

UNIVERSIDAD DE CALDAS
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
COHORTE NÚMERO IV

PRESENTACIÓN INFORME FINAL

TÍTULO:

Caracterización clínica y perfil microbiológico de pacientes oncológicos con fungemia hospitalizados en una IPS oncológica del eje cafetero, 2017-2021

PRESENTADO POR:

DANIELA GONZALEZ RODAS

MANIZALES, CALDAS

2022

Caracterización clínica y perfil microbiológico de pacientes oncológicos con fungemia hospitalizados en una IPS oncológica del eje cafetero, 2017-2021

Autor: Daniela Gonzalez Rodas, Candidata a Especialista en Epidemiología, Universidad de Caldas. Colombia, Correo: daniela-gr@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8437-3298>. Google scholar: <https://scholar.google.es/citations?hl=es&authuser=2&user=942vrH8AAAAJ>

Director: Julián Andrés Hoyos Pulgarín, MD. Especialista en Medicina interna, Universidad tecnológica de Pereira. Especialista en Enfermedades infecciosas, Universidad Pontificia Bolivariana. Colombia, Correo: juanhope9@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2629-5316>

Tabla de contenido:

1.Resumen
2.Introducción
3.Planteamiento del problema y justificación
5.Objetivos
6.Metodología
7.Resultados
8.Discusión
9.Conclusiones
10.Bibliografía
11.Anexos

Resumen:

La presencia de Fungemia en pacientes oncológicos representa un riesgo algo para complicaciones clínicas, el comportamiento de esta infección es diverso en las poblaciones, lo que limita el manejo y la prevención de esta. La incidencia de Fungemia en Colombia es mayor a la de otros países y los estudios realizados en esta población son escasos, por eso es importante determinar las características clinicopatológicas y el perfil fúngico de las fungemias en los pacientes oncológicos de una institución del eje cafetero.

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en una institución oncológica de alta complejidad que incluyó pacientes hospitalizados entre los años 2017 a 2021. Se obtuvo una muestra de 60 pacientes, los diagnósticos oncológicos se dividieron en dos grupos, cáncer sólido (43,3%) y cáncer hematológico (56,7%), predominó las Fungemias de origen *Candida no albicans* en un 56,7%, además, se identificó levaduras del grupo *Cryptococcus* en un 10% de la muestra. La comorbilidad más común en esta población fue la hipertensión, aunque no se encontró una asociación con la infección. Los pacientes con diagnóstico oncológico hematológico y con neutropenia febril se asociaron en pacientes con fungemia ($P=0,02$). En los pacientes con diagnóstico oncológico hematológico hubo mayor aislamiento de *Candida no albicans* (76,5% $n=26$), para el diagnóstico oncológico sólido no hubo diferencias en los aislamientos fúngicos.

Introducción:

Se define fungemia como la presencia de hongos en la sangre, mediante aislamientos de hemocultivos, comúnmente generada por la especie *Cándida spp* (1). La incidencia de Fungemia en pacientes hospitalizados ha experimentado un incremento progresivo en los últimos años, esto se ha relacionado con el aumento de la población inmunosuprimida, como la población oncológica(2). Sin embargo, esta no es la única preocupación, dado que también se ha experimentado un aumento de la resistencia fúngica y su diversidad en las diferentes poblaciones(3).

Las infecciones fúngicas representan un riesgo importante en los pacientes inmunosuprimidos, dada su presencia en la microbiota y su oportunismo bajo ciertos factores de riesgo (4); factores de riesgo que se han descrito en múltiples estudios y que en su mayoría coinciden con factores presentes en los pacientes oncológicos, como lo es el uso de invasivos como catéteres venosos o arteriales, la presencia de neutropenias y el uso de tratamiento oncológicos como la quimioterapia (5). La exposición a infecciones como la fungemia pueden conllevar a estos pacientes a complicaciones graves como choque séptico que podría requerir de estancias hospitalarias prolongadas y estancias en UCI, aumentando la mortalidad de estos pacientes (5).

Se han descrito múltiples levaduras causante de estas infecciones, pero las más comunes pueden dividirse en dos grandes grupos, las *Candida albicans* y *Candida no albicans*, estas especies no presentan un comportamiento homogéneo en las poblaciones, se han descrito estudios donde predomina cierto grupo o donde se encuentran especies de la familia *Cándida no albicans* poco comunes(6) La importancia de la identificación de estas especies es definir un tratamiento oportuno que permita disminuir riesgo de complicaciones y muerte en los pacientes.

