

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA**

**UNAN- MANAGUA**

Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz



Tesis para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Características clínicas relacionadas al diagnóstico de candidiasis invasiva en pacientes hospitalizados en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz durante el periodo de marzo – diciembre del año 2019

**Autor:**

Dr. Mario Danilo Molina Castillo

**Tutor:**

Dr. Guillermo Porras Cortés

Médico Internista – Infectólogo



## ÍNDICE

I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
III. Justificación	5
IV. Planteamiento del problema	6
V. Objetivos de investigación	7
Objetivo general	7
Objetivos específicos	7
VI. Marco teórico	8
6.1 Generalidades	8
6.2 Factores de riesgo para candidiasis invasiva	9
6.3 Diagnóstico de candidiasis invasiva	12
6.3.1 Diagnóstico microbiológico convencional de la candidiasis invasiva	13
6.3.2 Diagnóstico alternativo de la candidiasis invasora	13
6.3.2.1 Detección de 1-3 $\beta$ -D-glucano	13
6.3.2.2 Detección de antígeno y anticuerpo manano de <i>Candida</i>	14
6.3.2.3 Reacción en cadena de la polimerasa	15
VI. Material y método	17
Diseño metodológico	17
Población	17
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	17
Unidad de análisis	17
Plan de tabulación y análisis estadístico de los datos	17
Matriz de operacionalización de variables	19
VIII. Resultados	22
IX. Discusión de los resultados	28



X. Conclusiones _____	33
XI. Recomendaciones _____	34
XII. Bibliografía _____	35
XIII. Anexos _____	40



## **DEDICATORIA**

A Dios todo poderoso, creador de la vida, del cielo y la tierra.

A mis padres Reyna Ernestina Castillo Díaz y Mario Antonio Molina Padilla, por su ejemplo impecable de amor, temor a Dios y optimismo.

A mi esposa Katia Karina Laguna Rodríguez, por todo el amor, dedicación y la paciencia demostrada durante mi ausencia.

A nuestros pacientes, la razón de ser.



## **AGRADECIMIENTO**

A mis maestros médicos especialistas de Medicina Interna, por su sabiduría e inteligencia; de quienes cada día aprendo más.

Al Dr. Guillermo Porras Cortés, por su amistad, guía y ejemplo.

A mis colegas, amigos y trabajadores del Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz de Managua, quienes hoy también son parte de mi familia.



## RESUMEN

Con el objetivo de describir las características de los pacientes que pueden estar relacionados con el diagnóstico de candidiasis invasiva mediante detección de antígeno y anticuerpo manano de *Candida* en pacientes hospitalizados en el hospital Dr. Fernando Vález Paiz en el periodo de marzo 2019 - diciembre 2019, se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. Se tomó como fuente de referencia los expedientes clínicos y registros de laboratorio de los pacientes; en el análisis de la información se utilizó el software estadístico SPSS v.27 para Windows y Excel. Del análisis y discusión de los resultados obtenidos, se alcanzaron las siguientes conclusiones: la mayoría de la población con candidiasis invasiva era del sexo femenino, con edad media de 42 años, ingresados a la unidad de cuidados intensivos, con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, con una puntuación APACHE II media de 11 puntos, con presencia de disfunción multiorgánica, con leucocitosis, con plaquetas dentro de rangos normales, con anemia leve, valores de creatinina ligeramente elevados y que en su mayoría fueron dados de alta.



## I. INTRODUCCIÓN

Existen al menos 15 especies distintas de *Candida* consideradas patógenas para el ser humano, sin embargo más del 90% de las formas invasivas están causadas por los 5 patógenos más frecuentes: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*.<sup>1, 2, 3</sup>

La candidemia es la tercera causa de infección del torrente sanguíneo asociada a cuidados de salud, sobre todo a nivel de las unidades de cuidados intensivos (UCI) donde pueden llegar a ser casi el 50% de las mismas, teniendo gran relevancia por su mortalidad (30 – 40%) y costo en la atención (\$40,000/evento en Estados Unidos).<sup>2, 3, 4</sup>

Además de los factores de riesgo inherentes al paciente, la atención en salud está relacionada a la aparición de infecciones por *Candida*, secundario entre otros al uso de dispositivos invasivos, antibióticos de amplio espectro y nutrición parenteral, principalmente.

5. 6

En 2018 Lazo, V. et al., hacen énfasis en la importancia de la identificación de estos factores y el diagnóstico oportuno, ya que no solo servirá para sospechar y dar tratamiento a una infección micótica, sino también para tomar medidas preventivas e iniciar una terapia profiláctica que conllevaría a un mejor pronóstico de los pacientes.<sup>6</sup>

Tomando en cuenta que el retraso diagnóstico provoca un aumento en la mortalidad, es importante contar con técnicas para su diagnóstico oportuno.



Debido a que el cultivo tiene una baja sensibilidad y requiere de un tiempo prolongado para dar un resultado, se utilizan actualmente biomarcadores para el diagnóstico de la candidiasis invasiva. <sup>6</sup>

Dentro de estas técnicas se encuentran: la detección de antígeno (Ag) y anticuerpo (Ac) para manano de *Candida*, detección de 1-3  $\beta$ -D-glucano, *Candida* PCR, MALDI-TOF, entre otras.

<sup>2, 7</sup>

En el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, actualmente se está realizando el diagnóstico de candidiasis invasiva mediante la medición de Ag y Ac manano de *Candida*, por lo que es importante conocer las características de los pacientes hospitalizados que son diagnosticados por medio de esta técnica.





## II. ANTECEDENTES

El diagnóstico de la candidiasis invasiva a menudo se efectúa tardíamente, lo que causa una demora en el inicio de la terapia antimicótica, con implicaciones pronósticas. Aunque el estándar de oro es el cultivo, por sus limitantes, se han desarrollado varias pruebas serológicas para la detección de candidemia. <sup>8</sup>

A nivel mundial se cuenta con estudios que han establecido características clínicas consideradas factores de riesgo para candidiasis invasiva, siendo uno de ellos el estudio realizado por Boualem Sendid, B. et al. <sup>9</sup>, donde se analizaron 63 pacientes con candidiasis invasiva confirmada, los principales factores de riesgo presentes en su población fueron: cáncer y quimioterapia, cirugía abdominal, SIDA, problemas de salud que requerían atención en la UCI, uso de antibióticos de amplio espectro y presencia de catéter venoso central. Este estudio estableció que el Ag y Ac manano de *Candida*, tuvo una sensibilidad del 100% para *Candida albicans*.

