



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y DESENLACES DE LA
CANDIDIASIS INVASORA EN ADULTOS EN UN HOSPITAL DE ALTA
COMPLEJIDAD

Autor:

Alexander Salinas Cesar

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Infectología

Bogotá-Colombia

2022

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y DESENLACES DE LA
CANDIDIASIS INVASORA EN ADULTOS EN UN HOSPITAL DE ALTA
COMPLEJIDAD

Autor

Alexander Salinas Cesar

Tutores

Jairo Enrique Pérez Franco

Nicolas Molano Gonzalez

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Infectología

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2022

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y DESENLACES DE LA CANDIDIASIS INVASORA EN ADULTOS EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD

Instituciones participantes: Fundación Cardio infantil-Instituto del Corazón

Tipo de investigación: estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal

Investigador principal: Alexander Salinas Cesar

Investigadores asociados:

Asesor clínico o temático: Jairo Enrique Pérez Franco

Asesor metodológico: Nicolas Molano Gonzalez

Maria Camila Castro Fuentes (Estudiante de pregrado Medicina – Universidad del Rosario)

Contenido

1. <u>Introducción</u>	8
1.1 <u>Planteamiento del problema</u>	8
1.2 <u>Justificación</u>	11
2. <u>Marco Teórico</u>	12
3. <u>Pregunta de investigación</u>	15
4. <u>Objetivos</u>	16
4.1 <u>Objetivo general</u>	16
4.2 <u>Objetivos específicos</u>	16
5. <u>Formulación de hipótesis</u>	16
6. <u>Metodología</u>	17
6.1 <u>Tipo y diseño de estudio</u>	17
6.2 <u>Población y muestra</u>	17
6.3 <u>Criterios de inclusión y exclusión</u>	17
6.3.1 <u>Criterios de inclusión</u>	17
6.3.2 <u>Criterios de exclusión</u>	18
6.4 <u>Tamaño de muestra</u>	18
6.5 <u>Muestreo</u>	18
6.6 <u>Definición y operacionalización de variables</u>	18
6.6.1 <u>Definiciones</u>	18
6.6.2 <u>Operacionalización de variables</u>	19
6.7 <u>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</u>	22
6.8 <u>Plan de procesamiento de muestras biológicas</u>	23
6.9 <u>Plan análisis de datos</u>	23
6.10 <u>Alcances y límites de la investigación</u>	24
7. <u>Aspectos éticos</u>	25
8. <u>Administración del proyecto</u>	27
8.1 <u>Presupuesto</u>	27
8.2 <u>Cronograma</u>	28
9. <u>Resultados</u>	29

<u>10. Discusión</u>	35
<u>11. Conclusiones</u>	37
<u>12. Referencias</u>	38

Resumen:

Introducción: La candidiasis invasora es una infección grave, asociada a la atención de la salud y con alta mortalidad generada por *Candida* spp. Esta infección compromete cualquier órgano, principalmente el lecho sanguíneo. Es causada por *Candida* spp.; siendo más común *Candida albicans*, pero tiende hacia las especies *Candida no albicans*.

Objetivos: Describir las características clínicas de la candidiasis invasora, los factores de riesgos, las especies más frecuentes y los desenlaces de mortalidad.

Métodos: Es un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal, involucrando 8 años, de 2013 a 2020.

Resultados: 253 episodios fueron identificados, 45% mujeres con una mediana en edad de 62 años (49-79). Las infecciones mayormente fueron candidemia 67%, infección intraabdominal 37%, endocarditis y mediastinitis 6%. *C. albicans* (49%), *C. glabrata* (16%), *C. tropicalis* (13%), *C. parapsilosis* (11%) y *C. krusei* (6%) fueron los principales agentes. En la mayoría hubo sensibilidad a los antifúngicos. El 38% de *C. parapsilosis* fueron resistentes a fluconazol. La mortalidad fue 49%, más altas en *C. glabrata* (57%) y *C. krusei* (73%). Los factores asociados a mortalidad fueron uso previo de catéter venoso central (OR 2.07; IC 95% 1.24 -3.46), uso previo de catéter de hemodiálisis (OR 2.11; IC 95% 1.15-3.87), inmunosupresión por esteroides (OR 3.33; IC 95% 1.85-6) y por otros medicamentos (OR 2.07; IC 95% 1.08-3.98).

Conclusiones: La candidiasis invasora van en aumento conllevando a gran mortalidad y con tendencia creciente de las especies *Candida no albicans*.

Palabras claves: candidiasis invasora, candidemia, mortalidad, factores de riesgos y resistencia a antifúngicos.

Abstract:

Introduction: Invasive candidiasis is a serious, health care-associated infection with high mortality caused by *Candida* spp. This infection compromises any organ, mainly the blood bed. It is caused by *Candida* spp.; *Candida albicans* being most common but tending toward non-*albicans* *Candida* species.

Objectives: Describe the clinical characteristics of invasive candidiasis, the risk factors, the most frequent species, and the mortality outcomes.

Methods: It is a descriptive, retrospective, and cross-sectional observational study, involving 8 years, from 2013 to 2020.

Results: 253 episodes were identified, 45% women with a median age of 62 years (49-79). The infections were mainly candidemia 67%, intra-abdominal infection 37%, endocarditis and mediastinitis 6%. *C. albicans* (49%), *C. glabrata* (16%), *C. tropicalis* (13%), *C. parapsilosis* (11%) and *C. krusei* (6%) were the main agents. In most there was sensitivity to antifungals. Thirty-eight percent of *C. parapsilosis* were resistant to fluconazole. Mortality was 49%, higher in *C. glabrata* (57%) and *C. krusei* (73%). Factors associated with mortality were prior use of a central venous catheter (OR 2.07; 95% CI 1.24-3.46), prior use of a hemodialysis catheter (OR 2.11; 95% CI 1.15-3.87), immunosuppression by steroids (OR 3.33; CI 95% 1.85-6) and by other medications (OR 2.07; 95% CI 1.08-3.98).

Conclusions: Invasive candidiasis is increasing, leading to high mortality and with an increasing trend of non-*albicans* *Candida* species.

Key words: Invasive candidiasis, candidemia, mortality, risk factors, and antifungal resistance.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La candidiasis invasora se refiere a las infecciones del torrente sanguíneo por *Candida* spp. (es decir, candidemia) y a las infecciones de tejidos profundos que surge de la diseminación hematógena o de la inoculación directa de especies de *Candida* en un sitio estéril, como la cavidad peritoneal, absceso intraabdominal, peritonitis u osteomielitis entre otras(1). El aumento de la incidencia de candidiasis invasora en el ámbito hospitalario es de gran preocupación, debido a que cada vez cobra más importancia como causa de infección asociada al cuidado de la salud(2). La incidencia de candidemia varía según la región geográfica, la epidemiología local, la edad y otros factores. La mayoría de las encuestas nacionales importantes informan una incidencia de 3 a 5 por cada 100.000 personas en la población general y del 1 al 2% de todas las admisiones médicas y quirúrgicas en la UCI(3). Según estimaciones, la candidiasis invasora afecta a más de 250.000 personas en todo el mundo cada año y es la causa de más de 50.000 muertes(3).