Hasta el momento, el estudio de esta infección en pacientes oncológicos es limitado, en el eje cafetero no se han registrado estudios previos que permita entender el comportamiento de esta infección. Por eso, la toma de decisiones para prevenir y manejar la fungemia no puede basarse completamente a lo ya descrito en la literatura, siendo una limitante importante para el manejo de los pacientes oncológicos de la región quienes son los más susceptibles a estas infecciones. Dado esto se formula la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clinicopatológicas y el perfil fúngico de las fungemias en los pacientes oncológicos hospitalizados en la IPS Oncólogos del Occidente en el periodo entre el 2017-2021?

Se realizó un estudio de diseño descriptivo, retrospectivo y de tipo transversal en una institución oncológica del eje cafetero, que permitió determinar las características clinicopatológicas y el perfil fúngico de las fungemias de los pacientes oncológicos hospitalizados en la IPS oncólogos del occidente en el periodo entre el 2017-2021. Se obtuvo la información de bases de datos y de la historia clínica de la institución, se procesó en el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) versión 25 para análisis univariado y bivariado, lo cual dio respuesta a los objetivos planteados.

Planteamiento del problema y justificación:

El cáncer es una enfermedad con una incidencia cada vez más alta, se caracteriza por la multiplicación celular rápida, progresiva e invasora; los tratamientos de elección para esta patología son la quimioterapia y la radioterapia(7), se consideran tratamientos agresivos que buscan la disminución y destrucción de las células malignas, sin embargo, no excluye el daño a las células benignas. Por esta razón estos tratamientos generan múltiples efectos adversos en los pacientes, como la toxicidad hematológica(8), esta genera alteraciones en el sistema hematopoyético, siendo frecuente la inmunosupresión, por lo tanto, el riesgo de infección es más alto que en otra población(7)(9).

Las infecciones representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente inmunosuprimido, como lo es el paciente oncológico(10). La etiología de esas infecciones es diversa, y aunque existe un predominio de las infecciones bacterianas, las infecciones fúngicas representan un riesgo importante en estos pacientes, dada la presencia de levaduras en la microbiota humana y su oportunismo bajo ciertos factores de riesgo(4). Uno de los hongos identificado con mayor frecuencia es la *Candida spp*, una levadura que se encuentra en la piel, mucosa oral, mucosa digestiva, entre otras, y que puede migrar con facilidad al torrente sanguíneo generando fungemia(11)(12).

La exposición a infecciones como la fungemia pueden conllevar a estos pacientes a complicaciones graves como choque séptico que podría requerir de estancias hospitalarias prolongadas y estancias en UCI, aumentando la mortalidad de estos pacientes (5). Aunque el microorganismo más frecuente causante de fungemia es la *Cándida albicans*, se ha evidenciado un aumento de otras especies de *Cándida* como lo es *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*; especies que se han relacionado a determinantes clínicos como el uso de catéter venoso central, nutrición parenteral y estancias en UCI, además de presentar mayor resistencia a antimicóticos como el fluconazol el fluconazol(3)(13). Aunque la prevención de esta infección es difícil teniendo en cuenta que *Candida spp* puede formar parte de la flora normal entre un 50 y un 75% de la población sana (12).

Sin embargo, el comportamiento de este fenómeno no presenta una actividad homogéneo en las poblaciones ya estudiadas, su variabilidad no solo se presenta en las tasas de prevalencia, sino también en la presencia de especies poco comunes y su relación con características clínicas y patológicas, dado esto se formula la siguiente pregunta de investigación: **¿Cuáles son las características clinicopatológicas y el perfil fúngico de las fungemias en los pacientes oncológicos hospitalizados en la IPS Oncólogos del occidente en el periodo entre el 2017-2021?**