Por su parte, Prella, M. et al. <sup>10</sup>, estudió pacientes ingresados para quimioterapia de inducción/consolidación por leucemia aguda o realización de trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas y encontró que el Ag y Ac manano de *Candida*, tenía una sensibilidad de 84%, una especificidad del 89% y un valor predictivo negativo de 88% para el diagnóstico de candidiasis invasiva.

A nivel de América Latina, Ortiz Ruiz, G. et al., encontró a la cirugía abdominal y la hemodiálisis como los principales factores de riesgo para candidiasis invasiva. <sup>11</sup>



En el contexto del Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz (HFVP) no se cuenta con registros previos acerca de las características presentes en la población que se ingresan a los distintos servicios, y siendo Ag y Ac manano de *Candida* una técnica novedosa para Nicaragua, se deciden estudiar las características clínicas de los pacientes diagnosticados con candidiasis invasiva por este método.



### III. JUSTIFICACION

Diversos factores de riesgo han sido descritos para el desarrollo de candidiasis invasiva, y conociendo la alta mortalidad secundaria a esta entidad, realizar un diagnóstico oportuno tendrá un impacto favorable en la evolución clínica del paciente.

Actualmente se cuenta con técnicas serológicas para el diagnóstico temprano de candidiasis invasiva, sin embargo en el contexto del HFVP, nunca se han descrito las principales características relacionadas a candidiasis invasiva diagnosticada mediante biomarcadores (Ag y Ac manano de *Candida*).

El hecho de conocer las diferentes características y factores de riesgo encontrados en una población de pacientes en particular, conllevaría a un mejor uso de los recursos disponibles, a una sospecha clínica más elevada y a un mejor pronóstico para los pacientes.

Por tanto, conocer los diversos factores de riesgo y características clínicas presentes en los pacientes que se han hospitalizado en el HFVP, y a los cuales se les han realizado pruebas diagnósticas, y que han resultado positivos para candidiasis invasiva, permitirá al personal de atención en salud, identificar de manera temprana a aquellos pacientes con mayor riesgo, indicar las pruebas diagnósticas de manera más eficiente y mejorar la sobrevida de los pacientes con candidiasis invasiva.

Además, desde el punto de vista académico, el presente estudio podrá servir de base para futuras investigaciones científicas relacionadas al tema en cuestión.



#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las principales características clínicas relacionadas al diagnóstico de candidiasis invasiva en los pacientes hospitalizados en el Hospital Dr. Fernando Vález Paiz durante el periodo de marzo – diciembre del año 2019?



## V. OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

1. Describir las características de los pacientes hospitalizados en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz con candidiasis invasiva confirmada en el periodo de Marzo 2019 - Diciembre 2019

### **Objetivos específicos:**

1. Conocer las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de candidiasis invasiva hospitalizados en el hospital Dr. Fernando Vélez Paiz
2. Conocer los hallazgos de laboratorio encontrados en los pacientes con diagnóstico de candidiasis invasiva hospitalizados en el hospital Dr. Fernando Vélez Paiz
3. Mencionar los principales factores de riesgo asociados al diagnóstico de candidiasis invasiva identificados en los pacientes hospitalizados en el hospital Dr. Fernando Vélez Paiz



## VI. MARCO TEÓRICO

### 6.1 GENERALIDADES

Candidiasis es un término amplio que abarca tanto a la infección cutánea, mucosa y de sitios profundos causada por hongos del género *Candida*, que puede ocurrir a cualquier edad y que usualmente se presenta en relación a factores de riesgo fácilmente identificables.<sup>12</sup>

Candidiasis invasiva se refiere a la infección por *Candida* spp del torrente sanguíneo (candidemia) o en sitios profundos con o sin candidemia. Se considera que al menos 15 distintas *Candida* spp pueden causar infección en el ser humano, pero la mayoría de las infecciones invasivas son producidas por 5 especies: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei*. Cabe mencionar que un microorganismo no identificado previamente, *Candida auris*, que ha emergido en algunas partes del mundo como un patógeno importante.<sup>12</sup>

En muchos países desarrollados *Candida* spp ocupa el tercer o cuarto lugar de los patógenos que causan infecciones del torrente sanguíneo relacionadas a la atención en salud, principalmente entre los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde pueden llegar a ocupar hasta el 50%.<sup>3,4</sup>

Es evidente que la candidemia relacionada a la UCI puede ser más común en algunas regiones geográficas que en otras. Sin embargo es aparente que en América Latina y Norteamérica el inicio de la candidemia se está desplazando del entorno de la UCI a otros ambientes del hospital.<sup>13</sup>



## 6.2 FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDIASIS INVASIVA

Existen factores de riesgo descritos asociados a candidiasis invasiva que se aplican a todos los pacientes hospitalizados, pero principalmente a los pacientes de UCI.

Algunos de estos factores son intrínsecos al paciente o al estado de la enfermedad, mientras que otros resultan de intervenciones iatrogénicas.

Los factores de riesgo más comunes son: presencia de catéter venoso central (CVC), exposición a antibióticos de amplio espectro, estancia prologada con o sin ventilación mecánica invasiva (VMI), cirugía mayor reciente, pancreatitis necrotizante, cualquier tipo de diálisis, nutrición parenteral total e inmunosupresión iatrogénica.<sup>12</sup>

Las comorbilidades relacionadas con el desarrollo de infecciones por *Candida* son la edad, diabetes mellitus, enfermedad hepática, enfermedad renal, neoplasia, neutropenia, terapia inmunosupresora, uso de corticoides y prematuridad.<sup>6</sup>

El desarrollo de candidiasis invasiva frecuentemente se antecede de colonización extensa de la piel o mucosas del tracto gastrointestinal o genitourinario, y el grado de colonización, según el índice de colonización, se ha descrito como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de candidiasis.<sup>14</sup>

Además se ha observado que después de los 8 días de estancia intrahospitalaria se aumenta no solo el riesgo de colonización por *Candida*, sino también el de candidiasis invasiva, llegando a su pico de mayor incidencia al décimo día de hospitalización.<sup>4</sup>

Los pacientes de la UCI tienen tasas más altas de infección por *Candida* en comparación con pacientes en otras áreas. Se ha relacionado la estancia prolongada en UCI con un incremento de 10 veces más riesgo de desarrollar candidiasis invasiva.<sup>4</sup>



Además, esta población suele tener escores pronósticos de mortalidad con puntuaciones altas, lo que indica su estado de gravedad. Dentro de estos escores, una puntuación APACHE II elevada, también se ha relacionado a mayor riesgo de desarrollar candidiasis invasiva. <sup>4, 6, 14,</sup>

