

# Diagnóstico de infecciones invasivas por *Candida* con la plataforma de resonancia magnética T2 en población pediátrica

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES  
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**A**  
Junta de Andalucía  
Consejería de Salud y Consumo  
Fundación Progreso y Salud

**AETSA**  
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía



# Diagnóstico de infecciones invasivas por *Candida* con la plataforma de resonancia magnética T2 en población pediátrica

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES  
AETSA

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

Llanos Méndez, Aurora

Diagnóstico de infecciones invasivas por cándida con la plataforma de resonancia magnética T2 en población pediátrica. -- Aurora Llanos-Méndez. – Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2023.

61 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 1340-2023

1. Candidemia / diagnóstico 2. Espectroscopía por resonancia magnética 3. Reacción de la cadena de la polimerasa I. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía II. España. Ministerio de Sanidad

**Autora: Aurora Llanos-Méndez.**

**Documentación: Antonio Romero-Tabares.**

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022.

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Consejería de Salud y Consumo

**Junta de Andalucía**

Avda. de la Innovación, 5. Edificio Arena 1. Planta Baja.

41020 Sevilla. España - Spain

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

NIPO: 133-23-064-1

Depósito Legal: SE 1340-2023

DOI: <http://doi.org/10.52766/NERA3063>



Diagnóstico de infecciones invasivas por cándida con la plataforma de resonancia magnética T2 en población pediátrica © 2023 by Aurora Llanos Méndez is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Cita sugerida: Llanos Méndez A. Diagnóstico de infecciones invasivas por cándida con la plataforma de resonancia magnética T2 en población pediátrica. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2023.

# Diagnóstico de infecciones invasivas por *Candida* con la plataforma de resonancia magnética T2 en población pediátrica

FICHA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS NUEVAS Y EMERGENTES  
AETSA

## INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



*Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.*

# Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Contribución de los autores

Planificación y diseño de la investigación, obtención de los datos, análisis y presentación de resultados, elaboración del manuscrito por Dra. Aurora Llanos Méndez. Documentación por Dr. Antonio Romero Tabares.





# Índice

Índice de tablas y figuras .....	11
Abreviaturas y acrónimos .....	13
Datos generales .....	15
Nombre de la tecnología .....	15
Compañía comercial elaboradora del producto.....	15
Breve descripción de la tecnología .....	15
Población diana.....	16
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología .....	16
Área de especialización/abordaje .....	20
Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	20
Desarrollo y uso de la tecnología .....	21
Grado de desarrollo de la tecnología .....	21
Tipo y uso de la tecnología .....	21
Tipo y uso de la tecnología .....	21
Relación con tecnologías previas.....	21
Tecnología alternativa en uso actual .....	21
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual .....	24
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones.....	24
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica .....	25
Incidencia/prevalencia.....	25
Carga de enfermedad.....	26
Requerimientos para usar la tecnología.....	29
Requerimiento de infraestructura y formación.....	29
Coste y precio unitario .....	29
Riesgos y Seguridad .....	31
Eficacia/efectividad .....	33
Resultado de la búsqueda .....	33
Descripción y calidad de los artículos.....	33
Principales resultados .....	37

Evaluación económica .....	39
Impactos.....	41
Impacto en salud.....	41
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología.....	41
Impacto económico de la tecnología .....	41
Difusión e introducción esperada de la tecnología .....	43
Recomendaciones e investigación en curso.....	45
Investigación en curso.....	45
Guías y directrices.....	45
Puntos clave.....	47
Anexos.....	49
Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha de evaluación.....	49
Anexo 2. Estrategias de búsqueda .....	51
Anexo 3. Diagrama de flujo .....	53
Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo .....	54
Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo.....	55
Referencias.....	57

# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Recomendaciones terapéuticas de las infecciones invasivas por levaduras en pacientes pediátricos.....	19
Tabla 2. Incidencia y mortalidad de la candidiasis invasiva en pediatría .....	26
Tabla 3. Características de los estudios seleccionados.....	34
Figura 1. Evaluación de riesgo de sesgo según QUADAS-2 .....	37



# Abreviaturas y acrónimos

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

ASM : *American Society for Microbiology*

AU/ml: unidades de absorbancia por mililitro

CE: *Conformité Européenne*

CP: cociente de probabilidad

ICTRP : *International Clinical Trials Registry Platform*

IDSA : *Infectious Diseases Society of America*

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*

LCR: líquido cefalorraquídeo

MR: resonancia magnética

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

SEIP: Sociedad Española de Infectología Pediátrica

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SNC: sistema nervioso central

spp: especies

T2MR: tecnología de resonancia magnética T2

UCI: unidad de cuidados intensivos

UFC: unidad formadora de colonias



# Datos generales

## Nombre de la tecnología

Plataforma diagnóstica basada en resonancia magnética T2 (T2MR), T2Candida.

## Compañía comercial elaboradora del producto

Comercializado con el nombre T2Candida Panel® (T2Biosystems, Lexington, MA, EE.UU).

## Breve descripción de la tecnología

La plataforma diagnóstica T2Candida usa un sistema nanodiagnóstico totalmente automatizado (T2Dx) que detecta el ADN de 5 de las especies más comunes de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, y *C. parapsilosis*) en una muestra de 4 ml de sangre completa del paciente. La plataforma diagnóstica se basa en tecnología de resonancia magnética T2 (T2MR) miniaturizada<sup>(1)</sup>, combinada con PCR<sup>(2)</sup>, que mide cómo reaccionan las moléculas de agua en presencia de campos magnéticos. Tiene la capacidad de detectar una amplia variedad de dianas, como ADN (dianas moleculares) y proteínas que tienen utilidad en inmunodiagnóstico. Para ello, T2MR utiliza avances en el campo de la detección directa de muestras mediante el desarrollo de partículas superparamagnéticas que consiguen que las señales T2MR sean sensibles a dichas dianas. Estas partículas, recubiertas con agentes de unión dirigidas de forma específica a la diana, se unen y agrupan a la muestra a analizar, de forma que se produce su unión con la diana. Esta unión cambia el entorno microscópico del agua de la muestra, alterando a su vez la señal T2MR, o la señal de relajación T2, indicando la presencia de la diana (ADN, proteínas, etc...)<sup>(1,3)</sup>.

En la detección de las 5 especies de *Candida* más frecuentes, se emplean cebadores específicos complementarios de las secuencias del ARN ribosomal 5,8 S y 28S que amplifican la región ITS2 del genoma de *Candida* que posteriormente se unen a nanopartículas paramagnéticas recubiertas con una sonda complementaria. Una vez se produce la hibridación, las nanopartículas se agrupan alrededor de la diana detectada y se modifica la señal magnética en la muestra con cambios microscópicos en el agua de

la muestra, lo que indica la presencia de la diana buscada. La variación en la señal, conocida como relajación T2, se mide con el instrumento T2Dx. Se trata de un instrumento completamente automatizado, capaz de realizar varios test a la vez y en un tiempo de 3 a 5 horas, unas 25 veces más rápido que el método estándar, el hemocultivo. El límite de detección del método T2Candida, según la casa comercial, es de tan solo 1 unidad formadora de colonias (UFC) por ml<sup>(4)</sup>.

Los resultados en población adulta procedentes de un metaanálisis que incluyó 8 estudios con bajo riesgo de sesgo y baja aplicabilidad, obtuvieron un área bajo la curva de 0,97 y valores altos de sensibilidad (91%; IC95%:88-94%) y especificidad (94%; IC95%:93-95%). Los cocientes de probabilidad positivos (10,16; IC95%: 2,75–37,50) y negativos (0,08; IC95%: 0,02–0,35) indicaron que se trataba de un test excelente. Los autores concluyeron que la prueba T2Candida fue superior al hemocultivo al ofrecer los resultados en 3-4 horas<sup>(5)</sup>.

## Población diana

Pacientes pediátricos con riesgo alto de infección invasiva por *Candida*.

## Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La candidiasis invasiva se refiere a infección por *Candida* en tejidos profundos: endocarditis, meningitis, endoftalmitis u otros, en presencia o ausencia de candidemia. La candidemia hace referencia a la presencia de *Candida* spp. en la sangre y es la manifestación más común de la candidiasis invasiva. También es la infección fúngica invasiva más frecuente en el paciente crítico no neutropénico<sup>(6)</sup>.

La candidiasis invasiva tiene una importante relevancia clínica por su gravedad y su elevada mortalidad. La mayor parte están producidas por *Candida albicans* (*C. albicans*), aunque entre las especies que más frecuentemente producen infección en humanos se encuentran también *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. La *C. albicans* es la única especie de *Candida* que coloniza en condiciones normales la boca, el tracto gastrointestinal y la vagina, adhiriéndose a las células epiteliales. Aunque en condiciones normales no suele aislarse *C. albicans* en la piel, cualquier lesión o cambio físico favorece la colonización de la misma. La alteración de la microflora bacteriana o de la inmunidad del huésped ocasiona un sobre-crecimiento fúngico que puede llegar a causar infección y de forma subsiguiente, sintomatología. La colonización se puede producir en el



neonato durante el paso a través del canal del parto, por ingesta de las levaduras, o de forma postnatal por contaminación cruzada a partir de otros individuos o del personal sanitario<sup>(6)</sup>.

Los factores de riesgo para el desarrollo de infección por *Candida* spp. serían los siguientes<sup>(6)</sup>:

- Edad: neonatos y lactantes (microflora e inmunidad local que limitan su crecimiento están insuficientemente desarrollados).
- Cambios fisiológicos: disfunciones endocrinas o administración de esteroides.
- Antibioterapia: alteración de la microflora bacteriana habitual.
- Desnutrición o alteración de la inmunidad: hipovitaminosis, neoplasias, enfermedades o tratamientos que alteren la inmunidad celular.
- Rotura física de las barreras naturales del organismo: uso de catéteres vasculares, peritoneales, prótesis valvulares, material colocado en músculo, piel, torrente sanguíneo o sistema nervioso central.
- Nutrición parenteral.
- Cirugía abdominal previa.
- Ventilación mecánica.
- Colonización por *Candida* spp. en más de una localización.

Los pacientes de riesgo para el desarrollo de una candidiasis invasiva serían, principalmente, los prematuros e inmunodeprimidos, portadores de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral y antibioterapia de amplio espectro. Aunque la prematuridad constituye el factor de riesgo más importante en lactantes, otros grupos susceptibles son los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), sometidos a cirugía mayor, con cardiopatías congénitas, enfermedades pulmonares, inmunodeficiencias primarias e inmunodeprimidos por quimioterapia, trasplante de órgano sólido o de médula ósea<sup>(6)</sup>.

La presentación clínica de la candidemia en el neonato suele ser muy inespecífica, pudiendo incluir fiebre, inestabilidad hemodinámica, distrés respiratorio, apnea, bradicardia, letargia y distensión abdominal. Además, la presentación de un cuadro de meningoencefalitis tiene una elevada incidencia en neonatos con candidemia<sup>(6)</sup>. En otras localizaciones pueden producir endocarditis, abscesos renales, esplénicos o hepáticos, endoftalmitis, infecciones cutáneas o del tracto urinario y osteomielitis<sup>(7)</sup>. Aunque la *C. albicans* ha sido la especie más frecuente en el neonato, en los últimos años se ha descrito un incremento de las infecciones por *C. parapsilosis*, especie

que coloniza la piel, por lo que va ligada a la transmisión horizontal a través de las manos del personal sanitario<sup>(6)</sup>. Fue la especie más frecuentemente aislada (67%) en un estudio realizado en las unidades neonatales de Barcelona en los años 2002-2003<sup>(8)</sup>.

Ante el aislamiento de *Candida* spp. en sangre, el tratamiento se realizará en función de los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección grave y a las resistencias a fluconazol. El tratamiento debe mantenerse hasta que se resuelva la clínica y al menos hasta que transcurran 14 días desde el primer hemocultivo negativo. El control debe realizarse con hemocultivos cada 2-3 días hasta su negativización. Una vez finalizado el tratamiento hay que hacer vigilancia por la posibilidad de recurrencias durante 3 meses<sup>(6)</sup>.

En pacientes con neutropenia o estado crítico y fiebre persistente más de 5 días, debe iniciarse tratamiento empírico<sup>(6)</sup>. En el recién nacido es frecuente la afectación del sistema nervioso central (SNC), por lo que el fármaco elegido debe atravesar la barrera hematoencefálica. Además, hay que considerar que tenga buena difusión en orina ya que la infección de las vías urinarias ocurre en el 50% de las candidemias del neonato. La elección de fluconazol es la preferente si hay estabilidad hemodinámica y no existen resistencias<sup>(6)</sup>. Otro fármaco de primera elección en neonatos con infección sistémica sería la anfotericina B, aunque su penetración en líquido cefalorraquídeo es variable, por lo que se recomienda en ocasiones su asociación con otros antifúngicos<sup>(7)</sup>. Se recomienda continuar con el tratamiento durante 3 semanas posteriores al último hemocultivo negativo<sup>(6)</sup>. Además, se deben retirar los dispositivos médicos que puedan ser foco de infección, como los catéteres venosos o urinarios<sup>(7)</sup>.

**Tabla 1. Recomendaciones terapéuticas de las infecciones invasivas por levaduras en pacientes pediátricos**

Condición clínica	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observaciones
<b>Neonatal (&lt;1 mes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anfotericina B desoxicolato* (0,5-1,5 mg/kg día)</li> <li>o</li> <li>- fluconazol (12 mg/kg día) 3 semanas (A-II)†</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- formas lipídicas de anfotericina B (3-5 mg/kg día) (B-II)</li> <li>o</li> <li>- micafungina 2-4 mg/kg día (B-II)</li> </ul>	Las formas lipídicas se han de reservar para pacientes con toxicidad renal si se excluye la afectación del tracto urinario
<b>Niños mayores sin déficit inmune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fluconazol (6-12 mg/kg día)</li> <li>o</li> <li>- anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg día) al menos 14 días (B-II)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- formas lipídicas de la anfotericina B (3-5 mg/kg día) o</li> <li>- voriconazol (7 mg/12 h) (B-III) o</li> <li>- caspofungina (70 mg/m2 seguido de 50 mg/m2) (B-II)</li> <li>o</li> <li>- micafungina (2-4 mg/kg) (B-II) o</li> <li>- anidulafungina (1,5 mg/kg) (B-III)</li> </ul>	
<b>Niños mayores con déficit inmune</b>	Igual que en adultos (B-III)	Igual que en adultos (B-III)	

\* Esta formulación de anfotericina B ha dejado de estar disponible en muchos hospitales

†: A-II: buena evidencia para recomendar su uso-calidad de la evidencia grado II (evidencia de  $\geq 1$  ensayo clínico no aleatorizado, o estudio de cohortes o casos-control, preferiblemente de más de un centro); B-II: moderada evidencia para recomendar su uso-calidad de la evidencia grado II; B-III: moderada evidencia para recomendar su uso-calidad de la evidencia grado III (recomendación de expertos, basada en experiencia clínica o descripción de casos)

Fuente Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):345-61

## Área de especialización/abordaje

Pediatría y Áreas específicas, Medicina Intensiva, Microbiología.

## Documentos publicados por otras agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

No se han localizado documentos de evaluación de tecnologías sanitarias de la plataforma T2MR para el diagnóstico de candidiasis invasiva en población pediátrica.

# Desarrollo y uso de la tecnología

## Grado de desarrollo de la tecnología

Esta tecnología se encuentra comercialmente disponible.

## Tipo y uso de la tecnología

Tecnología de uso diagnóstico.

## Lugar y ámbito de aplicación de la tecnología

Está indicado para su uso en el ámbito hospitalario especializado.

## Relación con tecnologías previas

Terapia complementaria a las actualmente disponibles.