La caracterización de estos pacientes es relevante para predecir factores que predispongan a esta infección, como es el caso de un hospital oncológico de China donde evaluaron un instrumento predictor de mortalidad por candidemia durante 10 años evidenciaron que en pacientes con Candidemia la mortalidad fue de 28% y que el instrumento fue útil para predecirla, este instrumento se basó únicamente de factores clínicos (5), este estudio se realizó en una metropolitana, sin embargo, otro estudio realizado en una ciudad mediana en un hospital general de China evaluó el comportamiento de candidemia e identificó una prevalencia y una tasa de mortalidad baja comparada con estudios realizados en ciudades grandes pero con mayor resistencia a los antimicóticos(15). Así mismo, las características patológicas también son cruciales, dado que en un estudio realizado en Reino Unido identificaron en pacientes con cáncer que la infección del torrente sanguíneo es la primera causa de infección, se presentó en un 51,8% en pacientes con neoplasia sólida frente a 41,6% en pacientes con neoplasia hematológica (16). Así mismo, un estudio realizado en Tailandia donde sólo incluyeron pacientes con leucemia en tratamiento encontró una prevalencia del 55,4% de infección fúngica (17).

Sumado a lo anterior, la epidemiología de la *Candida* ha cambiado constantemente y se ha identificado un cambio no solo en la prevalencia del tipo de *Candida*, sino también en la resistencia a los antimicóticos. Un estudio realizado en un hospital oncológico en China se evaluó la diversidad de *Candida* en pacientes hospitalizados, encontrando 88 cepas diferentes, de las cuales se encontraron resistencias tanto al itraconazol como al fluconazol (18). De igual forma, en la india determinaron el perfil fúngico de pacientes con carcinoma, el tipo de *Candida* mayormente encontrado fue la *C. albicans* con sensibilidad a la caspofungina, pero los casos de *Candida* no albicans presentaban en su totalidad resistencia a este antimicótico (19). En Perú, identificaron que la *C. albicans* predominaron en pacientes con tumores sólidos y sin neutropenia, mientras las causadas por *C. tropicalis* predominaron en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia (20).

En Colombia, las tasas de incidencia y prevalencia en Candidemia es superior a la de países desarrollados y Latinoamericanos, es la quinta causa de infección del torrente sanguíneo en las unidades de cuidados intensivos y representa el 88% de las infecciones fúngicas en pacientes hospitalizados. En una revisión bibliográfica se logró evidenciar el comportamiento de *Candida* en Colombia desde 2001 al 2013, donde la frecuencia de *Candida albicans* disminuyó, sin embargo, otros tipos de *Candida* aumentaron, como la *C. parapsilopsis* y la *C. glabrata*; los autores relacionaron el aumento de estas cepas a la facilidad de estas en colonizar a los trabajadores de la salud, resaltando la importancia de medidas como la higiene de manos para prevenir contaminación cruzada (2).

Otro estudio realizado en siete hospitales de Bogotá e Ibagué identificaron una prevalencia de Candidemia en unidades de cuidado intensivo de 1,4% mayor a la registrada en otros países latinoamericanos, los autores relacionaron esta cifra al uso de procedimientos invasivos como los catéteres y la estancia hospitalaria. Aunque la *Candida albicans* fue el hongo más frecuente, representando el 56% de los casos, las cepas de *Candida no albicans* también representan una muestra importante, siendo el 44% de la población estudiada (12).

En el eje cafetero no se han registrado estudios previos que permita idealizar el comportamiento de esta infección en pacientes oncológicos, sin embargo, existe un estudio en el departamento de Caldas, que describe las levaduras y su perfil de resistencia en pacientes ingresados al servicio de cuidado intensivo(21), con este estudio se logra conocer el comportamiento de este microorganismo en la región, pero cabe recalcar que el paciente oncológico tiene características propias que los diferencias de otras poblaciones. Por eso, la toma de decisiones para prevenir y manejar la fungemia no puede basarse completamente a lo ya descrito en la literatura, siendo una limitante importante para el manejo de los pacientes oncológicos de la región quienes son los más susceptibles a estas infecciones.

La identificación oportuna del comportamiento de *Candida* en la institución permitirá el planteamiento de estrategias de mejora si llegara a ser alta, así mismo, en el fortalecimiento de las estrategias ya implementadas para continuar con prevalencias bajas.

Al mantener estrategias que controlen la aparición de fungemia en pacientes oncológicos se disminuye la probabilidad de complicaciones severas y la adecuada continuidad del tratamiento oncológico, ya sea quimioterapia o radioterapia. De este modo, los días de estancia hospitalaria se verían reducidos, mejorando la calidad de vida de los pacientes y disminuyendo gastos a la institución, teniendo en cuenta que el costo estimado del tratamiento de candidemia en adultos en Colombia equivalió a COP\$ 6.437'210.186 en el 2013 (2).