15

Los pacientes críticamente enfermos requieren de múltiples dispositivos vasculares para su manejo y la candidemia está relacionada a colonización del catéter venoso central en 20-80% de los casos. De la misma manera la colonización del catéter puede proveer una ruta para entrar al torrente sanguíneo sin una colonización gastrointestinal importante. Además los pacientes con infección relacionada al catéter tiene un mayor inóculo, lo que hace que el tiempo de crecimiento en el cultivo sea menor, y que la mortalidad sea menor después de retirar el catéter. <sup>16</sup>

Otro factor de riesgo comúnmente identificado es la nutrición parenteral y la duración de su uso. Este grupo de pacientes comparte varios factores de riesgo pero la nutrición parenteral ha sido identificada como un factor de riesgo independiente. Usualmente son pacientes que tienen un procedimiento quirúrgico abdominal y requieren nutrición parenteral por varios días. Son condiciones relacionadas a su uso: la falta de medidas apropiadas para manejar la nutrición, la colonización del catéter o de los puertos usados para administrarla y la existencia de condiciones adecuadas para el crecimiento del patógeno. Pero claramente, el uso de nutrición parenteral conlleva al desarrollo de atrofia de la mucosa y pérdida de la función de barrera del epitelio. Lo que puede afectar la relación entre los microorganismos intestinales y su posibilidad de tener acceso a los vasos sanguíneos. <sup>16</sup>

Muchos estudios han demostrado la relación entre candidemia y un evento quirúrgico previo, especialmente la cirugía abdominal. Existen muchas explicaciones para esta observación,





pero la manipulación de las vísceras, y el efecto de las partes resecaas sobre la microbiología intestinal, la abundancia de la microbiota, y la función epitelial pueden contribuir a la posibilidad de candidemia. Aquellos pacientes con fuga en la anastomosis, aquellos con perforación gastrointestinal recurrente o pancreatitis aguda necrotizante, tienen mayor riesgo de candidemia. <sup>16</sup>

La mayoría de los estudios han mostrado un uso alto de antibióticos previo a la identificación de la infección, ya sea en tejido o torrente sanguíneo. El número y espectro de antibióticos usados puede afectar el riesgo de candidemia. Los antibióticos también tienen efecto sobre la microbiota, y algunos estudios han mostrado algún impacto de aquellos antibióticos con cobertura para anaerobios y de aquellos con altas concentraciones gastrointestinales. <sup>16</sup>

Dentro del uso de antibióticos de amplio espectro se debe incluir el uso previo de agentes antifúngicos, los cuales han demostrado generar resistencias en diferentes especies de *Candida* en pacientes con infecciones recurrentes. <sup>6</sup>

Se ha establecido como población de riesgo a pacientes inmunocomprometidos tales como pacientes con malignidades hematológicas, sometidos a trasplante de órganos sólidos y otros cuadros de esta índole. <sup>16</sup>

La incidencia de candidemia entre los pacientes con cáncer es mayor en comparación con otros grupos de pacientes. Además, son más frecuentes en estos pacientes, la infección por especies de *Candida no albicans*. <sup>17</sup>

La neutropenia es el factor de riesgo más común entre los pacientes con desórdenes hematológicos así como en aquellos con trasplante de medula ósea. <sup>16</sup>



Los factores de riesgo para mortalidad entre los pacientes con candidemia incluyen: ascitis, presencia de choque séptico, ingreso a UCI, infección bacteriana concomitante e infección relacionada a catéter venoso central. <sup>17</sup> Otros estudios con población diversa han demostrado que los pacientes ancianos tienen una mayor mortalidad. <sup>18</sup>

Un factor determinante es el retraso en el inicio del tratamiento antifúngico y que podría estar relacionado a la carencia de pruebas sensibles y rápidas.

### **6.3 DIAGNÓSTICO DE CANDIDIASIS INVASIVA**

No existen signos o síntomas específicos para candidiasis invasiva, por lo tanto debe ser sospechada en aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos que tienen fiebre inexplicada que no responde al tratamiento con antibióticos. El diagnóstico oportuno de la candidiasis invasiva es la llave para asegurar resultados favorables. De hecho, un retraso en el inicio de la terapia antifúngica eficaz de 1 a 2 días, duplica el riesgo de mortalidad. <sup>2</sup>

#### **6.3.1 Diagnóstico microbiológico convencional de la candidiasis invasiva**

El hemocultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de candidiasis invasiva, pero es una herramienta con una baja sensibilidad, debido a que es positiva en un 21-71% de los pacientes con autopsia confirmatoria de candidiasis invasiva. A pesar de lo anterior, es una herramienta diagnóstica esencial que permite la identificación de especies y su sensibilidad. <sup>2</sup>

#### **6.3.2 Diagnóstico alternativo de la candidiasis invasiva**

La introducción de técnicas de diagnóstico no basadas en cultivo está revolucionando el mundo del diagnóstico microbiológico y de la aproximación a las infecciones. Los hongos no son una excepción, y la introducción de biomarcadores ha abierto enormes expectativas



para un mejor manejo de estas enfermedades. Hay diversos biomarcadores cuyo significado es también diverso pero su evaluación se ha hecho preferentemente en un uso individual y con estudios con distintos diseños. <sup>19</sup>

#### **6.3.2.1 Detección de 1,3 $\beta$ -D-glucano**

El glucano es un componente de la pared celular fúngica formado por monómeros de glucosa unidos con enlaces 1, 3  $\beta$  y 1, 6  $\beta$ . El 1,3  $\beta$ -D-glucano se libera durante la infección y puede detectarse en los líquidos biológicos (principalmente suero) de pacientes con distintos tipos de micosis invasoras. <sup>7</sup>

No es específico de especie, y puede emplearse en el diagnóstico de la candidiasis, de la aspergilosis y de otras enfermedades fúngicas invasivas. <sup>20</sup>

La detección de 1,3  $\beta$ -D-glucano es un buen marcador de enfermedad fúngica invasora y la prueba es positiva en un gran número de pacientes con candidiasis invasora. Además es un marcador temprano que precedió a la fiebre, al diagnóstico clínico y radiológico, en la mayoría de los pacientes. <sup>7</sup>

Utilizando el valor de 80 pg/ml como punto de corte para informe de positividad, la sensibilidad y especificidad de 1,3  $\beta$ -D-glucano para diagnóstico de candidemia/candidiasis invasiva fue 60 y 92%, respectivamente. El valor predictor positivo fue 60% y el valor predictor negativo de 92%. <sup>7,21</sup>