La candidemia se ha citado como la cuarta infección del torrente sanguíneo más común en los Estados Unidos con un costo anual estimado de 2.000 millones de dólares y una mortalidad que supera el 40% a pesar de la administración de terapia antimicótica en las modernas unidades de cuidados intensivos(4). En un estudio epidemiológico de siete países latinoamericanos que incluía pacientes colombianos, se reportó una incidencia general de candidemia de 1.18 casos por cada 1.000 admisiones en el conjunto de hospitales incluidos en el estudio(5). En Colombia, especialmente en las unidades de cuidados intensivos, la candidemia es una causa frecuente de infección del torrente sanguíneo y representa el 88 % de las infecciones fúngicas en pacientes hospitalizados, con una mortalidad entre 36 y 78 %. Su incidencia en Colombia es mayor a la reportada en los países desarrollados e, incluso superior a otros países de Latinoamérica. En Colombia se reportó la incidencia más alta: 1.98 casos y, en Chile, la más baja: 0.33 casos por 1.000 admisiones(6). Estos datos contrastan con las tasas más bajas de incidencia de candidemia reportadas en los Estados Unidos,

con 0.96 casos, y en Europa, con 0.38 casos por 1.000 admisiones. La incidencia de la candidiasis invasora en unidades de cuidados intensivo (UCI) es diez veces mayor que en los servicios quirúrgicos o de hospitalización. El costo estimado de cada episodio de candidiasis invasora en adultos hospitalizados en Colombia, especialmente en candidemia, equivalieron a COP\$ 6,437,210.186 en el 2013(7).

Esto es atribuido al uso más frecuente de modalidades terapéuticas de soporte vital avanzado, algunos procedimientos quirúrgicos y el implante de dispositivos protésicos. La frecuencia de esta infección varía de acuerdo con el servicio de hospitalización y los factores de riesgo del paciente(8). Paralelamente, se han venido observando cambios en la epidemiología de las especies de *Candida*, variaciones en su prevalencia y en la resistencia a los antimicóticos, por lo que la carga que supone esta enfermedad en términos de morbilidad, mortalidad y gastos son muy considerables(5).

Se ha descrito que la infección por *Candida spp* representa más del 70% de las infecciones fúngicas en pacientes hospitalizados(2). El 90% es causado por cinco especies: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*(9). Sin embargo, existen diferencias significativas en la distribución de *Candida spp.*, la gravedad de la enfermedad atribuible y su susceptibilidad antifúngica, además desconocemos cual es el impacto y desenlaces como la mortalidad de la infección por especies de *Candida* no-*albicans* en Colombia debido a que los datos locales contrastan con los del resto del mundo. En un estudio de 15 hospitales en la ciudad de Medellín las especies más comúnmente aisladas fueron *Candida albicans* (40.8%), seguida de *Candida parapsilosis* (23.1%) y *Candida tropicalis* (17.0%). La concordancia global entre los resultados de la identificación por MALDI-TOF/MS y la identificación molecular fue del 99.3%. La susceptibilidad a anidulafungina y caspofungina por el método de microdilución en caldo (BMD) fue del 98.0% y 88.4%, respectivamente(9). Adicionalmente, la identificación de estas nuevas especies de *Candida* parece ser clínicamente relevante porque es probable que difieran en virulencia y resistencia a fármacos(10). Sin embargo, los métodos fenotípicos actuales no son adecuados para distinguir con precisión todas las especies que pertenecen a un complejo críptico específico y, por lo tanto, su reconocimiento aún requiere de métodos que nos permitan precisar mejor el diagnóstico.

Por otra parte, existe una gran inquietud por el aislamiento de *Candida* spp. multidrogorresistente (MDR) de importancia limitada en términos de salud pública que se ha relacionado con el uso generalizado de equinocandinas en diferentes regímenes de profilaxis, terapia empírica y dirigida de infecciones fúngicas en diferentes poblaciones que hacen más difícil su tratamiento, conllevando a aumento de la morbilidad y mortalidad(11–13) Adicionalmente es de gran preocupación los aislamientos de *C. auris*, especie de reciente descubrimiento que se ha asociado con brotes nosocomiales en los cinco continentes en países como Corea del Sur, India, Pakistán, Kuwait, Israel, Omán, Sudáfrica, Colombia, Venezuela, Estados Unidos, Canadá y Europa, incluidos el Reino Unido, Noruega, Alemania y España, afecta generalmente pacientes en unidades de cuidados intensivos con accesos intravasculares centrales y de difícil identificación que ha atraído la atención debido a los perfiles variables de resistencia a los antifúngicos que instituyen una variedad de medidas de prevención y control de infecciones(14).

Este estudio tiene como finalidad establecer las características clínicas, microbiológicas y desenlaces de la infección invasora por *Candida* en población adulta en un hospital de referencia y alta complejidad de la ciudad de Bogotá en el periodo comprendido entre el 2013 y 2020.

1.2 Justificación

Debido que la infección invasora por *Candida* spp representa una gran carga de costos, morbilidad y mortalidad al sistema de salud, y basados en los estudios anteriores, el propósito de este estudio es describir e identificar las características clínicas, microbiológicas, los desenlaces y otros posibles factores asociados con la candidiasis invasora en un hospital de referencia y alta complejidad de la ciudad de Bogotá que reforzaría el entendimiento de la epidemiología local y podría ampliar el conocimiento del comportamiento de esta infección. Esta información puede representar un paso para concientizar al personal de salud y a los formuladores de políticas de salud locales para focalizar futuras intervenciones que busquen reducir la carga de esta enfermedad hasta el momento. Adicionalmente la información obtenida podría servir de guía para hospitales del mismo nivel de complejidad. Tener identificados las manifestaciones clínicas más frecuentes, los servicios de hospitalización, las comorbilidades asociadas, las especies de *Candida* aisladas y los cambios de la epidemiología de las especies durante este tiempo, impactaría positivamente el hecho de conocer nuestra epidemiología, forma de presentación clínica y sus desenlaces permitiría establecer un conocimiento adicional sobre el manejo y la población de riesgo de nuestra población a estudio. Lo anterior, proporcionaría un panorama general de la candidiasis invasora, permitiría instaurar las medidas correctivas y/o establecer conductas apropiadas que ayuden a reducir el impacto en morbimortalidad, y secundariamente con relación a las cepas aisladas conoceríamos los patrones de sensibilidad a antimicóticos en la Fundación cardiolinfantil de Bogotá.

2. Marco Teórico

El período de mayor interés en la historia de las infecciones por *Candida spp.* comenzó en la década de 1940, con el advenimiento de los antibióticos. La incidencia ha aumentado de forma abrupta en las últimas décadas(2). *Candida spp* es el cuarto microorganismo aislado con más frecuencia en los hemocultivos de los pacientes hospitalizados en Estados Unidos. Entre el 2000 y 2005, la incidencia de hospitalizaciones relacionadas con candidemia por 100.000 habitantes aumentaron un 52%. En un estudio epidemiológico de siete países latinoamericanos que incluía pacientes colombianos, se reportó una incidencia general de candidemia de 1.18 casos por cada 1.000 admisiones(6). En nuestro medio, en un estudio de siete hospitales de Colombia entre el 2004 y el 2008, se reportó que la frecuencia de candidiasis invasora era superior a la establecida en países desarrollados. La incidencia fue de 2.3 casos por 1.000 días de estancia en una unidad de cuidados intensivos, con una incidencia global observada de 1.4% por egresos de la unidad(15). Se observó una tendencia al aumento de la incidencia y la prevalencia de candidemia, principalmente por especies de *Candida no albicans*, las cuales correspondieron a 44 % de los aislamientos(5).

Esta dinámica epidemiológica tiene implicaciones importantes en el tratamiento, dada la menor sensibilidad de estas especies al fluconazol. Las razones de los cambios de la incidencia, así como de los cambios epidemiológicos observados en Colombia, no son claras y ameritan estudios apropiados para entender su dinámica(16). Según un estudio en Medellín, la candidiasis invasora representaba el 75% de las infecciones por hongos en pacientes hospitalizados, con una mortalidad asociada del 78 % (17).