El presente estudio se realizó en una institución oncológica de alta complejidad con sedes en las ciudades principales del eje cafetero (Armenia, Pereira y Manizales), se incluyeron todas las sedes teniendo en cuenta que los protocolos son lineales para todas estas.

Objetivo general:

- Determinar las características clinicopatológicas y el perfil fúngico de las fungemias de los pacientes oncológicos hospitalizados en la IPS oncólogos del occidente en el eje cafetero en el periodo entre el 2017-2021.

Objetivos específicos:

- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con fungemias hospitalizados en la IPS oncólogos del occidente en el eje cafetero en el periodo entre el 2017-2021
- Caracterizar las comorbilidades que presentan los pacientes con fungemias hospitalizados en la IPS oncólogos del occidente en el eje cafetero en el periodo entre el 2017-2021.
- Identificar las características clínicas y patológicas de los pacientes con fungemias hospitalizados en la IPS oncólogos del occidente en el eje cafetero en el periodo entre el 2017-2021
- Describir el perfil microbiológico de los hemocultivos en pacientes con fungemias hospitalizados en la IPS oncólogos del occidente en el eje cafetero en el periodo entre el 2017-2021

Metodología:

Se llevó a cabo un estudio de diseño descriptivo, retrospectivo y de tipo transversal donde se identificó las características clinicopatológicas y el perfil fúngico de pacientes que presentaron fungemia en una institución oncológica de alta complejidad, ubicada en el eje cafetero.

El estudio se desarrolló en tres sedes de una IPS oncológica de alta complejidad, en los servicios de hospitalización. Se incluyó aquellos pacientes que se les tomó muestras para hemocultivo dentro de su estancia hospitalaria en la institución en los que se aislaron levaduras; a los hemocultivos en los que se identificaron levaduras se realizó la identificación de especie y fungigrama a través del sistema automatizado VITEK en un laboratorio de referencia para las tres sedes.

La información inicial se obtuvo de la base de datos del área de control de infecciones, donde se encontraron el total de pacientes con fungemia entre Enero de 2017 y Diciembre de 2021, identificando 60 pacientes, por lo cual se incluyó en la muestra el total de la población; posterior a esto, se realizó la búsqueda de información en las historias clínicas de cada uno de los pacientes, según la base de datos creada para la recolección, dicha recolección se realizó de manera manual y estuvo a cargo del investigador principal.

Se desarrolló un análisis estadístico para variables categóricas y numéricas, los estadísticos descriptivos estándar como media, mediana, rangos y proporciones se usaron para resumir los datos. El Chi cuadrado fue el estadígrafo utilizado en el proceso de asociación categórica nominal. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El programa utilizado para el análisis fue Statistical Package for Social Sciences (SPSS[®]) de la empresa IBM versión 25; se llevó a cabo un análisis bivariado entre las características clínico-patológicas del paciente y el perfil fúngico en búsqueda de identificar asociación entre variables.

El presente proyecto fue presentado ante el comité de ética de la IPS que sirvió de facilitadora para la revisión de historias clínicas y aceptado para su ejecución. De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia considerando el capítulo 1 de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos que comprende los artículos 5, 7, 8, 10, y según el artículo 11, se clasifica como investigación sin riesgo que no representa amenaza a la autonomía de los seres humanos, no existen riesgos biológicos, contempla el principio de beneficencia - no maleficencia; y no incumple los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la asamblea médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Resultados:

En el presente estudio se obtuvo una muestra total de 60 pacientes hospitalizados en una institución oncológica de alta complejidad durante cinco años, estos pacientes presentaron fungemia durante su hospitalización. Se analizó de manera univariada las características de esta población, así mismo se realizó un análisis bivariado para encontrar relaciones entre estas.

La población estudiada se obtuvo de tres sedes de la institución ubicadas en el eje cafetero, la sede Pereira representó el 38,3% de la población, mientras que las sedes de Armenia y Manizales el 31,7% y 30% respectivamente. El 53,3% (n=32) de la muestra pertenece al género masculino, la edad de la población total osciló entre los 19 y 90 años, con una edad media de 55 años con una desviación estándar de 16 años.