#### **6.3.2.2 Detección de antígeno y anticuerpo manano de *Candida***

La pared celular de *Candida* contiene numerosos antígenos capaces de estimular potentes respuestas inmunológicas. El manano es el componente principal de la pared celular de este



microorganismo y es un abundante polisacárido en las levaduras y micelios de *Candida albicans*, que es liberado al torrente sanguíneo durante la infección.<sup>22</sup>

La prueba de detección de antígeno manano de *Candida* es un ELISA que detecta residuos de manosa unidos por enlaces  $\alpha$  del manano, el antígeno mayoritario e inmunodominante de la pared celular de *Candida*.<sup>7,23</sup>

Debido a que la presencia de manano en sangre es corta debido a su aclaramiento rápido durante cada episodio de candidemia, se recomienda realizar la prueba de dos a tres veces a la semana, en pacientes con alto riesgo, con el fin de aumentar la probabilidad de obtener una prueba positiva.<sup>23</sup>

La sensibilidad y especificidad observada por este método fue de 58% y 93%, respectivamente<sup>2, 23</sup> y en un estudio más reciente por Bouza, E. et al.<sup>19</sup>, se encontraron valores similares (sensibilidad 64.3% y especificidad de 95.4%)

Después de un episodio de candidemia cuando el manano desaparece, se desarrollan y se hacen detectables anticuerpos anti-manano de *Candida*. Existe una prueba de ELISA para su detección, con una sensibilidad de 59% y una especificidad de 83%.<sup>2,23</sup>

Tradicionalmente el Ag y Ac manano de *Candida* se utilizan en combinación, ya que proveen una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de candidiasis invasiva, al compararlos con la realización de cada prueba por separado.<sup>24,25</sup>

Su uso combinado mejora su especificidad y sensibilidad de manera significativa (83% y 86% respectivamente)<sup>2</sup>. Por su parte Martínez-Jiménez, M. encontró una sensibilidad del 86.2% y una especificidad del 60.5% con el uso de ambos biomarcadores, mostrando similar un mejor desempeño que las demás estrategias solas.<sup>24</sup>



### **I.3.3.3 Reacción en cadena de la polimerasa**

Las pruebas de diagnóstico molecular, aunque han traído avances en el diagnóstico de la candidiasis invasiva, estos han sido modestos, ya que la mayoría de las publicaciones utilizan técnicas desarrolladas en cada laboratorio y no hay pruebas comercializadas, por lo que no hay una prueba estandarizada que pueda utilizarse de forma universal.<sup>2,7</sup>

Los métodos más usados incluyen PCR convencional, PCR en tiempo real (con diferentes variaciones), PCR multiplex seguido por secuencia de ADN. A pesar de del alto potencial de las pruebas basadas en PCR, la detección del ácido nucleico en los fluidos corporales es un reto debido a la baja carga de patógenos y a la gruesa pared micótica que impide la lisis y liberación del ADN, dando lugar a falsos negativos.<sup>23</sup>

Los estudios de evaluación clínica de las pruebas de PCR en tiempo real han reportado una sensibilidad y especificada mayor al 90% para la detección de *Candida* en sangre de pacientes ingresados en UCI.<sup>2,23</sup>

Dentro de otros métodos para detección de *Candida* por PCR, se cuenta también con un panel de identificación de hemocultivos en la plataforma FilmArray (BCID), el cual consiste en una prueba de PCR, que requiere de 2 minutos para su preparación y provee de resultados en aproximadamente 1 hora. Se reporta una sensibilidad de 100% y especificidad de 99.8% para *C. albicans*.<sup>26</sup>



## VII. MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño metodológico:** El estudio fue de tipo descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

**Población:** Pacientes ingresados en el hospital Dr. Fernando Vélez Paiz a los cuales se les realizó el diagnóstico de candidiasis invasiva mediante la medición de antígeno y anticuerpo para manano de *Candida* en el periodo de marzo 2019- diciembre 2019

### **Criterios de inclusión:**

- Edad mayor de 18 años
- Haber estado hospitalizado en el hospital Dr. Fernando Vélez Paiz durante el periodo de Marzo – Diciembre del 2019
- Contar con diagnóstico de candidiasis invasiva mediante antígeno manano de *Candida* positivo ( $>125$  pg/mL), anticuerpo manano de *Candida* positivo ( $\geq 10$  UA/mL) o ambos

### **Criterios de exclusión:**

- Edad menor de 18 años
- Tener resultado negativo o indeterminado para ambas pruebas (Ag y Ac)

**Unidad de análisis:** Todo paciente ingresado en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz a los que se les realizó el diagnóstico de candidiasis invasiva mediante medición antígeno y anticuerpo para manano de *Candida* y que cumplía con los criterios de inclusión y exclusión. En total se encontró registro de 50 pruebas realizadas durante el periodo analizado, que



correspondían a 47 pacientes, de diferentes áreas de la unidad de salud, de los cuales 36 pacientes cumplían los criterios de inclusión y exclusión, por lo que no se calculó muestra, sino que se tomaron todos los casos por conveniencia, debido a la poca cantidad de casos registrados.

**Plan de tabulación y análisis estadístico de los datos:** los datos fueron obtenidos desde fuentes secundarias (expedientes clínicos) mediante una ficha previamente revisada, donde para las variables clínicas y de laboratorio se tomaron en cuenta los valores tomados en el momento previo inmediato de la toma de muestra para Ag y Ag manano de *Candida*.

A partir de los datos que fueron recolectados, se diseñó la base de datos correspondiente, utilizando el programa Excel del paquete Office 2013 y el software estadístico SPSS, v. 25 para Windows.

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas o cualitativas) de cada uno de los objetivos específicos, se realizaron los análisis descriptivos correspondientes a las variables nominales y/o numéricas, entre ellos: (a) El análisis de frecuencia con valores absolutos y porcentajes, y (b) media y desviación estándar.



