

ISSN 0120-4137

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Huertas MG, Rodríguez M, Castro P, Cruz SC, Cifuentes EA, Yepes AF, et al.

Descripción de la micobiota en tubos endotraqueales de pacientes ingresados a unidad de cuidado intensivo en Bogotá – Colombia. *Biomédica*. 2023;43 (Supl.).

Recibido: 13-02-23

Aceptado: 11-05-23

Publicación en línea: 15-05-23

**Descripción de la microbiota en tubos endotraqueales de pacientes
ingresados a unidad de cuidado intensivo en Bogotá – Colombia**

**Description of the mycobiota in endotracheal tubes of patients admitted to
the Intensive Care Unit in Bogotá - Colombia**

Microbiota en tubos endotraqueales de pacientes en Bogotá, D.C., Colombia

Mónica Gabriela Huertas ^{1,2}, Miguel Rodríguez ³, Patricia Castro ³, Sergio Danilo
Cruz ³, Erika Alejandra Cifuentes ¹, Andrés Felipe Yepes ³, María Mercedes
Zambrano ¹, Ana Margarita Baldión ³

¹ Genética Molecular, Corporación CorpoGen, Bogotá, D.C., Colombia

² Escuela de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia,
Tunja, Colombia

³ Departamento de Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Fundación
Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D. C., Colombia

Correspondencia:

Mónica Gabriela Huertas, Genética Molecular, Corporación CorpoGen, Bogotá,
D.C., Colombia

monica.huertas01@uptc.edu.co; mogahuertas@gmail.com

Contribución los autores:

Mónica Gabriela Huertas: diseño del estudio, supervisión del trabajo, redacción del
manuscrito.

Miguel Rodríguez, Patricia Castro y Erika Alejandra Cifuentes: muestreo, trabajo de laboratorio y recolección de datos.

Andrés Felipe Yépez: recolección de las muestras y análisis de datos.

Sergio Danilo Cruz: análisis estadístico y redacción del manuscrito.

María Mercedes Zambrano y Ana Margarita Baldión: diseño del estudio y supervisión del trabajo.

Todos los autores participaron en el análisis de datos y la información del manuscrito, aceptaron el contenido de la versión final del artículo.

Introducción. La colonización por microorganismos patógenos en los dispositivos médicos de uso en la unidad de cuidado intensivo, es un factor de riesgo para el aumento de infecciones asociadas a la atención en salud que aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes intubados. En Colombia no se ha descrito la colonización por hongos de tubos endotraqueales, lo que podría permitir inferir nuevas opciones terapéuticas en beneficio de los pacientes.

Objetivo. Describir los hongos que colonizan los tubos endotraqueales de pacientes en unidad de cuidado intensivo, junto con su perfil de sensibilidad a los antifúngicos.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio observacional descriptivo, en 2 clínicas, durante 12 meses. Se recolectaron tubos endotraqueales de pacientes de las unidades de cuidado intensivo. Estos fueron procesados para cultivo e identificación de hongos, y su perfil de sensibilidad a antifúngicos.

Resultados. Se analizaron 121 tubos endotraqueales obtenidos de 113 pacientes, de los cuales el 41,32% fueron colonizados por los hongos *Cándida albicans* (64,61%), *Cándida no albicans* (30,77%), *Cryptococcus* (3,08%) y mohos (1,54%). Todos los hongos evaluados presentaron una alta sensibilidad a los antifúngicos, en promedio del 91,00%.

Conclusión. Se encontró colonización fúngica en los tubos endotraqueales de pacientes bajo ventilación mecánica invasiva. El perfil de sensibilidad en estos pacientes es favorable. Se requiere un estudio clínico donde se realice la correlación entre los microorganismos colonizadores y su probabilidad de generar infección.

Palabras clave: microbioma; microbiota; neumonía asociada a ventilador;
Intubación endotraqueal; unidades de cuidado intensivo.

Introduction: Colonization by pathogenic microorganisms in medical devices used in the intensive care unit is a risk factor for the increase in infections associated with health care that escalates the morbidity and mortality of intubated patients. In Colombia, fungal colonization of endotracheal tubes has not been described, which could allow inferring new therapeutic options for the benefit of patients.

Objective: To describe the fungi that colonize the endotracheal tubes of patients in the intensive care unit, along with their profile of sensitivity to antifungals.

Materials and methods: A descriptive observational study was carried out in 2 clinics for 12 months. Endotracheal tubes were collected from patients in intensive care units. These were processed for culture and identification of fungi, and their sensitivity profile to antifungals.

Results: 121 endotracheal tubes obtained from 113 patients were analyzed, of which 41.32% were colonized by the fungi *Candida albicans* (64.62%), *Candida non-albicans* (30.77%), *Cryptococcus* (3.08%) and molds (1.54%). All the fungi evaluated presented a high sensitivity to antifungals, on average 91%.

Conclusion: Fungal colonization was found in the endotracheal tubes of patients under invasive mechanical ventilation; the sensitivity profile in these patients is favorable. A clinical study is required to find possible correlations between the colonizing microorganisms and their probability of generating infection.

Keywords: mycobiome; microbiota; pneumonia, ventilator-associated; intubation, intratracheal; intensive care units, neonatal.

El uso de dispositivos médicos en la unidad de cuidado intensivo (UCI) es un factor de riesgo para el aumento de infecciones asociadas a la atención en salud. En Colombia, para el 2020, el 25,8% de las infecciones asociadas a dispositivos tuvieron como desenlace clínico la muerte; se reportaron 1.666 casos, el 31,8% por neumonía asociada a ventilador (NAV) (1). Los gérmenes más frecuentes en la NAV, son las bacterias Gram negativas (74%), seguidos de Gram positivas (19%), hongos (4%) y otros (2%), siendo *Pseudomonas aeruginosa* el patógeno más frecuente (20%), seguido de *Staphylococcus aureus* (11%) y *Klebsiella pneumoniae* (10%). En la neumonía precoz, el patógeno más frecuente es *S. aureus* y en las tardías *P. aeruginosa* (2).