Se incluyeron los hemocultivos tomados entre los años 2017 a 2021, equivalente a los siguientes datos: el 2017 representó el 16,7% de la muestra, el 2018 el 11,7%, 2019 el 16,7%, 2020 el 35% y el 2021 el 20% de la población.

El 50% de las muestras fueron tomadas de Catéter Venoso Central (CVC), seguida de punción en miembro superior derecho o izquierdo en el 40% de los pacientes (n=24), mientras que de línea arterial solo fueron 4 pacientes (6,7%) y de catéter implantable 2 pacientes (3,3%).

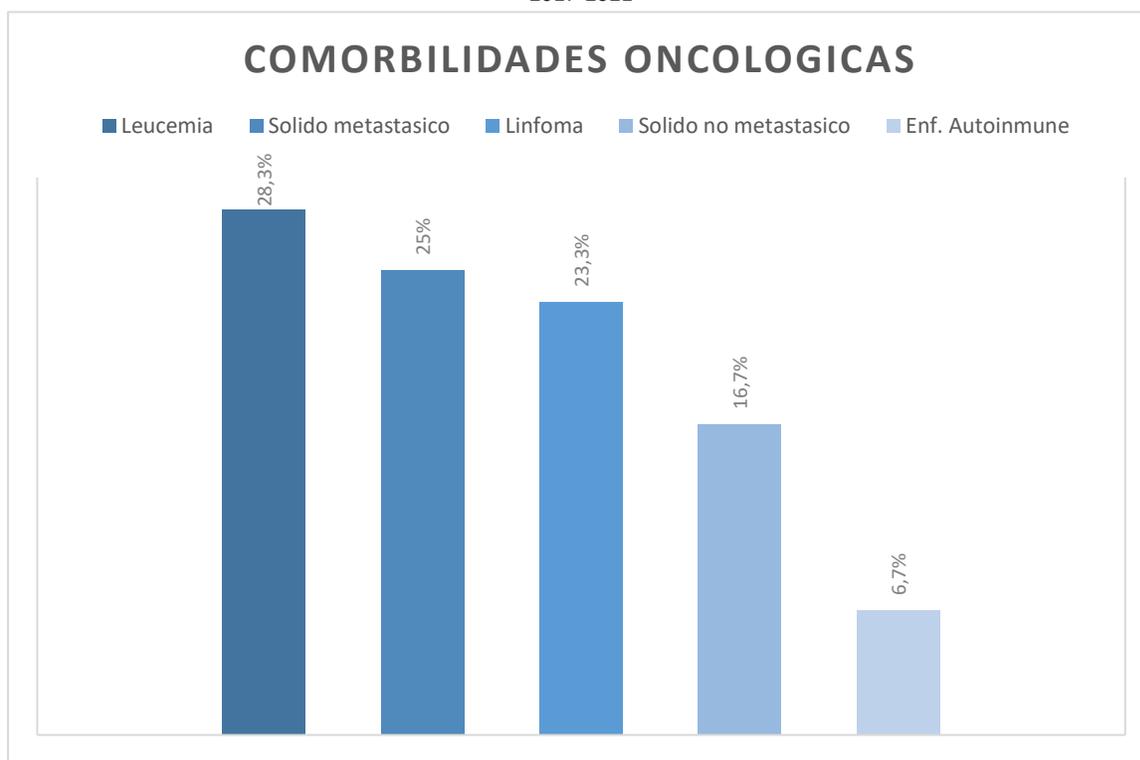
Los diagnósticos oncológicos se dividieron en dos grandes grupos, cáncer sólido y cáncer hematológico, del primer grupo hubo un total de 26 pacientes (43,3%) y del grupo hematológico un total de 34 pacientes (56,7%). De estos, el 51,7% (n=31) estaban en quimioterapia activa al momento de la toma del hemocultivo y el 46,7% (n=28) tuvieron quimioterapia un mes previo a la toma del hemocultivo.