Los hongos del género *Candida* son comensales del ser humano y solo se vuelven patógenos cuando se afectan las defensas locales o sistémicas del hospedero. Las infecciones pueden ser superficiales o sistémicas, siendo esta última un gran reto en la práctica médica debido a que su frecuencia ha aumentado y además se ha asociado a alta morbilidad y mortalidad(18). El género *Candida* tiene más de 150 especies, pero solo se han asociado a infección en humanos *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondi* y en menor frecuencia: *Candida lipolytica*, *C. famata*,

C. kefyr, *C. rugosa*, *C. peliculosa*, *C. dubliniensis* y recientemente *C. auris*, la cual se presenta principalmente en el ambiente hospitalario en forma de candidemia, infección de heridas y en otitis. De gran importancia es la evolución de *C. auris*, que se recuperó del oído de un paciente en Japón en 2009 y ahora se ha extendido a nivel mundial (2)(4). *C. auris* por ser multirresistente, está relacionada con infecciones invasivas asociadas a la atención en salud y a una elevada mortalidad, tal como se ha reportado en las ciudades de Bogotá y Valledupar(12). Por ende, se tienen las siguientes consideraciones respecto a la infección por *C. auris*: 1. El organismo se ha encontrado ahora en cinco continentes y parece estar extendiéndose con relativa rapidez, 2. Surge de clados separados, 3. Algunas cepas de la especie son resistentes a todas las clases de medicamentos antimicóticos, 4. La candidemia por *C. auris* se ha asociado con las tasas de mortalidad superiores al 50%, 5. Los métodos actuales de especiación de hongos se han asociado con identificación errónea y clasificada como especie de *Candida* incorrecta, 6. Se han producido brotes intrahospitalarios y la erradicación del organismo de fómites en las habitaciones de los pacientes ha sido difícil de imposible, 7. En este momento se desconoce la epidemiología precisa de esta especie (2).

Candida spp. tiene como principal forma de presentación las levaduras, crecen bien en los frascos convencionales de hemocultivo en aerobiosis y en placas de agar. Además, no se precisan medios especiales de cultivo para hongos. *Candida spp* expresa una variedad de factores de virulencia que contribuye a su patogénesis como es la producción de aspartil-proteasas, fosfolipasas y secuencias similares a aglutininas que son importantes para la invasión, adhesión y penetración, necesarios para la adherencia a tejidos y a dispositivos médicos. Otro factor de virulencia fundamental es la capacidad de transición entre levaduras y filamentos durante la infección (1)(19). El sistema inmune a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) reconoce varios patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) de *Candida spp.* activando la inmunidad innata a través de componentes del complemento C3 y C5, receptor 3 del complemento (CR3), Toll-like receptor (TLR)-2 (además de TLR1, TLR4, TLR6, TLR7 Y TLR9) y otros que son indispensable para la secreción de citoquinas y quemoquinas proinflamatorias que modulan el sistema inmune innata y adaptativa (19)(20). Por lo que cualquier alteración en esta armonía inmunológica permite la invasión de *Candida spp* al torrente circulatorio. Los neutrófilos son

indispensables para la defensa del huésped contra la candidiasis invasora y la neutropenia es un factor claramente conocido para el desarrollo de esta infección(18).

Los organismos son comensales normales de los seres humanos y se encuentran comúnmente en la piel, en todo el tracto gastrointestinal, en el esputo, en el líquido de lavado bronco alveolar, en el tracto genital femenino y en la orina de pacientes con catéteres de Foley permanentes, por lo que generalmente los aislamientos en estos sitios no indican enfermedad, por lo que la ruptura de las barreras mecánicas normales como los dispositivos intravenosos son factores de riesgos para presentar una candidiasis invasora(18)(19).

La candidiasis invasora ocurre cuando las levaduras del género *Candida* alcanzan el torrente sanguíneo, desde donde pueden diseminarse a cualquier tejido de la anatomía humana. La candidiasis invasora incluye un amplio espectro: candidemia con endoftalmitis o sin ella, infecciones hematógenas diseminadas, compromiso de un órgano (infecciones abdominales, peritonitis, meningitis y endocarditis) y candidiasis hepatoesplénica, principalmente en pacientes con enfermedades hematológicas. Otras infecciones emergentes, además de la candidemia son: artritis, osteomielitis, miocarditis, pericarditis, infección del dispositivo de asistencia ventricular, peritonitis, miositis, pancreatitis y otras dentro del medio hospitalario biomédica. La creciente incidencia de infección por HIV, así como el uso de modalidades terapéuticas de soporte vital avanzado y el empleo de determinados procedimientos quirúrgicos, como los trasplantes de órganos e implantes de dispositivos protésicos, han ampliado la incidencia de candidiasis invasora (18).

Los factores predisponentes más importantes a las infecciones por *Candida spp* son iatrogénicos. La introducción de nuevas modalidades terapéuticas para el soporte vital avanzado en la medicina clínica ha sido la principal responsable del cambio dramático en la incidencia de casi todas las formas de candidiasis en las últimas décadas, así como la introducción de antibióticos, el uso de quimioterapia mieloablativa para enfermedades neoplásicas y el uso generalizado de catéteres intravenosos permanentes(4).

Por esto se considera como factores de riesgo predisponentes:

- 1) Exposición de antibióticos de amplio espectro
- 2) Catéteres intravenosos permanentes
- 3) Alimentación parenteral
- 4) Cirugía gastrointestinal
- 5) Cirugía torácica
- 6) Neutropenia
- 7) Pacientes quemados
- 8) Usuarios de drogas endovenosa
- 9) Receptores de trasplantes de órganos sólidos en tratamiento inmunosupresor.

Por otro lado, está la resistencia a los antifúngicos disponibles para el tratamiento de la candidemia: en Bogotá se ha establecido la resistencia al fluconazol hasta en 30 % de los aislamientos y, en Medellín, en el 22 % (15)(21). Lo cual implica un reto terapéutico debido a la alta mortalidad. Todo lo anterior, hace posible que se realice este estudio con el objetivo de describir las características clínicas, microbiológica y los desenlaces asociados a la mortalidad en un hospital de cuarto nivel de complejidad.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, microbiológicas y desenlaces de los pacientes hospitalizados mayores de 18 años con infección invasora por *Candida* spp en un hospital de cuarto nivel de atención en la ciudad de Bogotá en el periodo comprendido entre 2013 y 2020?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar las características clínicas, microbiológicas y desenlaces de la infección invasora por *Candida spp* en pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la Fundación Cardio infantil de Bogotá en el periodo comprendido entre 2013 y 2020, con el fin de generar información útil para la toma de decisiones clínicas.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas de la infección invasora por *Candida spp* en la población de estudio.
2. Describir las características microbiológicas de la infección invasora por *Candida spp* en la población de estudio.
3. Describir los desenlaces de mortalidad de la infección invasora por *Candida spp* en la población de estudio.
4. Describir las características sociodemográficas de la población a estudio que presenta la infección invasora por *Candida spp*

5. Formulación de hipótesis

- Para el presente estudio no aplica la formulación de hipótesis

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

-Se realizará un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal

6.2 Población y muestra

-La población de referencia estará conformada por todos los pacientes con aislamiento clínicamente significativo de *Candida spp* que se encuentren relacionadas con candidiasis invasora que estuvieron hospitalizados en la Fundación cardio infantil -Bogotá durante los años 2013-2020.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

Aislamientos de *Candida spp* clínicamente significativo que se relacionen con el diagnóstico de candidiasis invasora como la candidemia y la candidiasis de tejidos profundos en sitios estériles como:

- Endocarditis
- Osteomielitis
- Pericarditis
- Miocarditis
- Infección intraabdominal
- Ocular
- Pleural
- ETERNAL

6.3.2 *Criterios de exclusión:*

- Falta de información suficiente de las variables del estudio
- Aislamientos de *Candida spp* en secreción orotraqueal
- Aislamientos de *Candida spp* en muestras de orina
- Aislamientos de *Candida spp* en materia fecal

6.4 *Tamaño de muestra*

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia en el cual se incluyan todos los casos que incorpore los criterios de selección en el periodo de estudio. Se estima aproximadamente 200 pacientes.