La NAV es definida como aquella que ocurre entre 48-72 horas después de la intubación y ventilación mecánica (3). Esta es la infección asociada al cuidado de la salud (IAAS) más frecuentemente reportada en los pacientes en la UCI, está asociada con mayor morbi-mortalidad e incremento de costos (4). La NAV es la segunda infección más frecuentemente asociada a dispositivos médicos, siendo responsable del 30% de las infecciones adquiridas en UCI. Se estima que un 10% de los pacientes que requieren ventilación mecánica desarrollará una neumonía (2).

La intubación y presencia del tubo endotraqueal (TET) se ha asociado con un aumento 3 y 10 veces en el riesgo de padecer neumonía, por tanto, se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de la NAV (5). La tasa de incidencia varía entre 4 a 50 casos por cada 100 pacientes (6) con una mortalidad de hasta un 76% (5,7). Diversos estudios muestran que el tubo endotraqueal se coloniza con microbios orales pocas horas después de encontrarse en la vía aérea

del paciente (5,8). Las neumonías ocurren entre un 8 y un 28% de los pacientes intubados (9-12). Igualmente, se ha reconocido que la acumulación de microorganismos (bacterias y levaduras) en el lumen (interior) del TET puede generar biopelículas que una vez terminan su ciclo, al desprenderse y migrar, estos microorganismos se introducen en la vía aérea (13).

Las biopelículas son estructuras tridimensionales, biológicamente activas, conformadas por diversos microorganismos, que pueden ser monoespecie o mixtas. Las biopelículas están embebidas en sustancias extracelulares producidas por los mismos microorganismos y tienen la capacidad de adherirse a distintos tipos de superficies bióticas y abióticas (14). Los microorganismos pueden unirse a superficies abióticas y, por lo tanto, convierten a los dispositivos médicos invasivos como un blanco importante de estudio y prevención de infecciones. Las muestras provenientes de secreciones traqueales han indicado que hay relación entre agentes causales de NAV con microorganismos recuperados de biopelícula en tubos TET en un 55-70% (15).

Por otro lado, encontramos el microbioma y/o la microbiota, teniendo presente que nos referimos al conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, virus y parásitos) que viven en diferentes zonas del cuerpo. Estas comunidades de microorganismos son dinámicas y cambian en respuesta a diferentes estímulos o factores (16,17). La palabra microbioma se refiere a todo el hábitat, incluidos los microorganismos, sus genes y las condiciones ambientales. En algunos casos los dos términos se usan indiscriminadamente, confundiendo el sufijo *bioma* (comunidad) con el *oma* (conjunto) (17). La diversidad de hongos que hacen parte del microbioma, es lo que se conoce como micobioma o micobiota (18-20).

El microbioma pulmonar parece jugar un papel relevante en la aparición de la NAV, suele caracterizarse por una biomasa relativamente alta y el crecimiento excesivo de uno o más patógenos (21). El número de estudios que describen el micobioma respiratorio es limitado. Sin embargo, en muestras de lavado broncoalveolar, se reportan levaduras como: *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida spp*, *Meyerozyma guilliermondii* (*Candida guilliermondii*), *Pichia jadinii* y *Debaryomyces* y hongos filamentosos: *Cladosporium*, *Aspergillus* y *Penicillium* (20). Es frecuente encontrar colonización en la vía aérea por parte de hongos, en especial por *Candida spp*. Aunque la neumonía por este agente es rara, puede ser causal de neumonía y generar otro tipo de enfermedades invasivas en pacientes críticos. Estudios previos han documentado hasta un 27% de incidencia de colonización de TET por especies fúngicas (22). La incidencia de invasión por infecciones fúngicas en cuidados intensivos está en aumento. En pacientes hemato-oncológicos o pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido o alogénico hematopoyético de trasplante celular (HSCT) se observa una mortalidad entre el 20 y 30% a causa de aspergilosis pulmonar invasiva y más del 80% cuando se trata de casos de infección con cepas resistentes a azoles (23). Este estudio hizo parte de una investigación previa cuyo objetivo era explorar y caracterizar el microbioma del TET de pacientes colombianos. En dicho estudio se observó que la microbiota bacteriana de los pacientes intubados está compuesta principalmente por los filos *Proteobacteria*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Se correlacionó su presencia con la UCI en la que los pacientes fueron hospitalizados, mientras que el tiempo de intubación y el diagnóstico de neumonía asociada al ventilador (NAV) no mostraron asociación significativa (24).

Teniendo en cuenta los reportes de colonización de tubos endotraqueales por especies fúngicas y la posibilidad de que sean agentes causales de IAAS, el presente análisis tuvo como objetivo describir los hongos asociados a TET de pacientes de la UCI y su perfil de resistencia.

Materiales y métodos

Descripción del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo, en el cual se recolectaron tubos endotraqueales (TET), de pacientes adultos, ingresados en las UCI del Hospital universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (FSFB) y la Clínica Colombia (CC), entre diciembre de 2016 y diciembre de 2017, con el objetivo de describir el microbioma de los TET. El desenlace clínico no es una variable de este estudio. El muestreo fue por conveniencia, donde se incluyeron todos los TET de pacientes que requirieron ventilación mecánica por un período mayor o igual a 48 horas. Se excluyeron muestras que no se procesaron en las dos horas siguientes a su recolección. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética clínica de las instituciones participantes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia (Número de aprobación: CCEI-5788-2016), y Clínica Universitaria Colombia (Número de aprobación: CEIFUS 416-17). Por el tipo de muestra no fue necesario la aplicación de consentimiento informado.