VARIABLES	Ca. Solido	Ca. Hematológico	Total (n)
Días de estancia	X= 40 días	X= 41 días	X= 40 días
Quimioterapia activa	8% (13,3%)	38,3% (n=23)	51,7% (n=31)
Quimioterapia último mes	16,7% (n=10)	30% (n=18)	46,7% (n=28)
CVC	35% (n=21)	45% (n=27)	80% (n=48)
NTP	28,3% (n=17)	11,7% (n=7)	40% (n=24)
Sonda vesical	20% (n=12)	15% (n=9%)	35% (n=21)
UCI	50% (n=13)	47,1% (n=16)	48,3% (n=29)
Vasopresor	15% (n=9)	25% (n=15)	40% (n=24)
VMI	11,7% (n=7)	21,7% (n=13)	33,3% (n=20)
Cándida <i>Albicans</i>	20% (n=12)	13,3% (n=8)	33,3% (n=20)
Cándida <i>no albicans</i>	23,3% (n=14)	33,3% (n=20)	56,7% (n=34)
Cryptococcus	0% (n=0)	17,6% (n=6)	10% (n=6)
Muerte	21,7% (n=13)	21,7% (n=13)	43,3% (n=26)

Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión en un 45%, EPOC un 26,7% y enfermedad renal de moderada a severa un 16,7% de la muestra total. En la tabla N° 2 se presentan la distribución estadística de las comorbilidades de la población estudiada; así mismo, en la gráfica N° 1 se muestra la distribución de los diagnósticos oncológicos.

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes oncológicos con fungemia de una institución de alta complejidad en el periodo 2017-2021	
COMORBILIDAD	PORCENTAJE DE LA POBLACION
Hipertensión arterial	45% (n=27)
EPOC	26,7% (n=16)
Enfermedad renal moderada a severa	16,7% (n=10)
Enfermedad hepática leve	10% (n= 6)
Diabetes mellitus sin daño a órgano	8,3% (n=5)
Infarto Agudo de Miocardio	6,7% (n=4)
Insuficiencia cardiaca congestiva	6,7% (n=4)
Pleja por cualquier causa	3,3% (n=2)
Enfermedad vascular periférica	3,3% (n=2)
Diabetes mellitus con daño a órgano	1,7% (n=1)
Demencia	1,7% (n=1)
Enfermedad cerebrovascular sin pleja	0% (n=0)

Grafica N°1 Tipo de cáncer de los pacientes con fungemia de una institución oncológica de alta complejidad en el periodo 2017-2021



Para el índice de Charlson se obtuvo una media de 5,2 puntos con una desviación estándar de 3,1 puntos, esto indica una probabilidad de supervivencia a los 10 años de baja a media en esta población.

Otro resultado relevante, fue la presencia de CVC (Catéter venoso central) en el 80% y de sonda vesical en el 35% de la población; el 40% de los pacientes incluidos en el estudio tenían formulado el uso de nutrición parenteral, y solo el 28,3% tuvieron cirugía el último mes desde la toma del hemocultivo. Dentro de las complicaciones por la fungemia se incluyeron la necesidad de manejo en UCI, el uso de vasopresor y la ventilación mecánica, los cuales representaron un 48,3% (n=29), 40% (n=24) y 33,3% (n=20) respectivamente. Del 48,3% (n=29) de los pacientes requirieron de manejo en UCI, 10 de estos pacientes ya se encontraban en el servicio de cuidado intensivo. El 80% (n=48) de los pacientes no presentaron alteración del estado de consciencia al momento de la toma del hemocultivo.

A todos los pacientes se le evaluó la escala QSOFA, como variable para la identificación de sepsis, la escala se evaluó en todos los pacientes al momento de presentar la fungemia:

Tabla N° 3. Distribución de frecuencias de la escala QSOFA de pacientes oncológicos con fungemia de una institución de alta complejidad

Puntaje	Porcentaje	Frecuencia
0	33,3%	20

1	40%	24
2	23,3%	14
3	3,3%	2

El 50% de los pacientes presentaron al momento de la toma del hemocultivo neutropenia febril; los laboratorios registrados muestran una media de neutrófilos de $7,1 \times 10^3/L$ con una desviación estándar de $13,01 \times 10^3/L$ con un valor mínimo de $0,0 \times 10^3/L$ y un valor máximo de $90,2 \times 10^3/L$; los leucocitos muestran una media de $14,1 \times 10^3/mm^3$ con una desviación estándar de $37,02 \times 10^3/mm^3$, siendo el valor mínimo $0,0 \times 10^3/mm^3$ y el valor máximo $270 \times 10^3/mm^3$.