### Matriz de Operacionalización de Variables (MOVI)

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Dimensiones	Indicador	Tipo de Variable Estadística
<b>1. Conocer las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de candidiasis invasiva mediante medición de antígeno y anticuerpo manano de <i>Candida</i></b>	1.1 Edad		1.1.1.1 Tiempo en años que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Cuantitativa continua
	1.2 Sexo		1.2.1.1 Conjunto de características que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Nominal
	1.3 APACHE II		1.3.1.1 Puntuación pronóstica que estima la mortalidad en UCI, tomando en cuenta enfermedades agudas y crónicas	Cuantitativa continua
	1.4 Fiebre		1.4.1.1 T° axilar > 38.5°C	Continua cuantitativa
	1.5 Presión arterial media		1.5.1.1 Última PAM registrada	Cuantitativa continua
	1.6 Recuento total de leucocitos		1.6.1.1 Conteo de leucocitos en sangre	Cuantitativa continua
	1.7 Recuento de plaquetas		1.7.1.1 Conteo de plaquetas en sangre	Cuantitativa continua
	1.8 Hemoglobina		1.8.1.1 Nivel de hemoglobina	Cuantitativa continua
	1.9 Alanina transaminasa (ALT)		1.9.1.1 Valor de ALT sérica	Cuantitativa continua





	1.10 Aspartato transaminasa (AST)		1.10.1.1 Valor de AST sérica	Cuantitativa continua
	1.11 Creatinina sérica		1.11.1.1 Valor de creatinina sérica	Cuantitativa continua
	1.12 Nitrógeno ureico en sangre		1.12.1.1 Valor de nitrógeno ureico sérico	Cuantitativa continua
	1.13 Urea		1.13.1.1 Valor de urea sérica	Cuantitativa continua
	1.14 Proteína C reactiva		1.14.1.1 Valor de proteína C reactiva	Cuantitativa continua
<b>2.2 Establecer la relación entre los factores de riesgo y el diagnóstico de candidiasis invasiva mediante las técnicas serológicas de medición de antígeno y anticuerpo manano de <i>Candida</i> en la población en estudio</b>	2.1 Estancia intrahospitalaria	2.1.1 Días de estancia intrahospitalaria	2.1.1.1 Sumatoria de los días que el paciente estuvo hospitalizado desde el momento de su ingreso hasta su egreso	Cuantitativa continua
		2.1.2 Tiempo de estancia prolongada	2.1.2.1 Estancia hospitalaria mayor a 8 días	Cuantitativa continua
	2.2 Uso de antibióticos	2.2.1 Tiempo expuesto al antibiótico utilizado	2.2.1.1 Uso de antibióticos durante la estancia intrahospitalaria	Nominal
		2.2.2 Uso prolongado de antibióticos	2.2.3.1 Uso de antibióticos por más de 10 días	Nominal
	1.3 Presencia de catéter venoso central		2.3.1.1 Uso de catéter venoso central durante la estancia intrahospitalaria	Nominal
	2.4 Presencia de falla multiorgánica	2.4.1 Tipo de falla orgánica	2.4.1.1 Presencia de alteraciones en la función de dos o más órganos en un paciente enfermo, que requiere de intervención clínica	Cuantitativa continua



	2.5 Presencia de choque séptico		2.5.1.1 Presencia de choque séptico previo o durante la toma de muestra de Ag y Ac manano de <i>Candida</i>	Nominal
	2.6 Uso de vasopresor		2.6.1.1 Uso de vasopresores previos o durante la toma de muestra de Ag y Ac manano de <i>Candida</i>	Nominal
	2.7 Manano de <i>Candida</i>	2.7.1 Antígeno manano de <i>Candida</i> positivo	2.7.1.1 >125 pg/mL	Cuantitativa continua
		2.7.2 Anticuerpo manano de <i>Candida</i> positivo	2.7.1.1 $\geq 10$ UA/mL	Cuantitativa continua
	2.8 Candidiasis invasiva		2.8.1.1 Presencia de antígeno y anticuerpo manano de <i>Candida</i> positivo	Nominal
	2.9 Ventilación mecánica invasiva		2.9.1.1 Evidencia de requerimiento de VMI	Nominal
	2.10 Intervención quirúrgica		2.10.1.1 Evidencia de intervención quirúrgica	Nominal



## VIII. RESULTADOS

Se encontraron un total de 47 pacientes en los registros de laboratorio, de los cuales 36 (85.7%) resultaron positivos para candidiasis invasiva y cumplían con los criterios de inclusión,

Los aspectos generales de los pacientes con candidiasis invasiva diagnosticada mediante medición de Ag y Ac manano de *Candida* revelaron que la mayoría de la población de estudio era de sexo femenino (52.8%), con una edad media de  $42.3 \pm 19.7$  años e ingresados principalmente en la unidad de cuidados intensivos adultos (58.3%), y la unidad de quemados (16.7%). (Cuadro 1)

**Cuadro 1. Características clínicas generales de los pacientes**

<b>Características</b>	<b>Candidiasis invasiva positivo (N=36)</b>
Edad, media (DE), años	42.30 (19.7)
Femenino, No (%)	19 (52.8)
<b>Sala de ingreso</b>	
UCI adultos, No (%)	21 (58.3)
Unidad de quemados, No (%)	6 (16.7)
Medicina interna, No (%)	4 (11.1)
Gineco-obstetricia, No (%)	3 (8.3)
Cirugía general, No (%)	1 (2.8)
Emergencia, No (%)	1 (2.8)



La mitad de los pacientes con candidiasis invasiva tenía al menos una comorbilidad, dentro de las cuales las más frecuentes fueron la hipertensión arterial crónica (33.3%), seguida por la diabetes mellitus tipo 2 (19.4%), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (13.9%) y la enfermedad renal crónica (11.1%). (Cuadro 2)

**Cuadro 2. Comorbilidades de los pacientes**

Características	Candidiasis invasiva positivo (N=36)
<b>Comorbilidades, No (%)</b>	18 (50%)
HTA, No (%)	12 (33.3)
DM2, No (%)	7 (19.4)
EPOC, No (%)	5 (13.9)
ERC, No (%)	4 (11.1)
AR, No (%)	2 (5.6)
LES, No (%)	2 (5.6)
Hepatopatía crónica, No (%)	2 (5.6)
Hipotiroidismo, No (%)	0 (0)

Dentro de las características relacionadas a la estancia y atención hospitalaria se observó que la media de días hospitalizados entre los pacientes con candidiasis invasiva fue de  $24.5 \pm 18.2$  días, durante los cuales el 97.2% de los pacientes recibieron antibióticos, utilizando en su esquema de manejo una media de  $5 \pm 2.4$  antimicrobianos distintos. Se encontró también que la media de días desde el ingreso hasta la confirmación diagnóstica mediante manano de *Candida* fue de  $9.7 \pm 9.8$  días. (Cuadro 3)



### Cuadro 3. Características relacionadas a la estancia y atención hospitalaria

Características	Candidiasis invasiva positivo (N=36)
Estancia hospitalaria, media (DE), días	24.5 (18.2)
Días hasta toma de muestra, media (DE)	9.7 (9.8)
Uso de antibiótico, (%)	35 (97.2)
Duración de uso de antibióticos, media (DE), días	23.3 (16.5)
Número de antibióticos usados, media (DE)	5.1 (2.4)