## Tecnología alternativa en uso actual

El cultivo de sangre como método de diagnóstico de la candidiasis invasiva es poco sensible (alrededor de 50%)<sup>(5, 9, 10)</sup>, ya que los monocitos y otras células del sistema inmunológico lisan las células fúngicas, puede haber un inóculo muy bajo o las fungemias pueden ser transitorias o intermitentes<sup>(10)</sup>. Además, a menudo tardan más de 24 horas en ofrecer un resultado preliminar (mediana de tiempo en ofrecer un resultado positivo entre 2-3 días), retrasando el inicio del tratamiento, lo que conllevaría un incremento de la mortalidad<sup>(5, 11)</sup>. Debido a la baja rentabilidad, se aconseja ampliar el tiempo de incubación de estos frascos si después de 5 días permanecen negativos con una alta sospecha clínica<sup>(10)</sup>. Estas limitaciones diagnósticas hacen que los clínicos tengan que decidir entre los beneficios de iniciar la terapia antifúngica de forma empírica y los riesgos de las resistencias a los antimicóticos, así como el aumento de costes derivados de indicar un tratamiento innecesario<sup>(9)</sup>.

En población pediátrica, otra limitación incluye los volúmenes de sangre, que oscilan entre 1 y 5 ml frente a 8-10 ml que sería lo habitual

en un adulto<sup>(12)</sup>. La sensibilidad de los hemocultivos está relacionada con el volumen de la muestra, el momento de la extracción y la ausencia de tratamiento antibiótico previo. Así, el volumen de sangre es el factor más importante para aumentar el rendimiento diagnóstico del hemocultivo. Según las recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Society for Microbiology (ASM)*, el volumen de sangre a cultivar está relacionado con el peso del paciente. Así, en niños pequeños se requerirá entre 1 y 5 ml, mientras que en niños mayores y adultos será de 10-20 ml. De manera general, se considera que el índice de positividad aumenta entre el 3-5% por cada ml adicional de sangre cultivada<sup>(10)</sup>.

Tras la positividad de un hemocultivo, es obligada la realización de una tinción Gram para confirmar la presencia de hongos y orientar los procedimientos a seguir. La identificación del microorganismo causal se puede lograr siguiendo diversos algoritmos que se acompañan de la realización de un antibiograma. La probabilidad de recuperar el agente causal se incrementa con el número de hemocultivos extraídos al paciente, de modo que está entre el 60 y 80% en el primer hemocultivo, entre el 80-90% cuando se cursan 2 hemocultivos y del 95-99% con el tercer hemocultivo. En niños, sin embargo, en general no se recomienda la extracción seriada de hemocultivos excepto en el paciente inmunodeprimido<sup>(10)</sup>.

## Nuevas tecnologías en la identificación de *Candida* spp

Se trata de tecnologías que carecen de la necesidad de aislamiento de *Candida* spp. en cultivo, permitiendo su aplicación a muestras clínicas como hemocultivos, sangre completa, líquido peritoneal, LCR y tejidos. Estarían encuadradas en grandes grupos: técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (multiplex PCR y PCR panfúngicas), técnicas de hibridación de ácidos nucleicos, secuenciación multigénica y técnicas de reconocimiento de patrones de proteínas (MALDI-TOF MS)<sup>(13)</sup>.

## Biomarcadores basados en Antígenos y en Anticuerpos

### Fungitell assay

Es una prueba colorimétrica basada en zimógenos de proteasas para la detección cualitativa de (1→3)-β-D-glucano (uno de los principales componentes de la pared celular de varios hongos) en suero de pacientes con sospecha de infección fúngica invasiva. Valores de <60 pg/ml se consideran negativos, entre 60 y 79 pg/ml indeterminados y ≥80 pg/ml positivos. Sin embargo, un resultado positivo no indica qué género de hongo es el causante de la infección, por lo que debe utilizarse junto con otros procedimientos diagnósticos. Un metaanálisis mostró una sensibilidad de 83% (IC95%:74-

89) y una especificidad de 79% (IC95%: 64-88) para el diagnóstico de la infección fúngica invasiva<sup>(14)</sup>. Sin embargo, en la detección de *Candida* spp., un estudio registró valores de sensibilidad y especificidad de 9,1% y 85,4%, respectivamente<sup>(11)</sup>.

### Platelia *Candida* Ab Plus assay

Se trata de una técnica inmunoenzimática indirecta en microplaca para la detección de los anticuerpos anti-manano en suero o plasma en el diagnóstico de candidiasis invasiva. La prueba es negativa cuando las concentraciones son <5 AU/ml, mientras que valores  $\geq 10$  AU/ml se considera positivo<sup>(11)</sup>. En el diagnóstico de candidiasis invasiva en población pediátrica, resultados de un estudio mostraron valores de sensibilidad de 21,7% (IC95%:7,5-43,7) y especificidad de 94,9% (IC95%:92,4-96,7)<sup>(11)</sup>.

### Platelia *Candida* Ag Plus assay

Esta prueba utiliza una técnica inmunoenzimática de tipo sándwich en microplaca para la detección del antígeno manano de *Candida* spp. en suero o plasma humano. La prueba es positiva con concentraciones  $\geq 125$  pg/ml y negativa con concentraciones <62,5 pg/ml. Los valores intermedios se consideran indeterminados. En población pediátrica, la sensibilidad fue 39,1% (IC95%:19,7-61,5) y la especificidad 96,7% (IC95%:94,6-98,1)<sup>(11)</sup>.

## Biomarcadores basados en la búsqueda de ácidos nucleicos

### Técnica basada en PCR

La identificación de ADN fúngico en el paciente con candidemia se muestra equiparable al hemocultivo en cuanto a validez diagnóstica. Esta técnica presenta limitaciones como que es laboriosa, sensible a contaminaciones, falta de estandarización, falta de datos en pacientes con colonización y mantenimiento de resultados positivos después de la esterilización de los hemocultivos, entre otros<sup>(13)</sup>.

### Microarrays

Los microarrays de ADN permiten realizar análisis genéticos diversos basados en la miniaturización de procesos biológicos. Se basa en la capacidad de las moléculas complementarias de ADN de hibridar entre sí. Permite la identificación de diferentes géneros y especies de hongos, así como la expresión de genes en diferentes estadios de la candidiasis invasiva<sup>(13)</sup>.

## Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

Esta tecnología puede detectar la presencia de dianas moleculares de una muestra de sangre completa del paciente sin la necesidad de purificar o extraer las moléculas de la muestra, procesos que consumen tiempo y recursos. Además, muestra ventajas frente a la PCR en cuanto a velocidad y límite de detección, y que puede detectar microorganismos a una densidad mínima de 1 UFC/ml de sangre completa, a diferencia de los 100-1000 UFC/ml requeridos para la PCR convencional<sup>(3)</sup>.

## Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

La plataforma T2Candida es una tecnología que está comercialmente disponible contando con la aprobación FDA desde 2014 y el mercado CE.



# Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

## Incidencia/prevalencia

La candidemia es una de las infecciones de la sangre más frecuentes en EE.UU. Durante los años 2013-2017, la incidencia media fue de aproximadamente 9/100.000 habitantes. Además, en este país representa la cuarta causa de infección nosocomial<sup>(6)</sup>. Sin embargo, la candidiasis puede ocurrir sin que se detecte en sangre, por lo que el número de casos de candidiasis invasiva podría estar infraestimado<sup>(15)</sup>. España presentó, en 2011, una incidencia de 8,1 casos/100.000 habitantes, similar a la de otros países europeos<sup>(16)</sup>. La incidencia de varios países se recoge en la Tabla 2.

En un estudio multicéntrico realizado en Europa (EUROCANDY)<sup>(17)</sup>, en el que se analizó la epidemiología de la candidemia durante 11 años de seguimiento (entre los años 2005 y 2015), se observó que el 30,3% de las candidemias se produjeron en niños hospitalizados en las UCIs neonatales, seguido de la UCI pediátrica (18,4%), la planta general de pediatría (17,1%), hemato-oncología (16,9%), cirugía pediátrica (7,6%) y UCI quirúrgica (2,6%).