6.5 *Muestreo*

La población de referencia estará conformada por todos los pacientes con aislamiento clínicamente significativo de *Candida spp* que se relacionen con candidiasis invasora durante la hospitalización en la Fundación cardio infantil -Bogotá durante los años 2013-2020.

6.6 *Definición y operacionalización de variables*

6.6.1 *Definiciones:* Se encuentran descritas en la tabla de definición y operacionalización de las variables

6.6.2 *Operacionalización de variables:* Se encuentran descritas en la tabla de definición y operacionalización de las variables.

Tabla 1. Operacionalización de variables

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:					
Nº	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías
1	Edad	Tiempo que ha vivido una persona y/o ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa	Razón	- Años
2	Sexo	condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
3	Especie	Especie de <i>Candida</i> aislada	Cualitativa	Nominal	- <i>C. albicans</i> - <i>C. glabrata</i> - <i>C. parapsilosis</i> - <i>C. tropicalis</i> - <i>C. krusei</i> - <i>C. guilliermondi</i> - <i>C. auris</i> - <i>C. lusitaniae</i> - Otras <i>Candida</i> spp - Más de una especie
4	Perfil de sensibilidad a azoles	Perfil de sensibilidad a azoles de los aislamientos	Cualitativa	Nominal	- Sensible a azoles - Intermedia - Resistente a azoles
5	Perfil de sensibilidad a equinocandinas	Perfil de sensibilidad a equinocandinas de los aislamientos	Cualitativa	Nominal	- Sensible a equinocandinas - Intermedia - Resistente a equinocandinas
6	Perfil de sensibilidad a anfotericina B	Perfil de sensibilidad a anfotericina B de los aislamientos	Cualitativa	Nominal	- Sensible a anfotericina B - Intermedia - Resistente a anfotericina B

7	Tipo de infección	Tipo de infección causada por <i>Candida spp</i>	Cualitativa	Nominal	- Candidemia - Endocarditis - Osteomielitis - Pericarditis - Miocarditis - Infección intraabdominal - Ocular - Eterna - Mixtas - Otras manifestaciones clínicas
8	Servicio de hospitalización	Servicio donde estaba hospitalizado el paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa	Nominal	- UCI - UCE - Sala general - Hemato-oncología - Quemados - Otras
9	Comorbilidades	enfermedades crónicas asociadas	Cualitativa	Nominal	- ERCT - Diabetes - Infección por HIV - Enfermedades reumatológicas - Enfermedades hematológicas - Enfermedades oncológicas - Otras
10	Exposición a antibióticos de amplio espectro	Exposición previa a antibióticos en los últimos 3 meses.	Cualitativa	Nominal	- Un antibiótico - Más de un antibiótico - Ninguno
11	Catéteres intravenosos permanentes	Catéteres intravenosos permanentes asociados a la infección	Cualitativa	Nominal	- Catéteres venosos centrales - Catéteres de hemodiálisis - Otros - Ninguno

12	Alimentación parenteral	Duración de la alimentación parenteral	Cuantitativa	Razón	Días
13	Cirugía gastrointestinal	Cirugía gastrointestinal asociada	Cualitativa	Nominal	- Si - No
14	Cirugía torácica	Cirugía torácica asociada	Cualitativa	Nominal	- Si - No
15	Neutropenia	Duración de la neutropenia	Cuantitativa	Razón	- Días
16	Recuento absoluto de neutrófilos	Recuento absoluto de neutrófilos	Cuantitativa	Razón	- Conteo
17	Quemados	Quemaduras asociadas a la infección	Cualitativa	Ordinal	- < de tercer grado - ≥ de tercer grado - No quemados
18	Usuario de drogas endovenosas	Usuario de drogas endovenosas	Cualitativa	Nominal	- Si - No
19	Receptores de trasplantes de órganos sólidos	Receptores de trasplantes de órganos sólidos	Cualitativa	Nominal	- Hepático - Renal - Cardíaco - Otros - Ninguno
20	Receptores de trasplantes de médula ósea	Receptores de trasplantes de médula ósea	Cualitativa	Nominal	- Si - No
21	Inmunosupresión por esteroides	Inmunosupresión por esteroide definida como más de 20 mg de prednisolona por más de 3 semanas	Cualitativa	Nominal	- Si - No
22	Mortalidad	Mortalidad asociada a la candidiasis invasora	Cualitativa	Nominal	- Si - NO

23	Fecha de muerte	Día en que ocurrió la muerte	Cuantitativa	Intervalo	- Fecha en formato día/mes/año
24	Fecha de Ingreso al servicio	Día en que ingresó a la institución	Cuantitativa	Intervalo	- Fecha en formato día/mes/año

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

La información será recolectada directamente por los investigadores a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes y los registros del laboratorio de microbiología. Los datos de cada una de las categorías de las variables serán consignados en una base de datos previamente diseñada en el programa Excel (Microsoft).

6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas

No se procesarán muestras biológicas en el presente estudio. Sólo se revisarán las historias clínicas y los registros del laboratorio de microbiología.

6.9 Plan análisis de datos

Se realizará una recolección de los datos a partir de las historias clínicas de los pacientes y los registros del laboratorio de microbiología desde el 2013 al 2020 en donde tomaremos la información descrita y describiremos las variables en mención a este estudio. La depuración de los datos se hará tomando los criterios de inclusión definidos en este estudio y de acuerdo con los datos reportados.

Para el análisis de la información y con el fin de dar cumplimiento a los objetivos propuestos se utilizarán como herramientas estadísticas las siguientes:

- Se realizará un análisis estadístico descriptivo para caracterizar la población general.
- Para las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central como la media y su desviación estándar o la mediana y su rango intercuartílico, según la normalidad de los datos; se considerarán también los valores mínimos y máximos, y las agrupaciones.
- Para las variables cualitativas se utilizarán las distribuciones de valores absolutos y relativos de cada una de las categorías de las variables.

6.10 Alcances y límites de la investigación

Se espera con esta investigación generar un nuevo conocimiento con respecto al comportamiento clínico actual de las diferentes especies de *Candida* en un hospital universitario de alta complejidad. Como trabajo de investigación relacionado con la especialidad en Infectología, proponemos que este estudio sea presentado a la revista de la asociación colombiana de infectología (ACIN), presentado en el congreso de ACIN y al congreso de la asociación colombiana de medicina Interna (ACMI), además los resultados se enviarán a la institución-Fundación Cardioinfantil para que conozcan los resultados del estudio y de este se esperará que genere hipótesis de cómo intervenir en esta problemática.

Las limitaciones del estudio corresponden a que es realizado en una sola institución de cuarto nivel de atención lo que disminuye la validez externa del estudio. Sus resultados podrían ser extrapolables a instituciones con similares características a la Fundación Cardioinfantil.

7. Aspectos éticos

El estudio será realizado dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013(22).

Se tendrá en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (23).

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo, dado que toda la información se toma a partir de fuente secundaria, y en ningún momento se tendrá contacto directo con el paciente. De todas formas, se garantizará la confidencialidad de la información y se contará con el permiso de la Institución y del Comité de ética de la investigación para su realización.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud(23).