Se evaluaron también parámetros de sepsis, encontrando que el 8.3% de los pacientes tuvieron fiebre registrada en el expediente, antes o durante la toma de muestra para manano de *Candida*, la media de puntaje SOFA fue de  $4.3 \pm 3.2$  puntos, con un 77.8% de los pacientes que cumplían con la definición de sepsis (puntaje SOFA mayor de 2 puntos), 63.9% desarrolló síndrome de disfunción multiorgánica, siendo la falla neurológica la más frecuentemente encontrada (47.2%), seguida por la falla circulatoria (38.9%), y de estos el 27.8% requería del uso de vasopresor durante la toma de la muestra. (Cuadro 4)

### Cuadro 4. Parámetros de sepsis y fallas orgánicas en los pacientes

Características	Candidiasis invasiva positivo (N=36)
SOFA, media (DE)	4.3 (3.2)
SOFA > 2pts, No (%)	28 (77.8)
APACHE II, media (DE)	11.5 (8.4)
Presencia de fiebre, No (%)	3 (8.3)
Presencia de SDMO, No (%)	23 (63.9)
Uso de vasopresor, No (%)	10 (27.8)



<b>Tipos de fallas orgánicas</b>	
Neurológica, No (%)	17 (47.2)
Respiratoria, No (%)	13 (36.1)
Circulatoria, No (%)	14 (38.9)
Hepática, No (%)	3 (8.3)
Renal, No (%)	13 (36.1)
Hematológica, No (%)	4 (11.1)

Con respecto a los factores de riesgo se observó que el 66.7% de los pacientes tenían catéter venoso central (CVC), el 69.4% tuvo algún tipo de intervención quirúrgica, el 30.6% requirió de ventilación mecánica invasiva, el 30.6% tuvo evidencia de colonización por *Candida* registrada en el expediente clínico, 86.1% tuvo una estancia intrahospitalaria mayor de 8 días y 83.3% utilizó antibióticos por más de 10 días. (Cuadro 5)

**Cuadro 5. Factores asociados al desarrollo de candidiasis invasiva**

<b>Características</b>	<b>Candidiasis invasiva positivo (N=36)</b>
CVC, No (%)	24 (66.7)
Evidencia de colonización, No (%)	11 (30.6%)
VMI, No (%)	11 (30.6)
Intervención quirúrgica, No (%)	25 (69.4)
Estancia intrahospitalaria mayor de 8 días	31 (86.1)
Uso de antibiótico mayor de 10 días	30 (83.3)

En lo referente a los hallazgos de laboratorio de dichos pacientes se encontró que la media de leucocitos encontrados fue de  $14,131 \pm 10398/\text{mL}$ , la media de plaquetas fue de  $237,361 \pm 108701$ , la hemoglobina media fue de  $9.4 \pm 1.5 \text{ gr/dL}$  y la creatinina sérica media fue de



$1.1 \pm 1.2$  mg/dL ( $p=0.017$ ). Desde el punto de vista metabólico el lactato sérico medio fue de  $1.9 \pm 1.0$  mmol/L ( $p=0.033$ ). Desde el punto de vista renal, el valor medio de creatinina fue de  $1.1 \pm 1.2$  mg/dL (Cuadro 6)

**Cuadro 6. Hallazgos de laboratorio de los pacientes**

Características	Candidiasis invasiva positivo (N=36)
<b>Valores de laboratorio</b>	
Leucocitos, media (DE), cél/mm <sup>3</sup>	14131 (10398)
Plaquetas, media (DE), cél/mm <sup>3</sup>	237361 (108701)
Hemoglobina, media (DE), gr/dL	9.4 (1.5)
Lactato, media (DE), mmol/L	1.9 (1.0)
Creatinina, media (DE), mg/dL	1.1 (1.2)
Ag manano de cándida, media (DE), pg/mL	197.8 (123.4)
Ac manano de cándida, media (DE), UA/mL	13.0 (9.6)

Al final de su estancia hospitalaria, el 58.3% de los pacientes con candidiasis invasiva fueron dados de alta y el 27.8% falleció. (Cuadro 7)

**Cuadro 7. Tipo de egreso de los pacientes**

Características	Candidiasis invasiva positivo (N=36)
<b>Tipo de egreso</b>	
Alta	21 (58.1%)
Fallecido	10 (27.8)
Abandono	3 (8.3)
Traslado a otra unidad	2 (5.6)



## IX. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la mayoría de la población con candidiasis invasiva estaba constituida por pacientes del sexo femenino y, en promedio, en edad joven, que por su cuadro clínico ameritaron de ingreso a la UCI.

Se observó que la atención de estos pacientes requirió de estancias intrahospitalarias largas, siendo necesario en un gran porcentaje de los mismos el uso de antibióticos de amplio espectro, con una duración que al igual que la estancia en el hospital, fue prolongada.

El uso de catéter venoso central fue observado de manera frecuente, además de que muchos de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente.

Del total de la población, un tercio presentaba evidencia de colonización por *Candida*, la mitad tenía al menos una comorbilidad, siendo la hipertensión arterial crónica y la diabetes mellitus tipo 2 las más observadas.

Desde el punto de vista de los scores pronósticos utilizados en la evaluación de estos pacientes, la mayoría obtuvieron puntajes bajos, sin embargo casi dos tercios de los mismos desarrollaron disfunción multiorgánica, con afectación neurológica y circulatoria, lo que se relaciona al hallazgo de la necesidad de uso de vasopresor en menos de un tercio de la población.

En los estudios de laboratorio realizados los hallazgos más frecuentes fueron la leucocitosis, la anemia leve y el valor de creatinina ligeramente elevado.

Sin embargo se deben mencionar las siguientes limitaciones del estudio actual: debido a que la prueba para Ag y Ac manano de *Candida* se introdujo de manera reciente en la práctica





clínica del Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, se cuenta con un número reducido de pacientes muestreados, lo que podría haberle restado significancia estadística a las variables estudiadas, aumentando la probabilidad de error tipo beta. Debido a que la recolección de datos se realizó de fuentes secundarias, la falta de registro de las variables en estudio en el expediente clínico de los pacientes, como por ejemplo falta de registro de evidencia o no de fiebre o de colonización por *Candida*, escalas pronósticas como el APACHE II, perfil hepático que incluyera transaminasas (AST, ALT), lactato sérico o PCR cuantitativa, limitó su uso para análisis descriptivo.