En un estudio poblacional realizado en Barcelona durante el bienio 2002-2003, y que incluía a pacientes adultos y pediátricos, se detectó una media anual de candidiasis invasiva de 4,3 casos/100.000 habitantes. La incidencia más elevada se detectó en el primer año de vida, fundamentalmente en la población neonatal (38,8 casos/100.000 menores de un año)<sup>(18)</sup>. Los recién nacidos prematuros presentan a menudo pérdida de la integridad de la barrera protectora cutánea y gastrointestinal, malnutrición crónica y además pueden estar con ventilación mecánica invasiva y cateterización venosa central, nutrición parenteral y antibioterapia de amplio espectro. Estos son factores de riesgo clásicos de candidemia en el neonato<sup>(6)</sup>, que presentaron una incidencia de 32,6 casos /100.000 recién nacidos vivos<sup>(8)</sup>.

En las unidades de hemato-oncología, la incidencia también sería mayor, encontrándose infecciones fúngicas en el 4,9% de los pacientes en los que la neutropenia es el factor de riesgo más importante. También tienen más riesgo de desarrollar infección por *Candida* los niños sometidos a trasplante hepático (alrededor de 40%)<sup>(6)</sup>.

El estudio FUNGEMYCA realizado entre 2009 y 2010, que tuvo como objetivo evaluar la epidemiología y la sensibilidad al fluconazol de los casos de fungemia en España, mostró que el 14,7% de los episodios se observaron en niños menores de 15 años, y el 8,6% en menores de un año. En las unidades de Neonatología y Pediatría General, la *C. parapsilosis* se aisló con mayor frecuencia que la *C. albicans* (46 vs. 43% y 59 vs. 19%, respectivamente)<sup>(19)</sup>.

**Tabla 2. Incidencia y mortalidad de la candidiasis invasiva en pediatría**

	Localización	Año	Incidencia	Mortalidad
<b>Zaoutis et al.</b>	EE.UU.	2000	4,3 /10.000 ingresos	15,8%
<b>Oeser et al.</b>	UK	2000-2009	15,2/10.000 niño-año	ND
<b>Blyth et al.</b>	Australia	2001-2004	4,6/10.000 ingresos 4,39/100.000 neonatos 0,92/100.000 niños	10% niños 22% neonatos
<b>Fisher et al.</b>	EE.UU.	2003-2011	2,46/10.000 pacientes-día (2003) 0,77/10.000 pacientes-día (2011)	14%
<b>Santolaya et al.</b>	Sudamérica	2008-2010	8,1/10.000 ingresos	28%
<b>Cleveland et al.</b>	EE.UU.	2008-2013	19/10.000 niño-año 33,8/100.000 neonato-año	ND
<b>Mesini et al.</b>	Italia	2005-2010 2011-2015	0,19/1000 pacientes-día 0,35/1000 pacientes-día	7%

ND: datos no disponibles

Fuente: Pana et al. 2017<sup>(20)</sup> y Mesini et al. 2016<sup>(21)</sup>

## Carga de enfermedad

La infección invasiva por *Candida* es una complicación seria en pacientes inmunocomprometidos, en tratamiento oncológico y pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos<sup>(6)</sup>. Está asociada a una mayor duración de la estancia hospitalaria y a un aumento de las cifras de mortalidad por todas las causas<sup>(11)</sup>. Es un problema frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La mortalidad global es elevada, llegando a cifras de 44% a los 30 días en determinadas series que incluyen a pacientes pediátricos<sup>(18)</sup>. En un estudio realizado en las unidades neonatales de Barcelona<sup>(8)</sup> detectó una mortalidad global de 21%. En el estudio multicéntrico europeo EURO CANDY, la mortalidad por todas las causas a los 30 días fue de

14,4%, con mayores cifras entre los pacientes ingresados en las unidades de neonatos (18,3%) o cuidados intensivos pediátricos (27,8%)(17).

La mortalidad es mayor cuando se retrasa el inicio del tratamiento, siendo el grupo que presenta mayor mortalidad el del paciente neutropénico(6). Asimismo, las secuelas neurodegenerativas pueden afectar a un porcentaje importante de los pacientes supervivientes(7). Además del aumento de la mortalidad, el retraso diagnóstico está estrechamente relacionado con el incremento de los costes sanitarios, de forma que cada caso podría ocasionar un coste adicional superior a 40.000\$(5).



# Requerimientos para usar la tecnología

## Requerimiento de infraestructura y formación

Esta tecnología está completamente automatizada, eliminando la necesidad de realizar procesos que consumen tiempo y necesitan un trabajo intensivo, como la purificación o extracción de dianas moleculares de la muestra. No se prevé un alto grado de especialización o formación para su uso. Tiene una pantalla táctil fácil de usar que proporciona indicaciones paso a paso que guían al operador para cargar la muestra.

## Coste y precio unitario

El coste por prueba de la plataforma T2Candida ha sido establecido en más de 150\$, dependiendo del volumen de reactivos alquilados<sup>(12)</sup>.



# Riesgos y Seguridad

Técnica mínimamente invasiva en la que es necesaria una muestra de sangre completa de 4 ml.





# Eficacia/efectividad

La metodología utilizada se muestra en el Anexo 1.

## Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos referenciales Medline, Embase y Web of Science (Anexo 2), se recuperaron 110 referencias bibliográficas. Después de eliminar 4 referencias duplicadas, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el Anexo 1. Se recuperaron 6 artículos a texto completo, de los cuales 3 se descartaron en el posterior proceso de discriminación, quedando para su análisis 3 artículos originales<sup>(11, 12, 22)</sup> (Anexo 3 y 4).

## Descripción y calidad de los artículos

Se han localizado 3 estudios de pruebas diagnósticas, 2 de ellos realizados de forma prospectiva, correspondientes a la fase III de Sackett, y el tercero con diseño caso control (fase II de Sackett).

## Estudios originales

Los 3 estudios recuperados de pruebas diagnósticas tuvieron como objetivo comparar la plataforma T2Candida con el hemocultivo en la identificación de las 5 especies de *Candida* spp. más frecuentemente aisladas en población pediátrica. Dos de ellos se realizaron prospectivamente (fase III de Sackett)<sup>(11, 22)</sup>, mientras que el tercero fue un estudio con diseño caso control (fase II de Sackett)<sup>(12)</sup>.

## Descripción de la población e intervención

La población fueron pacientes con sospecha clínica de candidemia, ingresados o no en la UCI pediátrica<sup>(11, 22)</sup>. La sospecha de candidemia en el estudio de Fisher *et al.*<sup>(11)</sup> se definió como al menos una enfermedad o condición previa con riesgo de candidemia (fracaso intestinal, neoplasia, anemia anaplásica, receptor de trasplante de células hematopoyéticas, paciente derivado a UCI) o con alguno de los siguientes factores de riesgo: catéter venoso central, toma de hemocultivo por sospecha de infección, inicio o cambio en la terapia antimicrobiana<sup>(11)</sup>. La edad mediana estuvo entre 4 y

6 años, con un 48,7%-70% de niñas. Tenían una estancia en UCI previa de 7 días (mediana). La enfermedad subyacente más frecuente fue la digestiva o abdominal y las hematológicas. Entre los factores de riesgo de candidemia invasiva más frecuentes, el catéter venoso central estuvo presente en todos los pacientes, la terapia antimicrobiana de amplio espectro en el 95%, la terapia antifúngica previa en el 84% y el tubo endotraqueal en el 71%<sup>(22)</sup>.

En el estudio de Hamula *et al.*<sup>(12)</sup> se seleccionaron 15 pacientes pediátricos, de entre 5 y 12 años, con candidemia. Los controles fueron 9 pacientes en los que el cultivo fue negativo.