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999. La custodia de la información corresponde a los Dres. Alexander Salinas Cesar - Médico internista Fellowship en Infectología-Universidad del Rosario y Jairo Enrique Pérez Franco – Médico Internista Infectólogo-Fundación Cardioinfantil, se guardará en un formato de Excel con clave de seguridad, reservando los nombres de los pacientes y obteniendo de ellos sólo la información de las variables necesaria para la realización del estudio. La custodia de la información se reservará por 2 años.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando seande índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

Debido a que en el estudio no existe una variable que indique la adherencia a las guías de práctica clínica nacionales o internacionales y al no realizarse un análisis estadístico en relación con el tratamiento recibido, el estudio tendría limitaciones para conocer si hubo o no una desviación en las guías anteriormente descritas.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

Tabla 1.0 Presupuesto Global de por fuentes de Financiación (en miles de pesos)		
Rubro	Fuente de Financiación	Total
Personal	Propios	10,000
Equipos (computadores)	Propios	3,000
Software	Propios	1,000
Materiales	Propios	500
Material Bibliográfico	Propios	1,000
Internet	Propios	1,000
Viajes	Propios	0
Total	Propios	16,500

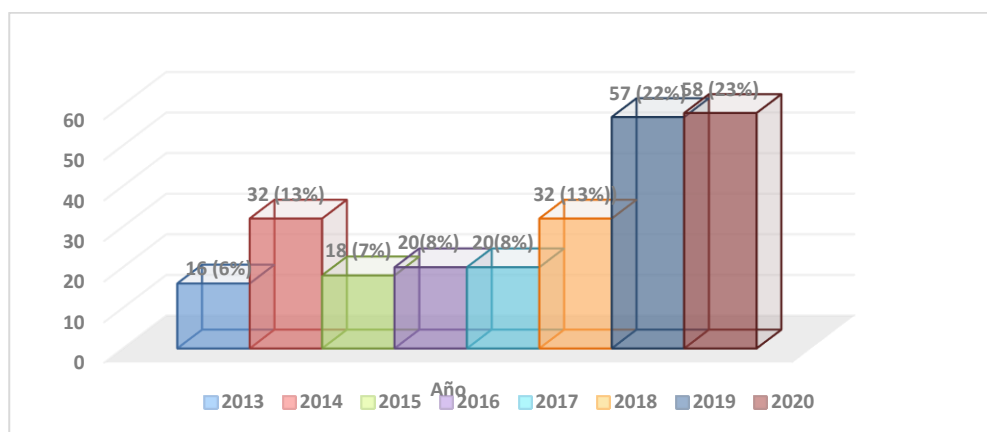
8.2 Cronograma

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Realización Protocolo de Investigación																									
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética																									
Piloto de formatos de recolección de información																									
Recolección de información																									
Tabulación de los datos																									
Análisis de los datos																									
Redacción de informe final																									
Entrega de primer borrador de artículo																									
Entrega Articulo final																									

9.Resultados

Del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2020 se identificaron en muestras clínicas de los pacientes adultos un total de 253 episodios de candidiasis invasora en la Fundación CardioInfantil – IC (FCI). Durante el periodo de estudio se observa el aumento de la candidiasis invasora a través de los años, siendo mayor en los años 2019 y 2020. **Fig 1**

Figura 1. Distribución de los aislamientos de *Candida* spp. por año



La mayoría de los pacientes fueron hombres (55% vs 45%), la edad promedio fue de 62 años y la mortalidad global fue 49%, siendo mayor en las mujeres en un 53% vs 47% los hombres. La mayoría de los pacientes presentaron como manifestación de candidiasis invasora candidemia (67%), infección intraabdominal (33%), endocarditis (6%), mediastinitis (6%), infección ocular 4%, osteomielitis (0.4%) y otras (3%). **Ver tabla 1.**

Comorbilidades

Las comorbilidades asociadas fueron enfermedad renal crónica terminal 16%, Diabetes mellitus 25%, enfermedades reumatológicas (12%), neoplasias hematológicas 5% y otras enfermedades 52% (133/253) dentro de ellas el 80% (106/133) corresponden a enfermedades del tracto gastrointestinal siendo las enfermedades hepatobiliares con el 47% (50/106) de ellas. **Ver tabla 2.**

Factores de Riesgos

Dentro de los factores de riesgos asociados observamos que el 85% de pacientes habían recibido antibióticos previos con una mediana de número de antibióticos de 2, el 59% tenían catéter venoso central, 40% le había realizado cirugía abdominal, alimentación parenteral 31%, inmunosupresión por esteroides 28%, catéter de hemodiálisis 24%, inmunosupresión por otros medicamentos 19%, cirugía torácica 16%, neutropenia 6% y receptor de trasplante de órganos sólidos 6%. Otro factor de riesgo observado es la hospitalización prolongada descrito como “Días desde el ingreso al diagnóstico” con una mediana de 14 días. **Ver tabla 1.**

Tabla 1. Características generales de pacientes adultos con candidiasis invasora

Microorganismos	Total	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>
Características clínicas	N = 253	N= 125 (49%)	N=40 (16%)	N=33(13%)	N= 29(11%)	N= 15(6%)
Edad (IQR)	62 (49-79)	63(51-75)	64 (60-70)	70 (59-73)	58 (43-68)	64 (45-71)
sexo n (%)	F 114 (45%)	F 59(47%)	F 21 (52%)	F 12 (36%)	F 11 (38%)	F 8 (53%)
SERVICIO HOSPITALARIO						
Urgencias n (%)	34 (13%)	21 (16%)	4 (10%)	4 (12%)	3 (10%)	1 (7%)
Hospitalización n (%)	88 (35%)	44 (35%)	12 (30%)	12 (36%)	9 (31%)	6 (40%)
UCI n (%)	132 (52%)	61 (49%)	24 (60%)	17 (52%)	17 (59%)	8 (53%)
INFECCIONES RELACIONADAS						
Candidemia n (%)	170 (67%)	73(58%)	30 (75%)	23 (70%)	24 (83%)	10 (66%)
Endocarditis n (%)	16 (6%)	10(28%)	2 (5%)	0	2 (7%)	1 (6%)
Osteomielitis n (%)	1 (0.4%)	1(0.8%)	0	0	0	0 (0%)
Infección intraabdominal n (%)	83 (33%)	47(37%)	11 (27.5%)	8 (24%)	7 (24%)	8 (53%)
Ocular n (%)	10 (4%)	5 (4%)	3 (7.5%)	1 (3%)	0	1 (6%)
Mediastinitis n (%)	16 (6%)	9(7.2%)	1 (2.5%)	1 (3%)	5 (17%)	0
Otras	7 (3%)	5(4%)	2 (5%)	0	0	0
COMORBILIDADES						
Enfermedad renal crónica						
terminal n (%)	36 (14%)	16(13%)	3 (7.5%)	9 (27%)	7 (24%)	0
Diabetes n (%)	65 (25%)	33(26%)	11 (27.5%)	6 (18%)	10 (34%)	3 (20%)
HIV n (%)	4 (1.6%)	3(2%)	0	0	0	0
Conteo de CD4 IQR	21.5 (18.5 - 31.75)	24(20.5. 39.5)	na	na	na	na
Enfermedades reumatológicas						
n (%)	31 (12%)	15 (12%)	7 (17.5%)	0	4 (14%)	2 (13%)
Enfermedades hematológicas						
n (%)	14 (5%)	5 (4%)	2 (5%)	1 (3%)	2 (7%)	3 (20%)
otras enfermedades n (%)	133 (52%)	57 (45.6%)	30 (75%)	17 (51.5%)	11 (38%)	9 (60%)

Continúa. **Tabla 1.** Características generales de pacientes adultos con candidiasis invasora