Recolección de la muestra y cultivo de hongos

Las muestras fueron recolectadas mediante protocolo establecido por el grupo de investigación, y procesadas simultáneamente para cultivo de bacterias y hongos. Los resultados de los análisis bacterianos hacen parte de otra publicación (24). Posterior a la extubación, realizada por el personal médico, los TET se

introdujeron en frascos estériles 500 ml (Schott, Maguncia, Alemania), y se transportaron al laboratorio de microbiología de la FSFB. Las muestras se transportaron en una nevera de poliestireno, destinada únicamente para tal fin, a una temperatura 4 °C, y se procesaron dentro de las dos horas siguientes a su recolección.

Se ejecutó un corte de 5 cm de la parte inferior distal del tubo, se suspendió en solución salina (NaCl 0,85%) y se sometió a tres ciclos de vórtex (30 segundos) y sonicación (3 minutos), de acuerdo a protocolos estandarizados y reportados previamente (22). De la suspensión obtenida del TET se realizó cultivo de gérmenes comunes para recuperación de bacterias (datos publicados previamente) (24) y cultivo tradicional para identificación de hongos, sembrando en Agar Sabouraud (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia). Las cepas se incubaron a 25 °C entre 3 y 30 días. Los microorganismos aislados fueron sometidos a identificación y sensibilidad antifúngica utilizando el sistema automatizado Vitek®2 (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, Francia). Los antifúngicos evaluados, fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, anfotericina B, fueron proporcionados por las tarjetas del sistema Vitek®2.

Recolección de la información y análisis estadístico

A partir de la información recolectada se construyó una base de datos en Excel® (Microsoft Office 2010), se establecieron las variables microorganismo aislado, carga microbiana y resistencia a antifúngicos, y se hizo el análisis con el paquete estadístico R® versión 4.1.3. Se empleó estadística descriptiva para caracterizar los aislamientos mediante frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

Se analizaron 121 TET, de 113 pacientes de los dos centros hospitalarios. Se identificaron 247 aislamientos, 127 bacterias (50,55%) del grupo ESKAPE (*Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*) y 65 (26,32%) hongos y levaduras (figura 1). Los resultados de los cultivos bacterianos fueron previamente publicados por el grupo de investigación (23).

Un total de 50 TET (41.3%) fueron colonizados por hongos, de los cuales se aislaron 65 hongos (filamentosos y levaduras). De estos, el 64,62% (n=42) corresponden a *Cándida albicans*, 30,77% (n=20) a *Cándida no albicans*, 3,08% (n=2) por *Cryptococcus* y por mohos un 1,54% (n=1) (cuadro 1).

De las *Candida no albicans* se encontró *Candida glabrata* 55,00% (n=11), *Candida tropicalis* 35,00% (n=7), *Candida parapsilosis* 5,00% (n=1) y *Candida krusei* 5,00% (n=1). Dentro del género *Cryptococcus* se identificó un *Cryptococcus neoformans* y un *Cryptococcus laurentii*, y entre los mohos un *Aspergillus fumigatus* (cuadro 1). Se encontró un total de 13 (26%) TET colonizados por más de una especie fúngica; en una de las muestras se identificó la colonización de géneros diferentes, *Candida glabrata-Aspergillus fumigatus*. En cuanto a la colonización por diferentes especies de *Candida*, la combinación más frecuente fue *C. albicans* y *C. glabrata* (53,85%), seguido de *C. albicans* y *C. tropicalis* (30,77%), y *C. tropicalis-C. krusei* (7,69%) (cuadro 1).

En cuanto a la comparación entre los centros hospitalarios, el 58% (n=29) de los hongos fueron aislados en CC y 42% en FSFB, pero hubo una relación mayor de

aislamientos positivos sobre el total de la muestra en la FSFB, 47,72%, en comparación con CC, 37,66%.

En la UCI de CC se observó que el 25% de las levaduras estaban asociadas a bacterias del grupo ESKAPE, siendo *K. pneumoniae* la más frecuente. Además, se encontraron asociaciones frecuentes entre *C. albicans* - *C. tropicalis* y *C. albicans* - *C. glabrata* en los cultivos analizados (cuadro 2a). Para la UCI de la FSFB, se encontró una baja asociación en cultivo de levaduras con bacterias del grupo ESKAPE. Se identificaron únicamente dos casos de asociación entre *C. albicans* y *K. pneumoniae*, dos casos de asociación entre *C. albicans* y *P. aeruginosa*, y un caso de asociación entre *C. glabrata* y *K. pneumoniae*. La mayoría de las levaduras se aislaron solas (40,91%) o en compañía de otras levaduras (31,82%), siendo la asociación más común la de *C. albicans* y *C. glabrata*. Estos hallazgos sugieren la necesidad de seguir explorando la dinámica microbiana en las UCI y la potencial importancia clínica de las asociaciones entre levaduras y bacterias (cuadro 2b).

Se evaluó sensibilidad antifúngica en 60 de los 65 hongos aislados. No se determinó el perfil de resistencia para *A. fumigatus*, debido a que no hay un perfil establecido para sensibilidad en hongos filamentosos, ni de *C. laurentii* debido a que no se contaba con tarjeta de sensibilidad específica por parte del fabricante para este hongo (cuadro 3).