En general, como las muestras de sangre en población pediátrica son de bajo volumen, se produjeron variaciones en la técnica con respecto a la población adulta. En ocasiones se requirió el pipeteo directo de sangre completa en el equipo T2Candida.

**Tabla 3. Características de los estudios seleccionados**

		Cendejas-Bueno <i>et al.</i> 2021 <sup>(22)</sup>	Fisher <i>et al.</i> 2022 <sup>(11)</sup>	Hamula <i>et al.</i> 2016 <sup>(12)</sup>
<b>Localización y año</b>		España 2017-2018	EE.UU 2015-2019	Grecia 2011-2013
<b>Fase de Sacket</b>		III	III	II
<b>n</b>		63	474	24 (15 casos y 9 controles)
<b>Edad mediana en años (IQR)</b>		4 (12-1)	6,1 (2,6-11,8)	Rango 2-12
<b>Sexo masculino n (%)</b>		19 (30,16)	243 (51,3)	ND
<b>Estancia mediana previa en UCI en días (IQR)</b>		7 (16,75-2)	ND	ND
<b>Mediana en la puntuación <i>Candida</i> (IQR)</b>		2 (3-1)	ND	ND
<b>Enfermedad subyacente n (%)</b>	oncológica	3 (4,76)	113 (23,8)	ND
	hematológica	16 (25,39)	156 (32,9)	ND
	abdominal	19 (30,15)	92 (19,4)	ND
	cardiovascular	10 (15,87)	28 (5,9)	ND
	inmunológica	3 (4,76)	ND	ND
	respiratoria	ND	39 (8,2)	ND
	trasplante de órgano sólido	ND	30 (6,3)	ND
	trasplante células madre	ND	42 (9,2)	ND
	cirugía/trauma	ND	42 (8,9)	ND
	otras	12 (19,05)	63 (13,3)	ND

**Tabla 3. Características de los estudios seleccionados**

		Cendejas-Bueno <i>et al.</i> 2021 <sup>(22)</sup>	Fisher <i>et al.</i> 2022 <sup>(11)</sup>	Hamula <i>et al.</i> 2016 <sup>(12)</sup>
<b>Factores de riesgo para candidemia n (%)</b>	cirugía abdominal	28 (44,44)	ND	ND
	catéter venoso central	63 (100)	ND	ND
	tubo endotraqueal	45 (71,42)	ND	ND
	infección bacteriana	29 (46,03)	ND	ND
	nutrición parenteral total	40 (63,49)	ND	ND
	hemodiálisis	9 (14,28)	ND	ND
	fiebre al ingreso	27 (42,85)	ND	ND
	neutropenia	19 (30,15)	ND	ND
	trombocitopenia	43 (68,25)	ND	ND
	terapia antifúngica previa	53 (84,12)	ND	ND
	aislamiento <i>Candida</i>	21 (33,33)	ND	ND
	terapia con ATB de amplio espectro	60 (95,23)	ND	ND
	enfermedad metabólica crónica	1 (1,58)	ND	ND
	<i>Candida</i> en orina	10 (15,87)	ND	ND
<b>Exclusiones (n)</b>		4*	48 (29*) -pesar <4kg -CI en los 30 días previos -terapia antifúngica	0
<b>T2Candida</b>	Muestra	3ml	2-10,5 ml	2ml
	Pruebas realizadas n	107	474	24
	Resultados inválidos n (%)	10 (9,3)	29 (6,1)	0
	Tiempo de análisis	ND	4-8 horas	ND
	Ventana diagnóstica†	ND	0-14 días	ND

ATB: antibióticos; CI: candidiasis invasiva; IQR: rango intercuartílico; ND: datos no disponibles; UCI: unidad de cuidados intensivos

\*resultado inválidos

†tiempo

## Descripción de las medidas de resultado

### *Validez diagnóstica*

Los investigadores evaluaron la validez de la prueba a estudio comparada con la prueba de referencia (hemocultivo o cultivo de fluido estéril):

- sensibilidad, especificidad
- valores predictivos positivos y negativos
- cocientes de probabilidad: calculado por la autora a partir de los valores de sensibilidad y especificidad.

### Riesgo de sesgos

De los 3 estudios seleccionados, 2 tuvieron un bajo o moderado-bajo riesgo de sesgo<sup>(11, 22)</sup>. El diseño fue prospectivo (estudios fase III de Sackett) en esos dos trabajos, realizado en pacientes con riesgo de candidiasis invasiva moderado-alto, aunque uno se centró solo en las UCIs pediátricas, por lo que el riesgo de infección micótica aumentó<sup>(22)</sup>. Fisher *et al.*<sup>(11)</sup> afirmaron que, aun cuando se incluyó cualquier forma de candidiasis invasiva, sólo se recogió un caso que no presentó candidemia, por lo que los resultados no serían generalizables a todas las formas de candidiasis invasiva. La prueba a estudio se evaluó de forma cegada y ofreció resultados de forma automática con los umbrales diagnósticos preestablecidos, y aunque el sistema requiere muestras de al menos 3 ml, en ocasiones se utilizaron volúmenes inferiores pipeteados de forma manual, de manera que no se alterarían los resultados de la prueba<sup>(11, 22)</sup>. La principal limitación fue que, aunque el cultivo es la prueba de referencia establecida en la candidiasis invasiva, presenta valores bajos de sensibilidad, aumentando potencialmente la posibilidad de clasificar erróneamente algunos positivos como falsos positivos, subestimando los parámetros de validez diagnóstica de la prueba a estudio. Además, los autores excluyeron los valores inválidos de la prueba T2Candida, realizando un análisis por protocolo. Este hecho podría ocasionar una variedad de sesgo de espectro, ya que las distribuciones de los resultados en enfermos y no enfermos están más diferenciadas, aumentando la capacidad discriminativa de la prueba.




En el trabajo de Hamula *et al.*<sup>(12)</sup>, al tratarse de un diseño caso control, el riesgo de sesgo fue alto. La principal limitación radicó en el espectro de pacientes, que no fue adecuado, ya que el diagnóstico de los participantes era conocido antes de realizar la prueba a estudio. Como consecuencia, los resultados de este diseño no se podrían aplicar directamente a la práctica clínica habitual, ya que no se realizó la prueba a estudio a poblaciones

de enfermos reales en los que no hay un diagnóstico establecido sino una sospecha clínica (Figura 1 y Anexo 5). Además, los autores de los estudios declararon conflicto de interés.

**Figura 1. Evaluación de riesgo de sesgo según QUADAS-2.**

	Riesgo de sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia	Flujo y tiempos	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Cendejas Bueno 2021	+	+	-	+	+	+	?
Fisher 2022	+	+	-	-	?	+	?
Hamula 2016	-	+	-	+	-	+	?

 Alto	 Dudoso	 Bajo
--	--	--

## Principales resultados

### Validez diagnóstica

Los estudios con diseño prospectivo mostraron una sensibilidad entre 79,2% y 100% y especificidad entre 94,9% y 97,1%, con unos cocientes de probabilidad (CP) positivos >19 y negativos con valores igual a 0, indicativo de una prueba excelente (Tabla 4).

En el trabajo con diseño caso control, todos los pacientes fueron clasificados correctamente, no observándose valores falsos positivos o falsos negativos<sup>(12)</sup>.

En el estudio de Fisher *et al.*<sup>(11)</sup>, se realizó un análisis de sensibilidad reduciendo el tiempo en que se había producido el diagnóstico, de manera que, comparado con la ventana establecida entre los 0 y 14 días, la sensibilidad aumentó hasta 90,5% (IC95%: 69,6-98,8%) cuando se estrechó el tiempo hasta 0-2 días, manteniendo los valores de especificidad.

