en paciente crítico no neutropénico

Nuestros datos	UCI	GAGTA+BG	56.3	71.4	90	25.3
		PCR+BG	85.4	50	65.5	71.4
		PCR+GAGTA	95	47.8	61.3	91.7
Held, 2013	Heterogéneo (39% UCI)	Mn + AMn	89.3	63	-	-
		Mn + BG	89.3	85	-	-
Nguyen, 2012	Heterogéneo	BG + PCR	95	56	-	-
Marchetti, 2011	Heterogéneo	Mn + AMn + BG	83	86	-	-
		Hematológicos	71-100	53-92	-	-
		C. hepatoesplénica	87	84	-	-
Mikulska, 2010	Heterogéneo (50% UCI)	Mn + AMn	83	86	-	-
Alam, 2007	UCI	Mn + Amn	75	-	-	-
		Mn + BG	56	-	-	-
		Mn + BG + PCR	88	-	-	-

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VVP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo.

Mn: antígeno manano, AMn: anticuerpo anti-manano, BG: 1-3-B-D-glucano, CAGTA: anticuerpo antimicelio, PCR: ADN fúngico.

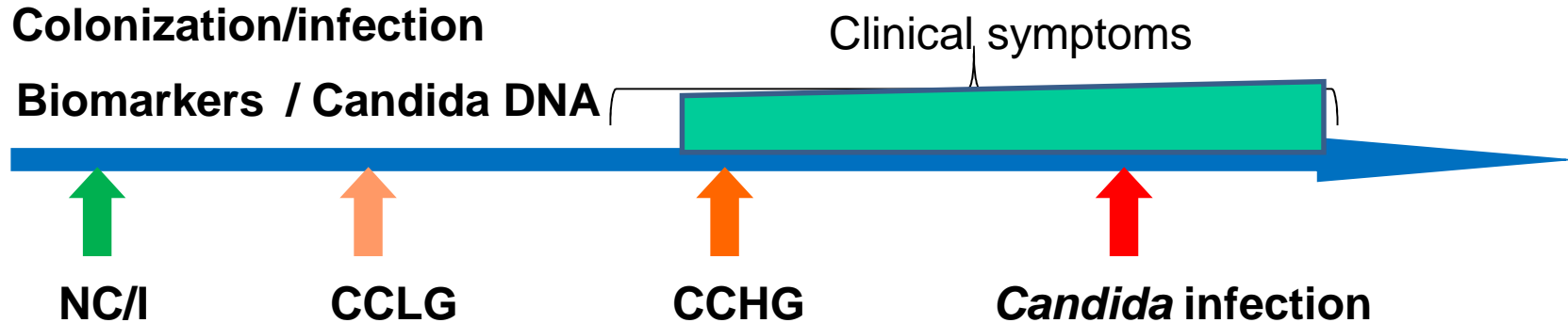
Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

Recommendations: Initial Resuscitation and Infection Issues

C. Diagnosis

1.- Cultures as clinically appropriate before antimicrobial therapy if no significant delay (> 45 mins) in the start of antimicrobial(s) (grade 1C). At least 2 sets of blood cultures (both aerobic and anaerobic bottles) be obtained before antimicrobial therapy with at least 1 drawn percutaneously and 1 drawn through each vascular access device, unless the device was recently (<48 hrs) inserted (grade 1C).

2.- Use of the **1,3 beta-D-glucan** assay (grade 2B), **mannan and anti-mannan antibody** assay (2C), If available and invasive candidiasis is in the differential diagnosis of cause of infection



- Immunocompetence
- Patient type: medical/surgical
- Clinical scenario: Neither C/I, CCLG, CCHG, CI (candidemia, peritonitis)
- Clinical situation (sepsis)
- Time at which the determination is made
- Antifungal therapy: yes or not
- Factors that may interfere results
- Kinetic: natural or with AFT



CONCLUSIONES

- 1. Grupo de pacientes muy diversos.**
- 1. Historia natural de la evolución de marcadores poco conocido.**
- 1. Factores que influyen en los resultados no establecidos.**
- 1. Dificultad para establecer puntos de corte.**
- 1. Combinación de técnicas diagnósticas.**
- 1. Futuro técnicas moleculares pendientes de estandarización, solas o combinadas????**

AGRADECIMIENTOS

Dra. Estrella Martín Mazuelos
Dr. Jose Carlos Palomares
Dr. Cristóbal León
Dra. Ana Loza
Dr. Sergio Ruiz Santana
Dr. Pedro Saavedra
Dr. Manuel Parra
Dr. Jose Córdoba
Dr. Ismail Zacariya-Yousef
Dña. Ana Romero