	Total	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. Tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. Krusei</i>
Características clínicas	N = 253	N= 125	N=40	N =33	N= 29	N= 15
FACTORES DE RIESGO						
Antibióticos previos n (%)	215 (85%)	110 (88%)	29 (72%)	30 (91%)	24 (83%)	15 (100%)
Numero de antibióticos (IQR)	2 (2-3)	2 (2-3)	2.5 (2-3.75)	2 (2-2.75)	2 (1-2)	2 (1.5-2.5)
Catéter venoso central n (%)	150 (59%)	76 (61%)	19 (47%)	19 (57%)	19 (66%)	10 (66%)
Duración del catéter venoso central antes de la infección (IQR)	12 (7-20)	12 (5-17.25)	15 (9-25.5)	8.5 (5.75-13.25)	21 (13-29)	13.5 (9.75-22.5)
Catéter de hemodiálisis n (%)	61 (24%)	30 (24%)	7 (17%)	8 (24%)	11 (38%)	3 (20%)
Otros catéteres n (%)	12(5%)	6 (5%)	1 (2.5%)	1 (3%)	1 (3%)	0
Alimentación parenteral n (%)	78(31%)	37 (30%)	12 (30%)	9 (27%)	10 (34%)	6 (40%)
Días de alimentación parenteral (IQR)	8 (5-14)	7 (4-10)	10 (4.75-14)	8 (4-10)	14 (12.25-14.75)	7 (5-8)
Cirugía abdominal n (%)	101 (40%)	44 (35%)	20 (50%)	12 (36%)	13 (45%)	8 (53%)
Cirugía torácica n (%)	40(16%)	19 (15%)	5 (12%)	3 (9%)	11 (38%)	1 (7%)
Neutropenia n (%)	15(6%)	8 (6%)	2 (5%)	1 (3%)	0	1 (7%)
Recuento de neutrófilos (IQR)	210(15-740)	395 (162.5-635)	595 (297.5-892.5)	10	na	40
Usuario de drogas endovenosas n (%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Receptores de trasplante de órgano solido n (%)	15 (6%)	7 (5.6%)	0	3 (9%)	4 (14%)	1 (7%)
- Trasplante hepático n (%)	10 (4%)	4 (3.2%)	0	3 (9%)	2 (7%)	1 (7%)
- Trasplante renal n (%)	4 (1.6%)	2 (1.6)	0	0	2 (7%)	0
- Trasplante pulmonar n (%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Inmunosupresión por esteroides n (%)	73 (28%)	40 (32%)	8 (20%)	7 (21%)	8 (27%)	7 (47%)
Inmunosupresión por otros medicamentos n (%)	48(19%)	22 (17%)	6 (15%)	4 (12%)	7 (24%)	6 (40%)
Mortalidad posterior a la candidiasis invasora n (%)	126 (49%)	57 (47%)	23 (57%)	17 (51%)	14 (48%)	11 (73%)
Días de mortalidad desde el diagnóstico (IQR)	10 (4 -23)	7.5 (2.75-18)	6 (1.5-19)	10 (9-41)	23 (8.5-45)	18 (9-24.5)
Días desde el ingreso al diagnostico (IQR)	14 (6 - 25)	14 (6 - 21)	14 (3-25.5)	13 (5-16)	15 (4-26)	14 (9.5-26)
Tratamientos						
Tratados	211 (83%)	99 (79%)	31 (77%)	28 (85%)	29 (100%)	15 (100%)
No recibieron n (%)	19(8%)	11 (9%)	4 (10%)	2 (6%)	0	0
No informado n (%)	23(9%)	15 (12%)	5 (13%)	3 (9%)	0	0

Con respecto a la distribución de las especies, de los 253 aislamientos durante los 8 años de seguimiento, el 49% corresponde a *Candida albicans* vs el 51% *Candida no albicans* y dentro de las especies de *Candida no albicans* la gran mayoría corresponde a *C. glabrata* 38%, *C. tropicalis* 23%, *C parapsilosis* 23%, *C. krusei* 12%. Ver **Fig 1.** y **Fig 2A -2B**

Tabla 2. descripción de otras enfermedades asociadas

OTRAS ENFERMEDADES	133/253 (52%)
Fistula esófago pleural/Perforación esofágica	8 (6%)
Cáncer gástrico	5 (4%)
Falla cardíaca/cardiopatía valvular	14 (10%)
Tumor maligno del seno endodérmico	1 (0.8%)
Trombosis mesentérica	2 (1.5%)
Colangitis/Colecistitis/coledocolitiasis	16 (12%)
Endocarditis bacteriana	1 (0.8%)
Falla hepática aguda	2 (1.5%)
Sarcoma de Erwing	1 (0.8%)
Aneurisma de aorta torácica/abdominal	5 (4%)
Cirrosis hepática	30 (22%)
Isquemia mesentérica	3 (2%)
Obstrucción intestinal	3 (2%)
Gangrena de Fournier	1 (0.8%)
Cáncer de colon	9 (7%)
Úlcera gástrica perforada/ hemorragia de vías digestivas altas	7 (5%)
Herida penetrante abdominal/ Trauma abdominal	5 (2%)
Errores innatos del metabolismo	1 (0.8%)
Diverticulosis	1 (0.8%)
Cáncer de recto	3 (2%)
Citomegalovirus	2 (1.5%)
Cáncer de cérvix invasor	1 (0.8%)
Mucormicosis intestinal	1 (0.8%)
Trauma de tórax	1 (0.8%)
Cáncer de páncreas	5 (2%)
Cáncer renal de células claras	1 (0.8%)
Cáncer urotelial	1 (0.8%)
Cáncer escamocelular de esófago	1 (0.8%)
Pielonefritis aguda	1 (0.8%)
Abscesos hepáticos	2 (1.5%)
Neoplasia abdominal metastásica	1 (0.8%)

Perfil de sensibilidad

En cuanto al perfil de sensibilidad antimicrobiana de acuerdo con los puntos de corte propuestos por CLSI(24) observamos que *Candida. albicans* es sensible a fluconazol en 96.8%, voriconazol 99%, caspofungina 99%, micafungina 99%, flucitosina 97%. La sensibilidad a *Candida glabrata* fue sensible para fluconazol en 96%; para caspofungina el 10% fueron sensible, 72% intermedio y 18% resistente, para micafungina el 97% fueron sensible.

Ver Tabla 3.

Para *Candida tropicalis* el 91% sensible a fluconazol, 90% sensible voriconazol, 100% sensible a caspofungina y a micafungina *Candida parapsilosis* 62% sensible a fluconazol, a voriconazol 90% y el 100% a equinocandinas. En relación con *Candida. krusei* dado su resistencia intrínseca a fluconazol, se observó que el 60% de los aislamientos tiene sensibilidad a caspofungina y la sensibilidad para micafungina es del 100%, para voriconazol el 93% de los aislamientos fueron sensibles. El 100% de todos los aislamientos de *Candida spp.* fueron sensibles a anfotericina B de acuerdo a los puntos de cortes de EUCAST(25) y 92% para flucitosina. **Ver Tabla 3.**