Se encontró que el 92,30% de los hongos aislados fueron sensibles al menos a un fármaco, mientras que la eficacia promedio a todos los antifúngicos evaluados (fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, anfotericina B) fue de 99,26%, destacando que todas las Cándidas analizadas (*albicans*, *glabrata* y

parapsilosis) fueron sensibles a fluconazol (cuadro 3). Solo una *C. tropicalis* de 7 aisladas, presentó resistencia a azoles (fluconazol, voriconazol), pero la misma fue sensible a equinocandinas (caspofungina, micafungina) y polienos (anfotericina B). Se aisló una *C. krusei* que presentó sensibilidad a todos los antifúngicos, con excepción de fluconazol, al cual se ha reportado que tiene resistencia intrínseca. *C. neoformans*, fue sensible a fluconazol y la anfotericina B (cuadro 3).

La concentración inhibitoria mínima (MIC) en µg/ml, considerando todas las cepas, para fluconazol fue de ≤1 (p25: ≤1 P75: ≥4), voriconazol ≤0,12, caspofungina ≤0,25, micafungina ≤ 0,06, anfotericina B ≤0,25 (p25: ≤0,25 P75: 0,50). De la *C. tropicalis* resistente a azoles no se pudo determinar la MIC para micafungina y anfotericina B. La mayor eficacia se observó para el grupo de las equinocandinas (caspofungina, micafungina), pero sin diferencias observadas con respecto a los otros grupos farmacológicos, polienos (anfotericina B) y azoles (fluconazol, voriconazol) (cuadro 3).

Discusión

Los microorganismos de la vía aérea son un grave problema para los pacientes ingresados a la UCI y particularmente los que requieren ventilación mecánica. Esto se debe a la colonización y formación de biopelículas sobre los TET, que funcionan como reservorio de los microorganismos para posterior infección. La NAV es una de las principales IAAS en las UCI. La Organización Mundial de la Salud indicó que la incidencia de esta infección en países en desarrollo es de 14,7 por 1000 días de uso de ventilador (2,25).

Nuestro análisis de la microbiota del tracto respiratorio de pacientes en estado crítico que requirieron intubación y ventilación mecánica mostró una baja

diversidad fúngica, a diferencia de la encontrada en los cultivos bacterianos en las mismas muestras analizadas (24). Como se indica en la figura 1, el porcentaje de levaduras obtenido sobre el total de los aislamientos (26%), es menos que el de bacterias (56%), excluyendo las que se consideran hacen parte de la microbiota habitual o no patógena. En general, los resultados sugieren que la micobiota de este grupo de pacientes está compuesta en su mayoría por levaduras, y con mayor frecuencia de *C. albicans*. Al relacionar las comunidades bacterianas y fúngicas en los mismos pacientes (cuadro 2), encontramos resultados similares a lo reportado en publicaciones previas donde la presencia de bacterias como *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* se relacionan a que su colonización es facilitada por la presencia de *Candida* (26,27). Algunos estudios reportan una mayor probabilidad de NAV de origen bacteriano por coexistencia con hongos, ya que estas comunidades microbianas favorecen una amplia interacción en procesos metabólicos y comunicación intercelular (28).

Respecto a los aislamientos solo de hongos a partir de TET obtenidos de pacientes en UCI, en este estudio encontramos alta frecuencia de colonización por levaduras. En primer lugar estuvo *C. albicans*, seguido de otras *Cándidas no albicans* y *Cryptococcus*, lo cual coincide con estudios de micobiota, donde se reporta el género de *Candida spp* como uno de los comunes colonizadores del tracto respiratorio (20). Las especies de *Candida spp* que se han aislado con mayor frecuencia de tubos endotraqueales son: *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis* (29). Nosotros observamos con mayor frecuencia *C. albicans* y *C. glabrata*, incluso en co-infección.

Los hongos reconocidos como principales oportunistas incluyen especies de *Candida spp*, *Aspergillus spp* y *Fusarium spp*, los cuales están relacionados con altas tasas de mortalidad en IAAS. Los dispositivos médicos son frecuentemente colonizados por hongos (22), principalmente por *Candida spp*, la cual se recupera frecuentemente de pacientes críticamente enfermos con sospecha de NAV, inflamación persistente e inmunosupresión (30). Esto es coincidente con lo reportado en el presente estudio.

Se ha sugerido que *Candida spp* puede ser un agente causal de NAV (3,29). Sin embargo, no ha sido posible diferenciar si la presencia de esta levadura se trata solo de colonización en las vías respiratorias. Diversos estudios han logrado recuperar diferentes especies de *Candida spp* en biopelículas de tubos endotraqueales con resistencia en biopelícula a fluconazol (24). En las especies de *Candida spp* se ha atribuido parte de su patogenicidad a la capacidad de formar biopelículas. Estas levaduras pueden generar infecciones persistentes y recurrentes relacionadas con el uso de dispositivos médicos. La asociación entre *Candida spp* y el incremento de la mortalidad en pacientes con NAV genera prolongadas estancias hospitalarias y, por lo tanto, un aumento en los costos de atención en salud (31).

Por otro lado, se describe que los pacientes críticamente enfermos colonizados por *Candida spp*, tienen más días de ventilación mecánica y mayor mortalidad frente a los no colonizados por dicho microorganismo (32). Este es un criterio importante a tener en cuenta para el personal médico, pese a que la mortalidad atribuible a la colonización por *Candida* es discutible. Existen muchos factores que confunden y desorientan el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes que

ameritan prestar atención especial de acuerdo a la condición específica de cada paciente.

En este estudio se encontraron dos especies de género *Cryptococcus*, *C. neoformans* y *C. laurentii*. El hongo levaduriforme *Cryptococcus* se encuentra distribuido a nivel mundial y se considera cosmopolita (33). Este hongo está relacionado con la enfermedad fúngica invasiva conocida como criptococosis, específicamente *C. neoformans* (variedad *neoformans* y *gatti*), aunque también se han descrito otras especies como *C. laurentii* y *C. albidus*, que han producido enfermedad en humanos, principalmente inmunosuprimidos (33,34).