Se tuvo en cuenta la escala MASCC SCORE para identificar el riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos, la media de puntaje para esta variable fue de 13,7 puntos, con una desviación estándar de 3,8 puntos.

En cuanto a los signos vitales que registró el paciente el día de la toma del hemocultivo se obtuvo una media en la frecuencia cardiaca de 104 LPM ($s= 20$ LPM), frecuencia respiratoria de 21 RPM ($s= 3$ rpm), TA sistólica 121 mmHg ($s=22$ mmHg), TA diastólica 69 mmHg ($s=15$ mmHg), saturación de oxígeno 93% ($s=4\%$) y una temperatura media de $37,8^\circ C$ ($s=0,8^\circ C$).

Se clasificaron los microorganismos aislados en *Candida albicans*, *Candida no albicans* y *Cryptococcus*, se aisló sólo un 33,3% del primer grupo y un 56,7% para el segundo grupo, los *Cryptococcus* representaron solo un 10% de la muestra (Grafica N°2). De las especies de *Candida no albicans* se encontraron múltiples especies, la más frecuente fue *Cándida Tropicalis*, la distribución de esta se encuentra descrita en la Tabla 3. De los hemocultivos con aislamiento fúngico se encontraron aislamientos bacterianos en el 35% de la muestra, este hallazgo representa infecciones polimicrobianas en un porcentaje importante de la población estudiada.

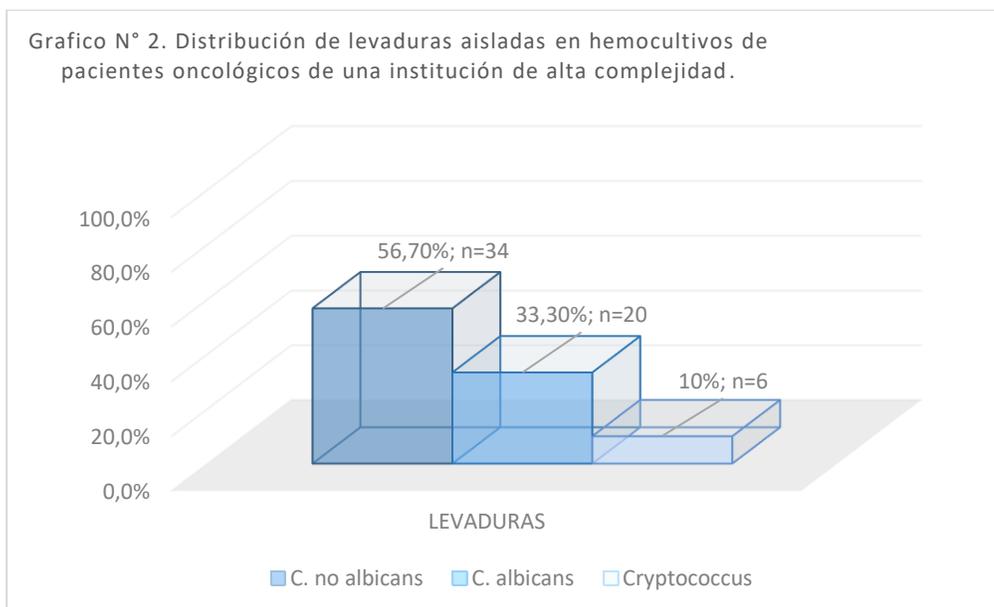


Tabla N° 3. Tabla de frecuencia de las especies de <i>C. no albicans</i> en los pacientes oncológicos con fungemia de una institución de alta complejidad		
Especie	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<i>C. Tropicalis</i>	22	64,7%
<i>C. parapsilosis</i>	6	17,6%
<i>C. glabrata</i>	3	8,8%
<i>C. Kefyr</i>	1	2,9%
<i>C. Krusei</i>	1	2,9%
<i>C. lusitaniae</i>	1	2,9%

La sensibilidad de los microorganismos aislados fue alta, el antifúngico que registró mayor resistencia fue la caspofungina y el fluconazol en un 3,3% (n=2) cada uno; para la Anfotericina B liposomal, el Voriconazol y la Flucitosina solo se presentó un 1,7% (n=1) respectivamente, no se presentó resistencia a la micafungina, sin embargo, para este antifúngico no se registra estudio de resistencia en un 25% de los antifungigramas. En la tabla 4 se describen las resistencias según los microorganismos, se representaron en frecuencias absolutas, se evidencia que *C. krusei* es la especie que presenta mayor resistencia a los diferentes antifúngicos. La resistencia al fluconazol fue solo del 3,3% y se presentó únicamente en la *C. no albicans*.