Figura 2. Distribución de *Candida* spp. y de *Candida* no - *albicans*

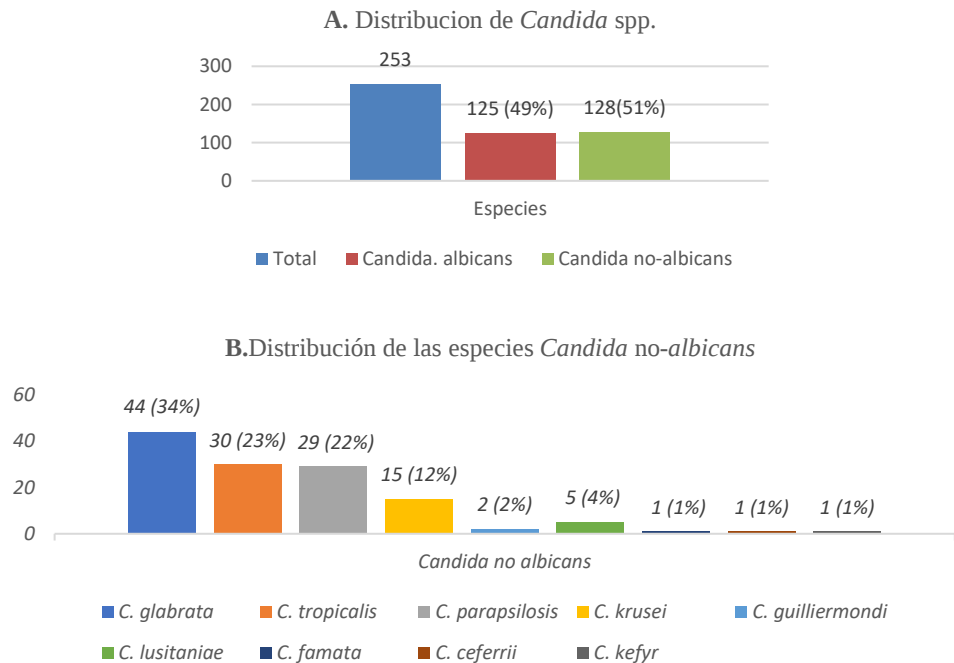


Tabla 3. Distribución de los perfiles de sensibilidad de las *Candida* spp

<i>C. albicans</i>			<i>C. glabrata</i>			<i>C. tropicalis</i>			<i>C. parapsilosis</i>			<i>C. krusei</i>		
FLUCONAZOL														
S	SSD	R	S	SSD	R	S	SSD	R	S	SSD	R	S	I	R
121 (96.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	22 (95.6%)	1 (4.4%)		30 (91%)	1 (3%)	2 (6%)	18 (62%)	0	11 (38%)	-	-	-
CASPOFUNGINA														
S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
114 (99.1%)	1 (0.9%)	0	4 (10%)	28 (72%)	7 (18%)	26 (100%)	0	0	28(100%)	0	0	6 (60%)	4 (40%)	0
MICAFLUNGINA														
S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
113 (99.1%)	1 (0.9%)	0	36 (97%)	1 (3%)	0	24 (100%)	0	0	27(100%)	0	0	11(100%)	0	0
VORICONAZOL														
S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
124 (99.2%)	1 (0.8%)	0	-	-	-	29 (93.6%)	2 (6.4%)	0	26 (90%)	3 (10%)	0	14 (93%)		1 (7%)
ANFOTERICINA B*														
S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
2 (100%)	0	0	19 (100%)	0	0	2 (100%)	0	0	8 (100%)	0	0	4 (100%)	0	0

- No tiene puntos de corte
S: sensible, SSD: sensible dosis dependiente, I: intermedio, R: resistente
Perfiles de sensibilidad de acuerdo a CLSI (24)
*Perfiles de sensibilidad de acuerdo a EUCAST (25)

Mortalidad:

La mortalidad global fue de 49% siendo más altas en las especies *C. glabrata* (57%) y *C. krusei* (73%). **Ver tabla 1.** La mediana de número de días desde el diagnóstico de candidiasis invasora hasta la muerte fue de 10 días. La mortalidad en el servicio de UCI fue de 68%, siendo mayor que en los servicios de urgencia (28%) y de hospitalización (38%). La mortalidad en UCI corresponde al 70% de la mortalidad global. **Ver tabla 3.**

Los factores de riesgos asociados con mortalidad fueron uso previo de catéter venoso central (OR 2.07; IC 95% 1.24 -3.46), uso previo de catéter de hemodiálisis (OR 2.11; IC 95% 1.15-3.87), inmunosupresión por esteroide (OR 3.33; IC 95% 1.85-6) e inmunosupresión por otros medicamentos (OR 2.07; IC 95% 1.08-3.98). **Ver tabla 4**

Tabla 3. Mortalidad por servicio de internación.

Servicio	Mortalidad por servicio	Mortalidad global N 126
Hospitalización n (%)	25/88 (28%)	20%
Urgencia n (%)	13/34 (38%)	10%
UCI n (%)	88/129 (68%)	70%

Tabla 4. Análisis de factores de riesgos relacionados con mortalidad.

Factores de riesgos	OR	IC 95%
Exposición previa a antibióticos	1.3	0.65 – 2.61
Uso previo de catéter venoso central	2.07	1.24 -3.46
Uso previo de catéter de hemodiálisis	2.11	1.15-3.87
Uso previo de otros catéteres	0.475	0.13- 1.62
Alimentación parenteral	0.75	0.43-1.28
Cirugía abdominal	0.630	0.37-1.04
Cirugía de tórax	0.72	0.36-1.43
Neutropenia	0.98	0.33-2.89
Trasplante hepático	0.64	0.17-2.34
Inmunosupresión por esteroides	3.33	1.85-6
Inmunosupresión por medicamentos	2.07	1.08-3.98

10.Discusión

En el presente estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en pacientes adultos con candidiasis invasora evaluados en FCI entre 2013 y 2020, se analizaron todos los episodios de candidiasis invasora, se obtuvo información sobre la distribución de las especies y su sensibilidad mediante método automatizado *Vitek2* y se compararon las enfermedades asociadas a la candidiasis invasora.

En total se recolectaron 253 aislamientos relacionados con candidiasis invasora. El 55% fueron hombres y la mortalidad en esta cohorte es de 49%, la cual cae en el rango de 28 a 52% en los estudios publicados(26). En un estudio en Medellín, la candidiasis invasora representaba una mortalidad asociada del 78%(17). Nuestro resultado sobre mortalidad es

mayor al estudio realizado en Bogotá 2014 multicéntrico que reportó una mortalidad de 35%(21). En un estudio en EE.UU., la mortalidad fue del 29 %(27), España 31%(8). Sin embargo, la mortalidad puede ser mucho mayor en otros entornos, como un estudio multicéntrico en Brasil (54%)(28), en un hospital de Sudáfrica (60%) (29) o en estudio multicéntrico diferente en Brasil (72%) (30). Adicionalmente se encontró la relación de mortalidad con haber tenido catéter central, catéter de hemodiálisis, haber recibido esteroides y medicación inmunosupresora.

La manifestación clínica más frecuente de candidiasis invasora corresponde a candidemia que en este estudio fue de 67% y el 33% correspondieron a infección intraabdominal. El resto de las manifestaciones clínicas estuvieron asociadas con mediastinitis y endocarditis con 6% cada una y el 4% a infección ocular la cual se diagnosticaron de acuerdo con la evaluación clínica por Oftalmología. Es de interés el hallazgo de que la mayoría de los aislamientos fueron por hemocultivo los cuales tiene una sensibilidad entre 21 a 71%(1).

Dentro de los factores de riesgo encontrados son similares a los descritos en la literatura como lo es el uso previo de antibióticos que en este estudio se relación con un 85% de los pacientes siendo llamativo el 100% encontrado en relación con los aislamientos de *C. krusei*. Muchos factores influyen en esta incidencia, como la edad de los pacientes incluidos en los estudios, su estado de salud y el número de pacientes con inmunodeficiencias, trasplantes de órganos, sometidos a cirugía mayor o tratados con quimioterapia oncológica que se reclutan en cada encuesta. En la mayoría de las encuestas, las incidencias más altas de candidiasis invasiva ocurren en hombres, en edades extremas (> 65 años), en pacientes con cáncer y diabéticos(26). En aquellos pacientes con neoplasias hematológicas, la quimioterapia y la consecuente neutropenia, la mucositis del tubo digestivo y el tratamiento con corticoides son factores de riesgo añadidos para la candidiasis invasiva. En otros entornos de pacientes, la candidemia se asocia a complicaciones de cirugía, ingreso en UCI, ventilación mecánica, nutrición parenteral y uso de catéter venoso central(31).

Las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron la diabetes mellitus 25%la cual se relaciona en mayor medida con *C. parapsilosis* en un 34% de estos aislamientos, la

enfermedad renal crónica terminal 16% estando más relacionada con *C. tropicalis* 27% y *C. parapsilosis* 24%. *C. glabrata* se asoció en un 55% de los aislamientos a patologías gastrointestinales.