En el caso específico de *C. neoformans* se describen factores de riesgo asociados a su presencia como: infección por HIV, tratamiento con esteroides, trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, sarcoidosis, anticuerpos monoclonales (etanercept, infliximab, alemtuzumab), diabetes mellitus, falla renal y enfermedad hepática crónica (34).

Esto podría ser un factor importante a tener en cuenta en pacientes como los incluidos en el presente estudio, ya que tienen un compromiso inmunitario debilitado derivado de los tratamientos a los que pueden estar sometidos.

Las infecciones asociadas a *C. laurentii* corresponden a pacientes críticamente enfermos, con hospitalizaciones prolongadas, uso de dispositivos médicos invasivos, nutrición parenteral, exposición a esteroides, ingreso en UCI que han requerido uso crónico de esteroides (21,35). Interesantemente, en Colombia se tiene reporte de infección por este hongo, lo cual podría ser un indicador de alerta para este tipo de pacientes con factores de riesgo asociados (21).

Como agente causal de infección respiratoria, neumonías y alergias se reporta el género *Aspergillus spp* (36). Sin embargo, en el presente estudio solo se encontró un hongo filamentoso, *A. fumigatus*. Es de resaltar, que los TET analizados no necesariamente provenían de pacientes con enfermedad respiratoria. Por tanto, entendemos que este microorganismo puede hacer parte de la microbiota de los pacientes sanos, lo que estaría de acuerdo con lo publicado por otros autores (19,21). Investigadores franceses caracterizaron el microbioma en los pulmones, caracterizando *Aspergillus* en personas sanas (37). Recientes estudios realizados en pacientes con COVID 19 con ventilación prolongada reportan aspergilosis ocasional (21,38).

Durante la pandemia por SARS-coV2 se presentó un incremento en los reportes de aspergilosis pulmonar relacionada con la enfermedad del COVID 19. El término “CAPA” relaciona los factores de riesgo para su desarrollo que incluyen daño pulmonar severo relacionado con COVID 19, uso de esteroides en síndrome de disnea agudo (SDRA) y la administración indiscriminada de antimicrobianos de amplio espectro en la UCI (38-44). La literatura actual reporta de manera constante mayor mortalidad en los pacientes con CAPA versus los que no (45). Aunque los datos del presente análisis fueron obtenidos en fechas previas a la pandemia del 2020, es importante mencionar que ya se encontraba *A. fumigatus* en muestras de pacientes intubados en UCI. Los pacientes ingresados a la UCI luego a la infección por COVID, por lo general son de edad avanzada, con una amplia carga de morbilidad y con mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas dada sus características inmunológicas, donde las infecciones fúngicas en estos pacientes se relaciona con mayor mortalidad (46).

El conocimiento de la microbiota del tracto respiratorio es muy importante para prevenir infecciones o coinfecciones que se pudieran presentar en los pacientes intubados. Aproximadamente el 15 % de los pacientes con tubo endotraqueal reciben antibióticos para NAV o la traqueo bronquitis diagnosticadas clínicamente (47). En otros casos, la terapia antibiótica inicia al momento de la intubación, lo que favorece el crecimiento de los hongos que hacen parte de la microbiota del paciente. En este estudio, las levaduras aisladas fueron sensibles al menos a un fármaco, destacando que el 100% de las Cándidas (*C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei*) fue sensible a fluconazol.

Los datos producto del presente análisis son un punto de partida para estudios adicionales que buscan explorar las interacciones huésped - microbioma - microbioma, incluyendo las comorbilidades, los tratamientos específicos, los antimicrobianos y las complicaciones de los cambios (disbiosis) en las comunidades de la microbiota respiratoria que facilitan la infección. Esto podría respaldar la toma de decisiones clínicas respecto al uso de antimicrobianos previos a la intubación del paciente, y al seguimiento y prevención de coinfecciones fúngicas y bacterianas asociadas a NAV.

Este trabajo indica que existe colonización por levaduras y mohos en TET de pacientes de UCI, siendo las levaduras las más prevalentes. Se evidencia adicionalmente colonización por más de una especie en el mismo tubo. Estos resultados sugieren que se deberían tener en cuenta tanto a los mohos y levaduras como posibles agentes etiológicos de NAV. Las levaduras podrían ser facilitadores de NAV por agentes bacterianos, cuando se encuentran en coinfección. Por tanto, profundizar en prácticas de prevención de NAV en las UCI,

como puede ser retiro temprano del ventilador, higiene oral, la cabecera 30-45°, tratamiento preventivo en cultivos positivos para *Candida spp*, entre otros.

Dado que el objetivo de este estudio fue describir la microbiota recuperada en medios de cultivo, es importante resaltar que los datos mencionados aquí corresponden solo a lo obtenido mediante cultivo, que sabemos tiene sensibilidad limitada para microorganismos exigentes o de difícil crecimiento. Por lo tanto, se requieren estudios adicionales que incluyan la identificación de la microbiota por secuenciación del espaciador interno transcrito (ITS). Igualmente, se pueden incluir otro tipo de muestras como el hisopado orofaríngeo y aspirado endotraqueal para realizar un análisis más profundo de la microbiota en pacientes intubados. Es también relevante realizar estudios adicionales orientados a determinar la necesidad de iniciar un tratamiento empírico en caso de que estos hongos fuesen los causantes de fungemia invasiva. De igual forma, es importante buscar correlación entre los gérmenes colonizadores y su probabilidad de generar enfermedades, como candidiasis invasiva. Esta breve descripción de la microbiota, aislada de pacientes colombianos, puede contribuir al seguimiento de las infecciones (emergentes) asociadas al uso de ventilación mecánica en las UCI.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Carlos Álvarez y Dr. José Antonio Rojas por su ayuda en la obtención de las muestras de los tubos endotraqueales en la Clínica Colombia. Agradecemos a Álvaro Méndez Soto, por su ayuda en los análisis de resultados y preparación del manuscrito. Las personas mencionadas en esta sección aceptaron ser mencionados.

Conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

El presente trabajo fue financiado por Minciencias/Colciencias, (proyectos 63967255342 y 6396100270500), aprobados en la convocatoria en salud de 2015 y recursos propios de la Fundación Santa Fe y la Corporación Corpogen.

Referencias

1. **Instituto Nacional de Salud**. Infecciones asociadas a dispositivos en unidades de cuidado intensivo, Colombia. 2020. Fecha de consulta: **incluir día, mes y año**.

Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/INFECCIONES%20ASOCIADAS%20A%20DISPOSITIVOS_2020.pdf

2. **Asensio Martín MJ, Hernández Bernal M, Teruel SY, Minvielle A**. Infecciones en el paciente crítico. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2018;12:3085-96. <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.03.014>

3. **Percival SL, Williams DW**. Ventilator-associated pneumonia, endotracheal tubes and biofilms. Biofilms in Infection Prevention and Control. 2014;1:199–208. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397043-5.00012-8>

4. **Danin P-E, Girou E, Legrand P, Louis B, Fodil R, Christov C**, et al. Description and microbiology of endotracheal tube biofilm in mechanically ventilated subjects. Respir Care. 2015;60:21-9. <https://doi.org/10.4187/respcare.02722>

5. **Augustyn B**. Ventilator-associated pneumonia: risk factors and prevention. Crit Care Nurse. 2007;27:32-9. <https://doi.org/10.4037/ccn2007.27.4.32>

6. **Depuydt P, Myny D, Blot S.** Nosocomial pneumonia: aetiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;3:192-7.

<https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000219268.35063.b0>

7. **Heo S, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA.** Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1562–70. <https://doi.org/10.1086/593193>

8. **Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX, et al.** Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med.* 1986;14:265-70.

9. **Schnabel RM, Linssen CF, Guion N, van Mook WN, Bergmans DC.** Candida pneumonia in intensive care unit? *Open Forum Infect Dis.* 2014;1:1-6.

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofu026>

10. **El-Ebiary M, Torres A, Fábregas N, de la Bellacasa JP, González J, Ramirez J, et al.** Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients: an immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:583-90.

<https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9612023>

11. **Su K-C, Chou K-T, Hsiao Y-H, Tseng C-M, Su VY-F, Lee Y-C, et al.** Measuring (1,3)- β -D-glucan in tracheal aspirate, bronchoalveolar lavage fluid, and serum for detection of suspected *Candida pneumonia* in immunocompromised and critically ill patients: a prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2017;17:1-

9. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2364-2>

12. **Dermawan JKT, Ghosh S, Keating MK, Gopalakrishna KV, Mukhopadhyay S.** *Candida pneumonia* with severe clinical course, recovery with antifungal therapy and unusual pathologic findings: A case report. *Medicine*. 2018;97:1-5.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009650>
13. **Haas CF, Eakin RM, Konkle MA, Blank R.** Endotracheal tubes: old and new. *Respir Care*. 2014;59:933–55. <https://doi.org/10.4187/respcare.02868>
14. **Sun F, Qu F, Ling Y, Mao P, Xia P, Chen H, et al.** Biofilm-associated infections: antibiotic resistance and novel therapeutic strategies. *Future Microbiol*. 2013;8:877-86. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.58>
15. **Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, et al.** Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Critical Care*. 2012;16:1-9.
<https://doi.org/10.1186/cc11357>
16. **El-Sayed A, Aleya L, Kamel M.** Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;28:36967–83. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
17. **Del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M.** Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36:241–5.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007>
18. **Restrepo-Rivera LM, Cardona-Castro N.** Micobioma: diversidad fúngica en el cuerpo humano. *CES Medicina*. 2021;35:113–25.
<https://doi.org/10.21615/cesmedicina.5686>

19. **Bandara HMHN, Panduwawala CP, Samaranayake LP.** Biodiversity of the human oral mycobiome in health and disease. *Oral Dis.* 2019;25:363–71.
<https://doi.org/10.1111/odi.12899>
20. **Belvonicikova P, Splichalova P, Videnska P, Gardlik R.** The human mycobiome: colonization, composition and the role in health and disease. *J Fungi (Basel).* 2022;8:1-26. <https://doi.org/10.3390/jof8101046>
21. **Ruiz-Rodríguez A, Lusarreta-Parga P, de Steenhuijsen Piters WAA, Koppensteiner L, Balcazar-Lopez CE, Campbell R, et al.** Bacterial and fungal communities in tracheal aspirates of intubated COVID-19 patients: a pilot study. *Sci Rep.* 2022;12:1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13482-w>
22. **Vandecandelaere I, Matthijs N, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Vosters P, De Bus L, et al.** Assessment of microbial diversity in biofilms recovered from endotracheal tubes using culture dependent and independent approaches. *PLoS One.* 2012;7:1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038401>
23. **Martin-Loeches I, Dickson R, Torres A, Hanberger H, Lipman J, Antonelli M, et al.** The importance of airway and lung microbiome in the critically ill. *Crit Care.* 2020. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03219-4>
24. **Cifuentes EA, Sierra MA, Yepes AF, Baldión AM, Rojas JA, Álvarez-Moreno CA, et al.** Endotracheal tube microbiome in hospitalized patients defined largely by hospital environment. *Respir Res.* 2022;23:168.
<https://doi.org/10.1186/s12931-022-02086-7>
25. **Karakuzu Z, Iscimen R, Akalin H, Girgin NK, Kahveci F, Sinirtas M.** Prognostic risk factors in ventilator-associated pneumonia. *Med Sci Monit.* 2018;24:1321-8. <https://doi.org/10.12659/MSM.905919>