En un estudio realizado en Colombia en el 2016 por Ortiz Ruiz, et al.<sup>11</sup>, encontró que la población era de edad avanzada (media de 64 años), lo que coincide con lo descrito por Jia, X., et al en 2018<sup>17</sup> en su estudio realizado en el suroeste de China donde la media de edad era de 65 años, lo que contrasta con los resultados encontrados en este estudio, donde la población era relativamente joven con una media de edad menor. Probablemente esto se vea afectado por el tamaño de la población estudiada.

La mayor parte de los pacientes con candidiasis invasiva se encontraban ingresados en UCI, patrón similar a lo encontrado en otras revisiones, donde dichas unidades tienen una mayor incidencia de casos de candidiasis invasiva en comparación a otras áreas hospitalarias, como lo mencionan Ostrosky-Zeichner<sup>4</sup> y Pappas<sup>2, 12</sup>, quienes observaron que la población de pacientes de UCI tienen una incidencia 10 veces más altas de candidiasis invasiva.

En el presente estudio los pacientes con candidiasis invasiva tuvieron una media de estancia hospitalaria prolongada ( $24.5 \pm 18.2$  días), hallazgo similar a lo reportado por otros autores, quienes lo reportan como el principal factor de riesgo. Así mismo, Antinori et al en una



revisión llevada a cabo en el 2016, menciona que los pacientes con candidiasis invasiva tienen una estancia hospitalaria y costos de atención mayores.<sup>27</sup>

Como menciona Lazo et al., la candidiasis invasiva consiste en un síndrome febril sin foco claro y sin respuesta al tratamiento antibiótico en pacientes con factores de riesgo<sup>6</sup>, sin embargo en la población estudiada, fue bajo el porcentaje de pacientes con fiebre (8.3%), probablemente esto sea explicado por la limitante encontrada en el registro de esta variable en el expediente clínico.

El riesgo de colonización por *Candida* y de desarrollar candidiasis invasiva aumenta después del octavo día de ingreso, alcanzando su pico máximo al décimo día, aspecto mencionado por Ostrosky-Zeichner y Pappas<sup>4</sup>, lo que coincide con lo evidenciado en este estudio, donde el diagnóstico confirmado de candidiasis invasiva en la población en estudio se realizó con una media de  $9.7 \pm 9.8$  días.

El uso de antibióticos de amplio espectro es otro factor de riesgo bien descrito. En 97% de los pacientes de este estudio se observó el uso de antibióticos durante su manejo hospitalario. Esta es una característica que ha sido encontrada en varias revisiones.<sup>3, 4, 6</sup>

Similar a lo encontrado por Zarrin, los factores de riesgo más frecuentemente encontrados en los pacientes con candidiasis invasiva fueron: catéter venoso central, ventilación mecánica invasiva, diabetes mellitus e intervención quirúrgica.<sup>15</sup>

Además se observó que la población estudiada tenía una puntuación APACHE II baja, lo que difiere de lo demostrado por los mismos autores, donde una puntuación más alta de esta escala pronóstica se relacionaba significativamente a mayor riesgo de desarrollar candidiasis invasiva. La diferencia probablemente sea secundaria a la limitante previamente descrita.



Los pacientes con candidiasis invasiva tuvieron una media de leucocitos, con valores de hemoglobina y plaquetas similares a otros estudios, pero el valor de creatinina y lactato resultaron encontrarse dentro de rangos normales, Estos resultados contrastan con los hallazgos descritos por Siri, L, et al en 2017, donde los pacientes con candidiasis invasiva, y sobre todo aquellos que fallecían, tenían lesión renal hasta en un 68.4%<sup>28</sup>. No se encontraron otros estudios que comparan la media de creatinina o de lactato en pacientes con candidiasis durante la revisión.

La mortalidad en la población en estudio alcanzo un 27.8%, comparable con lo encontrado con otros autores, entre ellos Martínez-Jiménez, M., que describe en su estudio una mortalidad del 35.5%, con significancia estadística.<sup>24</sup>



## X. CONCLUSIONES

1. La mayoría de la población con candidiasis invasiva era del sexo femenino, con edad media de 42 años, ingresados a la unidad de cuidados intensivos, con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, con una puntuación APACHE II media de 11 puntos, con presencia de disfunción multiorgánica, con leucocitosis, con plaquetas dentro de rangos normales, con anemia leve, valores de creatinina ligeramente elevados y que en su mayoría fueron dados de alta.
2. Las principales características consideradas factores de riesgo en la bibliografía y encontradas en la población fueron: estancia intrahospitalaria prolongada, uso prolongado de antibióticos, presencia de catéter venoso central, ventilación, mecánica invasiva, intervención quirúrgica y diabetes mellitus tipo 2.



## XI. RECOMENDACIONES

1. Si bien el presente estudio no se realizó con el fin de establecer factores de riesgo, se debe realizar la medición de antígeno y anticuerpo manano de *Candida* en los pacientes con factores de riesgo para candidiasis invasiva, establecidos por estudios previos y con un tamaño muestral mayor.
2. Se debe instaurar el tratamiento antifúngico oportuno en los pacientes con factores de riesgo y positividad para candidiasis invasiva con diagnóstico por Ag y Ac manano de *Candida*.



## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Camacho-Cardoso, J. L., Martínez-Rivera, M. A., Manzano-Gayosso, P., Méndez-Tovar, L. J, López-Martínez, R. y Hernández-Hernández, F. (2017). Detección molecular de especies de *Candida* en especímenes de pacientes hospitalizados. *Gac Med Mex*; 153, 581-589
2. Pappas, P. G., A. Kauffman, C., R. Andes, D., J. Clancy, C., A. Marr, K., Ostrosky-Zeichner, L. y D. Sobel, J. (2016). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases®* 62(4):e1–e38
3. Arendrup, M. C. (2010). Epidemiology of invasive candidiasis. *Current Opinion in Critical Care*, 16:445–452
4. Ostrosky-Zeichner, L., G. Pappas, P. (2016). Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 34(3), 857-863
5. Yapar, N. (2014). Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 10:95–105
6. Lazo, V., Gina Hernández, G., Rafael Méndez, R. (2018). Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horiz Med*; 18(1): 75-85
7. Pontón, J. (2009). Utilidad de los marcadores biológicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora. *Rev Iberoam Micol*, 26(1):8-14
8. Lopes Colombo, A., Cortes, J. A., Zurita, J., Guzman-Blanco, M., Alvarado Matute, T., de Queiroz Telles, F., Santolaya, M. E., Tiraboschi, I. N., Echevarría, J., Sifuentes, J., Thompson-Moya, L. y Nucci, M. (2013). Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina. *Rev Iberoam Micol*, 30(3S1), 150–157