**Tabla 4. Resultados de validez de los estudios**

	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)*	VPN (IC95%)*	CPP* (IC95%)	CPN* (IC95%)
<b>Cendejas Bueno <i>et al.</i> 2021<sup>(22)</sup></b>	100% (51-100)	94,9% (81,6-98,3)	57,1% (25-84,2)	100% (93,6-100)	19,67 (6,53-59,23)	0
<b>Fisher <i>et al.</i> 2022<sup>(11)</sup></b>	79,2% (59,5-90,8)	97,1% (95-98,3)	61,3% (43,8-76,3)	98,8% (97,2-99,5)	27,31 (15,08-49,47)	0,21 (0,10-0,47)
<b>Hamula <i>et al.</i> 2016<sup>(12)</sup></b>	100% (79,6-100)	100% (70,1-100)	100% (79,6-100)	100% (70,1-100)	-	0

CPN: cociente de probabilidad negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; ND: datos no disponibles

\*datos calculados por la autora

# Evaluación económica

Se han recuperado 2 publicaciones financiadas por la industria, que recogieron el coste-efectividad de T2Candida basado en modelos de árbol de decisión teórico en población adulta. Los autores estimaron que, en un hospital con 5.100 pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva, se podrían ahorrar 5,8 millones de dólares y evitar el 61% de la mortalidad teórica relacionada con la candidemia<sup>(23)</sup>. En el segundo trabajo, los autores compararon la prueba T2Candida con la terapia antimicótica empírica y con la terapia dirigida por el hemocultivo. La T2Candida se mostró menos costosa y más efectiva que la terapia dirigida por hemocultivo, pero menos costosa aunque menos efectiva que el tratamiento empírico. Según el análisis de sensibilidad realizado, el coste efectividad sería altamente dependiente de la prevalencia de la enfermedad y su principal ventaja radicaría en la capacidad de retrasar o parar el tratamiento empírico en pacientes con bajo riesgo de enfermedad por candidiasis<sup>(24)</sup>.

En un estudio observacional se comparó la duración del tratamiento en pacientes en los que no hubo evidencia de infección fúngica frente a los pacientes en los que se comenzó el tratamiento después de realizar la prueba T2Candida. La media de duración del tratamiento antifúngico fue de 6,7 frente a 2,4 días, respectivamente. Los resultados mostraron una reducción de 280\$ por paciente debido a la reducción de antimicóticos innecesarios<sup>(25)</sup>.





# Impactos

## Impacto en salud

- Los métodos de diagnóstico de la candidiasis invasiva requieren de varios días y son poco sensibles, lo que conlleva un retraso en el inicio de la terapia antifúngica, que a su vez está asociado a un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad<sup>(25)</sup>.
- El hemocultivo es la prueba de referencia en la candidiasis, aunque su sensibilidad es <50%, por lo que los falsos positivos encontrados en la T2Candida podrían estar sobreestimados.
- La plataforma T2Candida es una tecnología que está comercialmente disponible y ofrece resultado en 3-5 horas.
- Esta herramienta diagnóstica ha obtenido altas cifras de sensibilidad, aunque menores en población pediátrica en comparación con la población adulta (91,1%)<sup>(1)</sup>.
- Además, la sensibilidad depende de la probabilidad pre-test, por lo que su rendimiento sería mayor en pacientes ingresados en UCI con factores de riesgo de candidiasis invasiva<sup>(9)</sup>.
- Su aplicabilidad está limitada actualmente a la identificación de 5 especies de *Candida* spp.<sup>(9)</sup>.

## Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se han identificado aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal, político o cultural en esta tecnología

## Impacto económico de la tecnología

- El uso empírico de agentes antifúngicos tiene como consecuencia un aumento de los costes, de las resistencias, toxicidad e interacciones farmacológicas<sup>(25)</sup>.
- El uso de esta tecnología podría reducir la duración del tratamiento antifúngico con la reducción económica que de ello se derive<sup>(25)</sup>.
- Un estudio coste-efectividad estimó un ahorro de 5,8 millones de dólares al evitar el 61% de la mortalidad teórica relacionada con la candidemia<sup>(23)</sup>.

- En otro trabajo, la estrategia T2Candida se mostró menos costosa y más efectiva que la terapia dirigida por hemocultivo, aunque menos efectiva que el tratamiento empírico<sup>(24)</sup>.

# Difusión e introducción esperada de la tecnología

Este producto se encuentra comercialmente disponible. Según la compañía T2Biosystems, alrededor de 200 hospitales en el mundo están usando esta tecnología<sup>(26)</sup>. Se desconoce el estado de difusión en España.



# Recomendaciones e investigación en curso

## Investigación en curso

No se han localizado estudios en marcha sobre esta tecnología en las bases de datos *clinicaltrial.gov*, *Clinical Trial Register* o *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*.

## Guías y directrices

Se localizaron 3 documentos en los que, en dos de ellos, se hace referencia al panel T2MR como procedimiento para diagnosticar la candidiasis.

- **Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)<sup>(10)</sup>**: 2017. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. Documento de la SEIMC que ofrece recomendaciones sobre métodos diagnósticos en la bacteriemia y fungemia.
- **Clinical Practice Guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA)<sup>(27)</sup>**: 2016. Guía de práctica clínica en la que se menciona esta tecnología como prometedora con limitados estudios clínicos.
- **Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva (SEIP)<sup>(6)</sup>**: 2011. En este documento no se hace referencia a la tecnología T2RM en el diagnóstico de la candidiasis en pediatría.



# Puntos clave

- La plataforma diagnóstica T2Candida se basa en tecnología de resonancia magnética T2 (T2MR) para la detección, en una muestra sanguínea, de las 5 especies de *Candida* más frecuentes.
- Los objetivos específicos de esta revisión se centraron en valorar la seguridad y efectividad de la plataforma diagnóstica T2MR para el diagnóstico de la candidiasis invasiva en población pediátrica.
- Se buscó en las bases de datos referenciales (hasta mayo de 2023) MedLine, Embase y WoS, así como en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías y EuroScan. También se revisó manualmente diversos sitios web relacionados con el tema.
- Se seleccionaron los estudios en los que se evaluó la seguridad y/o efectividad de la T2Candida en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, área bajo la curva ROC) y/o precisión (correlación o variabilidad) en el diagnóstico de candidiasis invasiva en pediatría.
- Se recuperaron 3 estudios de pruebas diagnósticas, uno de ellos con diseño caso control y riesgo de sesgo alto, en los que comparó T2Candida con el cultivo microbiológico. El principal problema metodológico radicó en la prueba de referencia, ya que el hemocultivo muestra valores bajos de sensibilidad, por lo que podría ocasionar errores en la clasificación de los pacientes.
- Los resultados de los estudios mostraron valores de sensibilidad y especificidad altos (entre 79,2%-100% y 94,9%-97,1%, respectivamente). El valor de los cocientes de probabilidad (CP) obtenidos (CP positivo >19 y CP negativo=0) indicaron que la prueba generaría evidencia diagnóstica concluyente.
- Se han recuperado 2 estudios económicos. En uno de ellos se estimó un ahorro de 5,8 millones de dólares al evitar el 61% de la mortalidad teórica relacionada con la candidiasis en el adulto, mientras que en el segundo, la estrategia T2Candida se mostró menos costosa y más efectiva que la terapia dirigida por hemocultivo, aunque menos efectiva que el tratamiento empírico.