26. **Pérez-Rodríguez G, Dias S, Pérez-Pérez M, Fdez-Riverola F, Azevedo NF, Lourenço A.** Agent-based model of diffusion of N-acyl homoserine lactones in a multicellular environment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. *Biofouling*. 2018;34:335–45. <https://doi.org/10.1080/08927014.2018.1440392>
27. **Meto A, Colombari B, Sala A, Pericolini E, Meto A, Peppoloni S, et al.** Antimicrobial and antibiofilm efficacy of a copper/calcium hydroxide-based endodontic paste against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. *Dent Mater J*. 2019;38:591-603. <https://doi.org/10.4012/dmj.2018-252>
28. **Sedlmayer F, Hell D, Müller M, Ausländer D, Fussenegger M.** Designer cells programming quorum-sensing interference with microbes. *Nat Commun*. 2018;9:1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04223-7>
29. **Baghdadi E, Khodavaisy S, Rezaie S, Abolghasem S, Kiasat N, Salehi Z, et al.** Antifungal susceptibility patterns of candida species recovered from endotracheal tube in an intensive care unit. *Adv Med*. 2016;2016:9242031. <https://doi.org/10.1155/2016/9242031>
30. **Albert M, Williamson D, Muscedere J, Lauzier F, Rostein C, Kanji S, et al.** Candida in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebo controlled pilot trial (CANTREAT study). *Crit Care*. 2014;18:352. <https://doi.org/10.1186/cc13542>
31. **Delisle M-S, Williamson DR, Albert M, Perreault MM, Jiang X, Day AG, et al.** Impact of *Candida* species on clinical outcomes in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Can Respir J*. 2011;18:131–6. <https://doi.org/10.1155/2011/827692>

32. **Huang D, Qi M, Hu Y, Yu M, Liang Z.** The impact of *Candida* spp airway colonization on clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2020;48:695–701. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.11.002>
33. **Góral ska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M.** Neuroinfections caused by fungi. *Infection.* 2018;46:443–59. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1152-2>
34. **Sánchez EG, Acosta D, Álvarez J, Sánchez G, García-Casallas J.** Criptococosis diseminada por terapia biológica, se debe gestionar el riesgo. *Biomedica.* 2022;42:218–23. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6239>
35. **Burbano S, Gómez N, Álvarez P, González A, Turmino C, Asquineyer Y.** Compromiso pulmonar por *Cryptococcus laurentii* en paciente inmunocomprometido. *Rev Am Med Respir.* 2020;2:185-8.
36. **Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al.** Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:1-10. <https://doi.org/10.1186/cc4823>
37. **El-Jurdi N, Ghannoum MA.** The Mycobiome: impact on health and disease states. *Microbiol Spectr.* 2017;5:1-10. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0045-2016>
38. **Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS.** Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:266–75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
39. **Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O’Grady J.** Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020;1:1. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4)

40. **Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al.** Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020;285:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>
41. **Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al.** Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020;127:1-7 <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>
42. **Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al.** COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2020;63:528–34. <https://doi.org/10.1111/myc.13096>
43. **Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B.** Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8:48–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30237-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30237-X)
44. **Rutsaert L, Steinfort N, Van Hunsel T, Bomans P, Naesens R, Mertes H, et al.** COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care.* 2020;10:1-4. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00686-4>
45. **Janssen NAF, Nyga R, Vanderbeke L, Jacobs C, Ergün M, Buil JB, et al.** Multinational Observational Cohort Study of COVID-19–Associated Pulmonary Aspergillosis. *Emerg Infect Dis.* 2021;27:2892–8. <https://doi.org/10.3201/eid2711.211174>
46. **Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, et al.** Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Revista Iberoamericana de Micología.* 2020;37:41–6. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.07.001>

47. **Kelly BJ, Imai I, Bittinger K, Laughlin A, Fuchs BD, Bushman FD, et al.**
Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated
patients. *Microbiome*. 2016;4:1-13. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0151-8>

Figura 1. Distribución de microorganismos encontrados

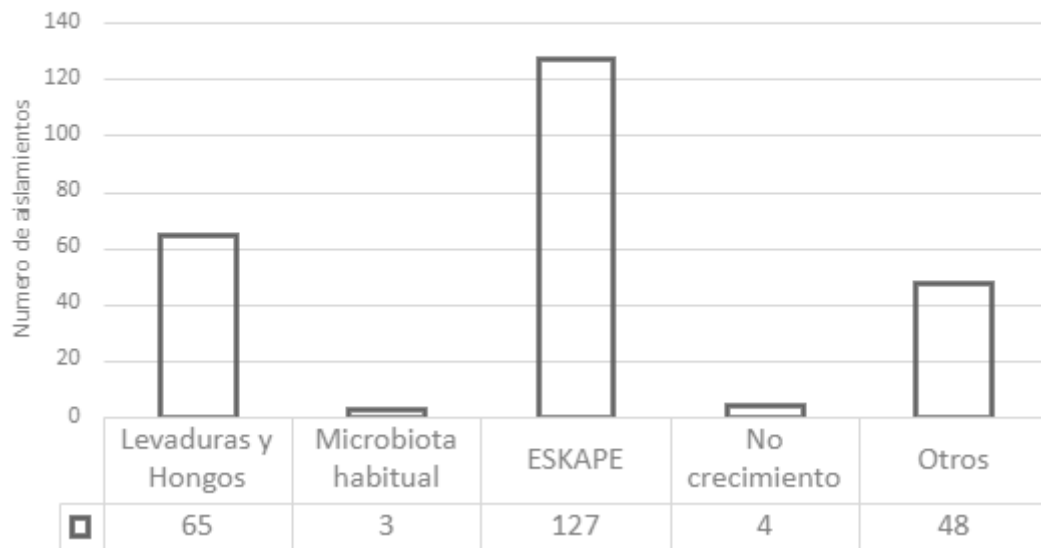


Figura 1. Microorganismos identificados, utilizando el sistema automatizado Vitek®2 (BioMérieux ,Marcy-l'Étoile, Francia).