9. Boualem Sendid, B., Jean Louis Poirot, J. L., Marc Tabouret, M., Alain Bonnink, A., Denis Caillot, D., Daniel Camus, D., Poulain, D. (2002). Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *Med. Microbiol*, 51, 433–442
10. Prella, M., Bille, J., Pugnale, M., Duvoisin, B., Cavassini, M., Calandra, T. Marchetti, O. (2005). Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 51, 95–101
11. Ortíz Ruiz, G., Osorio, J., Valderrama, S., Álvarez, D., Elías Díaz, R., Calderón. J., Ballesteros, D., Franco, A. (2016). Factores de riesgo asociados a candidemia en pacientes críticos no neutropénicos en Colombia. *Med Intensiva*, 40(3): 139-144
12. Pappas, P. G, Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*, 4(18026), 1-20
13. Pfaller, M. A., Messer, S. A., Moet, G. J, Jones, R. N., Castanheira, M. (2011). *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *International Journal of Antimicrobial Agents* 38: 65–69
14. Calandra, T, Roberts, J. A, Antonelli, M., Matteo Bassetti, M., Vincent, J. (2016). Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Critical Care*, 20:125
15. Zarrin, M., Mahmoudabadi, A. Z. (2009). Invasive candidiasis; a review article. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2(1): 1-6



16. Cortés, J. A. (2019). Invasive Candidiasis: Epidemiology and Risk Factors. En Silva de Loreto, E. & Moraes Tondolo, J. S. Fungal infections (págs. 1-14). London, United Kingdom. Ed: IntechOpen.
17. Jia, X, Congya Li, C., Cao, J., Wu X., Zhang, L. (). Clinical characteristics and predictors of mortality in patients with candidemia: a six-year retrospective study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37(9), 1717–1724.
18. Cortés, J. A., Reyes, P., Gómez, C. H., Cuervo, S. I., Rivas, P., Casas, C. A, Sánchez, R. (2014). Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis*, 18(6): 631–637
19. Bouza, E., Almirante, B., García Rodríguez, J., Garnacho-Montero, J., Salavert, M., Muñoz, P., Sanguinetti, M. (2020). Biomarkers of fungal infection: Expert opinion on the current situation. *Rev Esp Quimioter*, 33(1): 1-10
20. Cuenca-Estrella, M. (2012). Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 30(5):257–264
21. Donato, L., González, T., Canales, M., Legarraga, P., Patricia García, P., Rabagliati, R. (2017). Evaluación del rendimiento de 1,3-β-d-glucano como apoyo diagnóstico de infecciones invasoras por *Candida* spp. en pacientes críticos adultos. *Rev Chilena Infectol*, 34 (4): 340-346
22. de Bedout, C., L. Gómez, B. (2010). *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*, 14(S2): 159-171
23. Ahmad, S., Khan, Z. (2012). Invasive candidiasis: A review of nonculture-based laboratory diagnostic methods. *Indian J Med Microbiol* 30:264-269





24. Martínez-Jiménez, M., Muñoz, P., Valerio, M., Alonso, R., Martos, C., Guinea, J., Bouza, B. (2015). *Candida* biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2354–2361
25. Duettmann, W., Koidl, C., Krause, R., Lackner, G., Woelfler, a., Hoenigl, M. (2016). Specificity of mannan antigen and anti-mannan antibody screening in patients with haematological malignancies at risk for fungal infection. *Mycoses*, 59, 374–378
26. Salimnia, H., Fairfax, M. R., Lephart, P. R., Schreckenberger, P., DesJarlais, S. M., Johnson, K., Robinson, G., Carroll, K. C., Greer, A., Morgan, M., Chan, R., Loeffelholz, M., Valencia-Shelton, F., Jenkins, S., Schuetz, A. N., Daly, J. A., Barney, T., Hemmert, A., Kanack, K. J. (2016). Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel: Results of a Multicenter Controlled Trial. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(3); 687-698
27. Antinori, S., Milazzo, L., Sollima, S., Galli, M., Corbellino, M. (2016). Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *European Journal of Internal Medicine* 34: 21–28
28. Siri, L., Patricia García, P., González, T. y Rabagliati, R. (2017). Cambios clínicos y epidemiológicos de candidemias en pacientes adultos desde 2000 a 2013. *Rev Chilena Infectol*; 34 (1): 19-26



### XIII. ANEXOS

## Instrumento de recolección de datos

### 1. DATOS GENERALES

Nº de expediente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años Sexo: F  M

Diagnóstico de ingreso:

---

---

---

Sala donde se hospitalizó: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_

Fecha de egreso: \_\_\_\_\_

### 2. FACTORES DE RIESGO

¿Fue expuesto a antibióticos?: Si  No

¿Qué tipos de antibióticos se utilizaron?

Cefalosporinas  Quinolonas  Aminoglucósidos  Carbapenemos

Metronidazol  Clindamicina  Vancomicina  Antifúngicos

Otros  Especificar:

---

¿Cuántos días duró el esquema de antibióticos? \_\_\_\_\_

¿Presencia de CVC?: Si  No

Puntaje SOFA: \_\_\_\_\_

Puntaje APACHE II: \_\_\_\_\_

¿Presencia de SDMO?: Si  No

Tipo de falla orgánica: Respiratoria  Renal  Hepática  Cardiovascular

Gastrointestinal  Hematológica  Neurológica

¿Requerimiento de VMI?: Sí  No



¿Intervención quirúrgica? Sí  No

Tipo de cirugía: \_\_\_\_\_

¿Presencia de fiebre? Sí  No

T°: \_\_\_\_\_ °C

PAM previa a toma de muestra para diagnóstico de candidiasis invasiva: \_\_\_\_\_

Lactato previo a toma de muestra para diagnóstico de candidiasis invasiva: \_\_\_\_\_

¿Presencia de choque séptico? Sí  No

### 3. RESULTADO DE EXÁMENES DE LABORATORIO

Leucocitos: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_ Hemoglobina: \_\_\_\_\_

AST: \_\_\_\_\_ ALT: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_ BUN: \_\_\_\_\_

Urea: \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_

Ag manano de *Candida*: \_\_\_\_\_ Negativo  Positivo  Indeterminado

Ac manano de *Candida*: \_\_\_\_\_ Negativo  Positivo  Indeterminado

Presencia de candidiasis invasiva según test diagnóstica: Negativa  Positiva