En relación a los aislamientos en nuestro estudio se encontró que el 51% de los aislamientos correspondía a *Candida* no- *albicans*, las especies más comúnmente aisladas fueron *Candida albicans* (49%), *Candida glabrata* (16%) *Candida tropicalis* 13%, *Candida parapsilosis* 11% y *Candida krusei* 6% , es llamativo que en nuestro estudio la especie *C. glabrata* es la segunda especie en proporción, hallazgo muy similar a lo descrito a nivel mundial, pero en el contexto latinoamericano y de Colombia esta proporción es diferente siendo en estos estudios *Candida parapsilosis* la segunda en así como lo demuestran los estudios del 2014 y 2018 realizado en Bogotá (14%) y Medellín (23%) (21)(9), es muy probable que exista tal limitación dado que este estudio es realizado en un único centro o haya un cambio en la epidemiología.

Con respecto a los patrones de sensibilidad, en este estudio notamos que el 91% de los aislamientos son sensibles fluconazol, excluyendo a *Candida krusei* que tiene resistencia intrínseca a fluconazol y la mayor proporción de la resistencia a fluconazol se documenta en los aislamientos de *C. parapsilosis* (38%). Referente a la sensibilidad a equinocandinas el 100% de las cepas son susceptibles teniendo en cuenta la sensibilidad a micafungina, debido a que las pruebas de susceptibilidad a caspofungina in vitro se han asociado con una variabilidad significativa entre laboratorios, lo que contribuye a los informes de falsa resistencia(24). Además, se observó que el 96% de los aislamientos son sensibles a voriconazol y el 100% a anfotericina B. En EE.UU, *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* tienen bajas incidencias de resistencia a fluconazol, al 2 %, 5 % y 4 %, respectivamente(32), habiendo diferencia en los aislamientos en USA de *C. parapsilosis* en comparación con este estudio que es de 38% y es mayor al estudio de Maldonado et.al en Medellín que fue de 20%(9). Lo cual genera interés en evaluar el comportamiento de *C. parapsilosis* conforme a sus patrones de sensibilidad a antifúngicos.

Nuestras limitaciones, a pesar de que se obtuvieron todos los datos de los aislamientos relacionados con candidiasis invasora, el estudio no pudo asociar factores de riesgos con las

diferentes especies de *Candida*. Además, al ser un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal, y no prospectivo, no es posible establecer causalidad directa.

Otra de las limitaciones del estudio corresponde a que es fue realizado en una sola institución de cuarto nivel de atención lo que disminuye la validez externa del estudio; sus resultados podrían ser extrapolables a instituciones con similares características a la Fundación Cardioinfantil. Por otra parte, existe una limitación debido a la no adquisición de las técnicas diagnósticas moleculares y proteómicas como la PCR y de MALDITOF/MS para el diagnóstico de candidiasis invasora que ayudarían a identificar mejor las especies de *Candida* spp.

11.Conclusiones:

Es un estudio retrospectivo de 8 años de seguimiento que muestra que la candidiasis invasora está relacionada con complicaciones de patologías de base y de la atención médica en salud como la admisión a la UCI, el tiempo prolongado de la hospitalización, el uso de catéteres venosos centrales, el uso previo de antimicrobianos y la utilización de los dispositivos permanentes así como lo demuestran otros estudios, lo cual es de interés para todo el personal de salud dada la mortalidad que representa, lo que hace imperativo su reconocimiento temprano que conlleve a rápido inicio de tratamiento para lograr impactar en la mortalidad. Cabe destacar que la carga general de candidiasis invasora sigue siendo muy alta, especialmente en los adultos mayores, la población en expansión de pacientes inmunodeprimidos y como se encontró en este estudio las enfermedades gastrointestinales, así como el cambio de la epidemiología que conlleva a un reto en el manejo.

12.Referencias

1. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(May):1–20.
2. Edwards J. *Candida species*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases chapter 256. 9°. 2020. p. 3087–102.
3. 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.* 2015;62(4):e1–50.
4. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. Campion EW, editor. *N Engl J Med.* 2015 Oct 8;373(15):1445–56.
5. Valencia A, Páez A, Sampedro M, Ávila C, Cardona J, Mesa C. Candidemia en Colombia. *Biomédica.* 2020;40(1):1–33.
6. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS One.* 2013;8(3).
7. Diaz J, Urrego-Novoa J, Moreno J, Huerfano C, Prieto V. Análisis de Costo-Efectividad de Anidulafungina en el Tratamiento de la Candidiasis Invasiva en Colombia. *Value Heal.* 2015;18(7):A870.
8. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Muñoz P, Valerio M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: RESULTS from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):491.e1-491.e10.
9. Berrio I, Maldonado N, De Bedout C, Arango K, Cano LE, Valencia Y, et al. Comparative study of *Candida* spp. isolates: Identification and echinocandin susceptibility in isolates obtained from blood cultures in 15 hospitals in Medellín, Colombia. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;13:254–60.
10. Criseo G, Scordino F, Romeo O. Current methods for identifying clinically important cryptic *Candida* species. *J Microbiol Methods.* 2015;111:50–6.
11. Colombo AL, Júnior JNDA, Guinea J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(6):528–38.

12. Morales-López SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, et al. Invasive infections with multidrug-resistant yeast *Candida auris*, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(1):162–4.
13. Santos GC d. O, Vasconcelos CC, Lopes AJO, Cartágenes M do S d. S, Filho AKDB, do Nascimento FRF, et al. *Candida* infections and therapeutic strategies: Mechanisms of action for traditional and alternative agents. *Front Microbiol*. 2018;9(JUL):1–23.
14. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. *Candida auris*: A review of the literature. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(1):1–18.
15. Zuluaga Rodríguez A, de Bedout Gómez C, Agudelo Restrepo CA, Hurtado Parra H, Arango Arteaga M, Restrepo Moreno Á, et al. Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001-2007). *Rev Iberoam Micol*. 2010;27(3):125–9.
16. Cortés JA, Jaimes JA, Leal AL. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Rev Chil Infectol*. 2013;30(6):599–604.
17. Bedout C de, Gómez BL. *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*. 2010;14(94):159–71.
18. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity. *Virulence*. 2013;4(2):119–28.
19. Lionakis MS, Netea MG. *Candida* and Host Determinants of Susceptibility to Invasive Candidiasis. *PLoS Pathog*. 2013;9(1).
20. Papon N, Courdavault V, Clastre M, Bennett RJ. Emerging and Emerged Pathogenic *Candida* Species: Beyond the *Candida albicans* Paradigm. *PLoS Pathog*. 2013;9(9).
21. Cortés JA, Reyes P, Gómez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Brazilian J Infect Dis*. 2014;18(6):631–7.
22. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki. 2013;2013–6.
23. Salud MD. Resolucion numero 8430 DE 1993. Minist salud. 1993;1–19.
24. Wayne P. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. : Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Suppl M60. 2020;2nd ed.
25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, moulds and dermatophytes using the

EUCAST E.Def 7.3, E.Def 9.4 and E.Def 11.0 procedures. Version 3, 2022.

26. Quindós G, Marcos-Arias C, San-Millán R, Mateo E, Eraso E. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. Vol. 21, *International Microbiology*. Springer; 2018. p. 107–19.
27. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: Results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1352–61.
28. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, Da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: A nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2816–23.
29. Kreusch A, Karstaedt AS. Candidemia among adults in Soweto, South Africa, 1990-2007. *Int J Infect Dis*. 2013;17(8):e621–3.
30. Doi AM, Pignatari ACC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LFA, Siqueira RA, et al. Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. *PLoS One*. 2016;11(1):1–9.
31. Soulountsi V, Schizodimos T, Kotoulas SC. Deciphering the epidemiology of invasive candidiasis in the intensive care unit: is it possible? Vol. 49, *Infection*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1107–31.
32. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jan 1;73:i4–13.