Cuadro 1. Aislamientos de hongos en TET

Aislamientos	n	%
C*_albicans	42	64,61%
C_No_Albicans	20	30,77%
Cándida glabrata	11	55,00%
Cándida tropicalis	7	35,00%
Cándida parapsilopsis	1	5,00%
Cándida krusei	1	5,00%
Cryptococcus	2	1,65
Cryptococcus neoformans	1	50,00%
Cryptococcus laurenti	1	50,00%
Mohos	1	0,83
Aspergillus fumigatus	1	100,00%
Más_de_1_microorganismo_Diferentes	13	26,00%
2_Generos_Diferentes	1	7,69%
2_Candidas_Especies_Diferentes	12	92,31%
C_albicans y C_glabrata	7	53,85%
C_albicans y C_tropicalis	4	30,77%
C_tropicalis y C_krusey	1	7,69%
C_glabrata y Aspergillus	1	7,69%
Total, Hongos y levaduras	65	100,00%

Tabla 1. Identificación de hongos, utilizando el sistema automatizado Vitek®2 (BioMérieux ,Marcy-l'Étoile, Francia).*C=C ándida.

Cuadro 2. Asociaciones de levaduras, con otros microorganismos y su distribución por centros hospitalarios

a. Asociaciones de levaduras con otros microorganismos en cultivo - Clínica Colombia

Aislamientos		n	%
ESKAPE	<i>E.faecalis</i>	3	13,04%
	<i>P.aeruginosa</i>	3	13,04%
	<i>E.coli</i>	2	8,70%
	<i>K.pneumoniae</i>	5	21,74%
Otras levaduras	<i>C.tropicalis</i>	2	8,70%
	<i>C.glabrata</i>	2	8,70%
	<i>C.neoformans</i>	1	4,35%
	<i>C.kruseii</i>	1	4,35%
Otras bacterias	<i>S.marcescens</i>	2	8,70%
	<i>M.catarrhalis</i>	1	4,35%
Filamentosos	<i>Aspergillus</i>	1	4,35%
Total		23	100,00%

b. Asociaciones de levaduras con otros microorganismos en cultivo - FSFB

Aislamientos		n	%
ESKAPE	<i>K.pneumoniae</i>	2	16,66%
	<i>P.aeruginosa</i>	2	16,66%
Otras levaduras	<i>C.tropicalis</i>	2	16,66%
	<i>C.glabrata</i>	6	50,00%
Total		12	100,00%

Cuadro 3. Relación hongos y perfil de sensibilidad a los antifúngicos

Cándidas																						
Especies		Azoles								Equinocandinas								Polienos				
		Perfil de Resistencia Fluconazol (n=62)				Perfil de Resistencia Voriconazol (n=61)				Perfil de Resistencia Caspofungina (n=60)				Perfil de Resistencia Micafungina (n=59)				Perfil de Resistencia Anfotericina B (n=60)				
Cándida albicans		S	R	% Sensible	% Resistente	S	R	% Sensible	% Resistente	S	R	% Sensible	% Resistente	S	R	% Sensible	% Resistente	S	R	% Sensible	% Resistente	
Cándida albicans		41	41	0	100,00%	0%	41	0	100,00%	0%	41	0	100,00%	0%	41	0	100,0%	0%	39	1	97,50%	2,50%
Cándidas no albicans		20	18	2	90,00%	20,00%	19	1	5,00%	20,00%	20	0	100,00%	0%	19	0	100,0%	0%	19	0	100,00%	0%
Cándida glabrata		11	11	0	100,00%	0%	11	0	100,00%	0%	11	0	100,00%	0%	11	0	100	0	11	0	100,00%	0%
Cándida tropicalis		7	6	1	85,71%	14,29%	6	1	85,71%	14,29	7	0	100,00%	0%	6	0	100	0	6	0	100,0%	0%
Cándida parapsilopsis		1	1	0	100,00%	0%	1	0	100,00%	0%	1	0	100,00%	0%	1	0	100	0	1	0	100,00%	0%
Cándida krusei		1	0	1	0	100,00%	1	0	100,00%	0%	1	0	100,00%	0%	1	0	100	0	1	0	100,00%	0%

Total	61	59	2	96,72%	3,28%	60	1	98,36%	1,64%	60	0	100,00%	0%	59	0	100	0	59	0	100,00%	0%
Cryptococcus																					
Especies	Azoles								Equinocandinas								Polienos				
	Perfil de Resistencia Fluconazol				Perfil de Resistencia Voriconazol				Perfil de Resistencia Caspofungina				Perfil de Resistencia Micafungina				Perfil de Resistencia Anfotericina B				
	S	R	% Sensible	% Resistente	S	R	% Sensible	% Resistente	S	R	% Sensible	% Resistente	S	R	% Sensible	% Resistente	S	R	% Sensible	% Resistente	
Cryptococcus neoformas	1	1	0	100,00%	0%	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	0	100,00%	0%
Total	1	1	0	100,00%	0%													1	0	100,00%	0%
Cryptococcus neoformas																					
Total		60	2	96,77%	3,23%	60	1	98,36%	1,64%	60	0	100,00%	0%	59	0	100,00%	0%	60	0	100,00%	0%