# Anexos

## Anexo 1. Metodología empleada para la realización de la ficha de evaluación

<b>Pregunta de investigación</b>	¿Es segura y/o efectiva —en términos de validez diagnóstica y precisión— la plataforma de resonancia magnética T2 (T2RM) para el diagnóstico de infecciones invasivas por <i>Candida</i> en población pediátrica?
<b>Objetivos específicos</b>	Se centraron en valorar la seguridad y/o la eficacia —sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, área bajo la curva ROC, correlación, reproducibilidad— de la T2RM para el diagnóstico de infecciones invasivas por <i>Candida</i> en población pediátrica
<b>Tipo de estudio</b>	Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA <sup>a</sup>
<b>Búsqueda bibliográfica</b>	<p><b>Fecha de búsqueda:</b> hasta mayo de 2023</p> <p><b>Bases de datos referenciales:</b> MedLine (OVID), EMBASE, WoS y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library</p> <p><b>Otras fuentes:</b> <i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>, <i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)</i>, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS<sup>b</sup>, Organización Mundial de la Salud (OMS), los <i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>, <i>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>, <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados</p> <p><b>Bases de datos de estudios en marcha:</b> <i>ClinicalTrials.gov</i> (<a href="http://clinicaltrials.gov/">http://clinicaltrials.gov/</a>) e <i>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i></p>
<b>Criterio de inclusión</b>	<p><b>Población:</b> pacientes pediátricos con sospecha de infección invasiva por <i>Candida</i></p> <p><b>Intervención:</b> plataforma diagnóstica T2RM</p> <p><b>Comparación:</b> cultivo microbiológico</p> <p><b>Resultados:</b> seguridad, eficacia —en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, área bajo la curva ROC) y precisión (correlación, reproducibilidad)</p>

<b>Criterio de exclusión</b>	<p>Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas</p> <p>Resúmenes de congresos</p> <p>Estudios preclínicos realizados sobre animales, <i>ex vivo</i> o <i>in vitro</i></p> <p>Estudios de descripción &lt;10 pacientes</p> <p>Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes</p> <p>Estudios en los que no sea posible obtener los datos de la tabla 2x2</p>
<b>Extracción de los datos</b>	<p>La selección de los artículos y la extracción de los datos se realizó por un investigador experimentado. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad y eficacia</p>
<b>Síntesis de la evidencia</b>	<p>La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa</p>
<b>Evaluación del riesgo de sesgo</b>	<p>Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane<sup>c</sup>. La evaluación del riesgo de sesgo la realizó un investigador experimentado. La herramienta utilizada fue QUADAS-2<sup>d</sup> para los estudios de pruebas diagnósticas</p>

<sup>a</sup> Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-511.

<sup>b</sup> <http://www.redets.msssi.gob.es/>

<sup>c</sup> Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [acceso enero 2018]. URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

<sup>d</sup> Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.

## Anexo 2. Estrategias de búsqueda

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <2019 to May 05, 2023

---

- #1 \*”Candidemia”/
- #2 Candidiasis/ or Candidiasis, Invasive/
- #3 di.fs.
- #4 (1 or 2) and 3
- #5 adolescent/ or exp child/ or exp infant/
- #6 intensive care units/ or exp intensive care units, pediatric/
- #7 5 or 6
- #8 4 and 7
- #9 Magnetic Resonance Spectroscopy/
- #10 8 and 9
- #11 (candidiasis or candidemia or candida? or albicans).m\_titl.
- #12 (pediatric or child\* or infant or adolescent?).ti,kw.
- #13 (“magnetic resonance” or MR or “T2MR” or “T2?candida”).ti,kw,ab.
- #14 11 and 12 and 13
- #15 10 or 14

### **EMBASE**

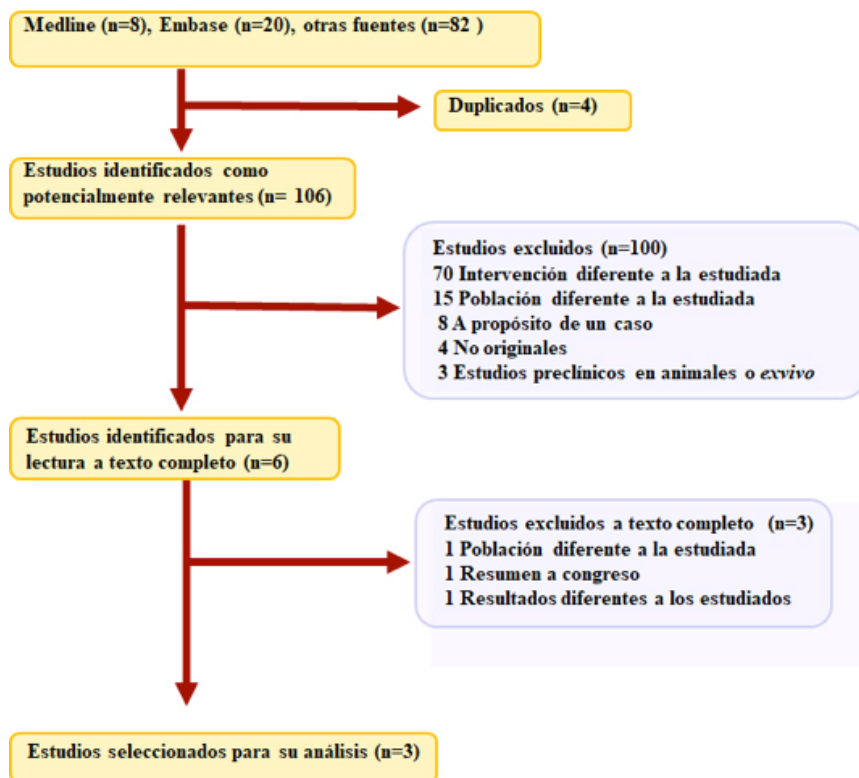
- #1 ‘candidemia’/dm\_di
- #2 ‘candidiasis’/dm\_di OR ‘invasive candidiasis’/dm\_di
- #3 ‘adolescent’/exp OR ‘adolescent’ OR ‘child’/exp OR ‘child’ OR ‘infant’/exp OR ‘infant’
- #4 ‘intensive care unit’/exp OR ‘pediatric intensive care unit’/exp
- #5 ‘nuclear magnetic resonance’/exp
- #6 #1 OR #2
- #7 #3 OR #4
- #8 #5 AND #6 AND #7
- #9 candidiasis:ti OR candidemia:ti OR candida?:ti OR albicans:ti
- #10 pediatric:ti,kw OR child\*:ti,kw OR infant:ti,kw OR adolescent?:ti,kw

- #11 'magnetic resonance':ti,kw OR mr:ti,kw OR 't2mr':ti,kw OR 't2?candida':ti,kw
- #12 #9 AND #10 AND #11
- #13. #8 OR #12
- #14. (#8 OR #12) AND [embase]/lim
- #15. #13 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

## **WOS**

- #1 TS=(candidiasis or candidemia or candida? or albicans)
- #2 TS=(pediatric or child\* or infant or adolescent?)
- #3 TS=("magnetic resonance" or MR or "T2MR" or "T2?candida")
- #4 #1 AND #2 AND #3

## Anexo 3. Diagrama de flujo



## Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo

Motivo de exclusión	Referencia
<b>Población diferentes a la de interés</b>	Gill CM, Kenney RM, Hencken L, Mlynarek ME, Alangaden GJ, Samuel LP, et al. T2 Candida versus beta-D-glucan to facilitate antifungal discontinuation in the intensive care unit. <i>Diagnostic microbiology and infectious disease</i> . 2019;95(2):162-5.
<b>Resultados diferentes a los de interés</b>	Falces-Romero I, Romero-Gomez MP, Moreno-Ramos F, Mingorance J, Garcia-Rodriguez J, Cendejas-Bueno E. Epidemiology of bloodstream Candida species in a Spanish tertiary care hospital as a guide for implementation of T2MR (T2CANDIDA R) for rapid diagnosis of candidemia. <i>Medical mycology</i> . 2021;59(4):350-4.
<b>Comunicación a congreso</b>	Fagnani R, Resende MR, Schreiber AZ, Trabasso P, Moretti ML. Candidemia in pediatric patients in a Brazilian hospital: Five years of surveillance. <i>Mycoses</i> . 2012;55:244

## Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo

Riesgo de sesgo según la herramienta QUADAS-2				
		Cendejas Bueno <i>et al.</i> <sup>(22)</sup>	Fisher <i>et al.</i> <sup>(11)</sup>	Hamula <i>et al.</i> <sup>(12)</sup>
<b>Sesgo de selección</b>	La muestra fue consecutiva o aleatoria	No especificado	Cálculo tamaño muestral	No
	Se evitó el diseño caso control	Sí	Sí	Caso control
	Se evitaron exclusiones inapropiadas	Sí, se excluyen pacientes con bajo riesgo de candidiasis	Excluyen: peso <4kg, <120días y bajo riesgo de candidiasis	Edad entre 5 y 12 años
	Aplicabilidad	Sí, aunque pacientes UCI	Excluyen neonatos	No
	<b>RIESGO DE SESGO</b>	<b>BAJO</b>	<b>BAJO</b>	<b>ALTO</b>
<b>Sesgo relacionado con la prueba a estudio</b>	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba de referencia	Sí	Sí	Incierto
	Se especificó el punto de corte	Según fabricante	Según fabricante	Según fabricante
	Aplicabilidad	Sí	Sí	Sí
	<b>RIESGO DE SESGO</b>	<b>BAJO</b>	<b>BAJO</b>	<b>BAJO</b>
<b>Sesgo relacionado con la prueba de referencia</b>	El estándar de referencia clasifica correctamente a la enfermedad estudiada	No, el hemocultivo tiene una sensibilidad <50%	No, el hemocultivo tiene una sensibilidad <50%	No, el hemocultivo tiene una sensibilidad <50%
	Interpretación de la prueba cegada a los resultados de la prueba a estudio	Incierto	Incierto	Incierto
	Aplicabilidad	Incierto porque el umbral del cultivo puede variar	Incierto porque el umbral del cultivo puede variar	Incierto porque el umbral del cultivo puede variar
	<b>RIESGO DE SESGO</b>	<b>ALTO</b>	<b>ALTO</b>	<b>ALTO</b>

<b>Riesgo de sesgo según la herramienta QUADAS-2</b>				
		<b>Cendejas Bueno <i>et al.</i><sup>(22)</sup></b>	<b>Fisher <i>et al.</i><sup>(11)</sup></b>	<b>Hamula <i>et al.</i><sup>(12)</sup></b>
<b>Sesgo relacionado con el flujo y cronograma</b>	Intervalo entre prueba a estudio y prueba de referencia adecuado	Sí, extracción de muestras para ambas pruebas simultáneamente	24h desde la toma de hemocultivo	<48 desde la toma de hemocultivo
	A todos los pacientes se les realizó la misma prueba de referencia	Sí	Sí	Sí
	Se incluyeron a todos los pacientes en el análisis	Se excluyeron 2 resultados T2 inválidos	48 pérdidas: -19 no se enviaron al laboratorio -29 resultados T2 inválidos	Sí
	<b>RIESGO DE SESGO</b>	<b>BAJO</b>	<b>ALTO</b>	<b>BAJO</b>
<b>Otros: financiación industria</b>		Werfen Spain S.A. Pequeño tamaño muestral	National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH Los autores declaran conflicto de interés	Pfizer y Merck Pequeño tamaño muestral
<b>Riesgo de sesgo</b>		<b>BAJO</b>	<b>BAJO-MODERADO</b>	<b>ALTO</b>



# Referencias

1. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):892-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu959>.
2. Falces-Romero I, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Mingorance J, García-Rodríguez J, Cendejas-Bueno E. Epidemiology of bloodstream *Candida* species in a Spanish tertiary care hospital as a guide for implementation of T2MR (T2CANDIDA®) for rapid diagnosis of candidemia. *Med Mycol*. 2021;59(4):350-354. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa056>.
3. Pfaller MA, Wolk DM, Lowery TJ. T2MR and T2Candida: novel technology for the rapid diagnosis of candidemia and invasive candidiasis. *Future Microbiol*. 2016;11(1):103-17. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.111>.
4. Marco F. Molecular methods for septicemia diagnosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(9):586-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.03.002>
5. Tang DL, Chen X, Zhu CG, Li ZW, Xia Y, Guo XG. Pooled analysis of T2 *Candida* for rapid diagnosis of candidiasis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):798. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4419-z>.
6. Figueras C, Díaz de Heredia C, García JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al; Grupo de Estudio de la Infección Fúngica Invasiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(5):337.e1-337.e17. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.12.012>.
7. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Munoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, et al; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):345-61. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.01.008>.
8. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, et al; Barcelona Candidemia Project Study Group. Candidemia

- in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):224-9. doi:10.1097/01.inf.0000202127.43695.06.
9. Monday LM, Parraga Acosta T, Alangaden G. T2Candida for the Diagnosis and Management of Invasive Candida Infections. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(3). <https://doi.org/10.3390/jof7030178>
  10. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. Cercenado Mansilla E y Cantón Moreno R, editores. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2017. 66 p. (Rodríguez Díaz JC, coord. *Procedimientos en Microbiología Clínica*; vol 62).
  11. Fisher BT, Boge CLK, Xiao R, Shuster S, Chin-Quee D, Allen J, et al. Multicenter prospective study of biomarkers for diagnosis of invasive candidiasis in children and adolescents. *clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;75(2):248-59. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab928>.
  12. Hamula CL, Hughes K, Fisher BT, Zaoutis TE, Singh IR, Velegraki A. T2Candida provides rapid and accurate species identification in pediatric cases of candidemia. *American journal of clinical pathology*. 2016;145(6):858-61. <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQW063>
  13. Martínez MC. Evaluación de biomarcadores serológicos de candidiasis invasiva para su aplicación clínica [tesis doctoral]. Madrid: Complutense de Madrid; 2017.
  14. White SK, Walker BS, Hanson KE, Schmidt RL. Diagnostic accuracy of beta-d-glucan (Fungitell) testing among patients with hematologic malignancies or solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 2019;151(3):275-85. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy135>
  15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive Candidiasis Statistics 2023 [internet]. Atlanta: CDC; 2023 [acceso 27/06/2023]. URL: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/statistics.html>.
  16. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(4):O245-54. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12380>
  17. Warris A, Pana ZD, Oletto A, Lundin R, Castagnola E, Lehrnbecher T, et al. Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in Europe. An 11-year multinational retrospective study. *Pediatric*

- Infectious Disease Journal. 2020;39(2):114-20. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002530>
18. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43(4):1829-35. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.4.1829-1835.2005>
  19. Peman J, Canton E, Minana JJ, Florez JA, Echeverria J, Ortega DN, et al. Variación de la epidemiología de las fungemias y de la sensibilidad al fluconazol de los aislamientos de hemocultivos en los últimos 10 años en España: resultados del estudio FUNGEMYCA. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28(2):91-9. <https://doi.org/doi:10.1016/j.riam.2011.02.005>
  20. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6:S3-S11. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix046>
  21. Mesini A, Bandettini R, Caviglia I, Fioredda F, Amoroso L, Faraci M, et al. *Candida* infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. *Mycoses*. 2017;60(2):118-23. <https://doi.org/10.1111/myc.12570>
  22. Cendejas-Bueno E, Falces-Romero I, Laplaza-Gonzalez M, Escosa-Garcia L, Schuffelmann-Gutierrez C, Romero-Gomez MP, et al. Candidemia diagnosis with T2 nuclear magnetic resonance in a PICU: a new approach. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2021;22(2):e109-e14. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002548>
  23. Bilir SP, Ferrufino CP, Pfaller MA, Munakata J. The economic impact of rapid *Candida* species identification by T2Candida among high-risk patients. *Future Microbiol*. 2015;10:1133-44. <https://doi.org/10.2217/FMB.15.29>
  24. Walker B, Powers-Fletcher MV, Schmidt RL, Hanson KE. Cost-effectiveness analysis of multiplex PCR with Magnetic Resonance detection versus empiric or blood culture-directed therapy for management of suspected candidemia. *J Clin Microbiol*. 2016;54(3):718-26. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02971-15>.
  25. Patch ME, Weisz E, Cubillos A, Estrada SJ, Pfaller MA. Impact of rapid, culture-independent diagnosis of candidaemia and invasive candidiasis in a community health system. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl\_4):iv27-iv30. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dky046>

26. T2Biosystems, Inc. T2Dx Instrument 2022 [internet]. Lexington: T2Biosystems, Inc; 2023 [acceso 27/06/2023]. URL: <https://www.t2biosystems.com/products-technology/t2dx-instrument/>
27. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ933>