Tabla N. 4, Resistencia a los antifúngicos de las levaduras aisladas en hemocultivos de pacientes oncológicos de una institución de alta complejidad.						
	Fluconazol	Caspofungina	Anfotericina B Liposomal	Voriconazol	Flucitosina	Micafungina
<i>C. albicans</i>	N= 0	N= 0	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0
<i>C. Tropicalis</i>	N= 1	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0
<i>C. parapsilosis</i>	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0
<i>C. glabrata</i>	N= 0	N= 1	N= 0	N= 1	N= 0	N= 0
<i>C. Kefyr</i>	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0
<i>C. Krusei</i>	N= 1	N= 1	N= 0	N= 0	N= 1	N= 0
<i>C. lusitaniae</i>	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0	N= 0

El antifúngico que se usó mayormente para el inicio del tratamiento fue Caspofungina en un 56,7% de la población (n=34), seguido de Anfotericina B liposomal que se usó en 9 pacientes (15% de la muestra), mientras que el Fluconazol solo se usó en un 11% (n=7) y el Voriconazol un 5% (n=3), es importante resaltar que en 7 pacientes no hubo inicio de tratamiento antifúngico, lo que representa un 11,7% de la población estudiada.

Sin embargo, con la identificación de la levadura en el antifungigrama se requirió del cambio de antifúngico en un 38,3% de la muestra (n=23). El antifúngico final de elección fue el fluconazol, usado en 13 pacientes, que representa un 21,7% de la población, la caspofungina se utilizó en 6 pacientes

(10%); Los otros antifúngicos utilizados fueron la Anfotericina B liposomal y la Micafungina, con un 5% y 1,7% respectivamente.

La media del número de días de estancia hospitalaria fue de 41 días (s= 22 días), mientras que el número de días de incubación del microorganismo fue de 29 días, los días de incubación se calcularon desde la fecha de ingreso a la institución hasta la fecha en la que se tomó el hemocultivo. Se presentó muerte hospitalaria en el 43,3% de la población, el número de días transcurridos desde la toma del hemocultivo a la fecha de la muerte fue de 1 a 53 días con una media de 12 días.

Los exámenes de extensión como las ecografías transtorácicas y hepáticas permiten la identificación de diseminación del hongo, sin embargo, en la población estudiada no se realizó ecografía TT en el 50% y ecografía hepática en el 75% de los pacientes, Aun así, en la muestra de la población que si se realizaron estas pruebas no se evidenció colonizaciones del hongo.

Para el análisis bivariado se encontró significancia estadística entre tipo de cáncer y la presencia de neutropenia febril, con un X^2 del 2,4%(con un valor de P del 0,024), existen diferencias significativas entre los pacientes con diagnósticos oncológicos sólidos y hematológicos, siendo más frecuente la neutropenia febril en pacientes del grupo hematológico. Así mismo, los pacientes que estaban en quimioterapia activa al momento de la toma del hemocultivo presentaron mayor frecuencia neutropenia febril con un valor de P= 0,029, chi cuadrado de 2,9%. La presencia de *Cryptococcus* en los hemocultivos se presentó mayormente en los pacientes con cáncer hematológico, con un valor de X^2 del 2,4% (P=0,024), sin embargo, esta relación requirió de corrección de Yates dado que el 50% de las casillas presentaron un conteo menor al esperado; Dada la corrección se presentó una modificación en su significancia, siendo un test estadístico del 6,8% (P=0,068) no se muestra una significancia estadística.

En los pacientes con diagnóstico oncológico hematológico (n=34) hubo mayor aislamiento de *Cándidas no albicans* (76,5% n=26), para el diagnóstico oncológico sólido no hubo diferencias en los aislamientos fúngicos, sin embargo, estas asociaciones no presentaron significancia estadística, se obtuvo un chi cuadrado de 6,5%, para un valor de P=0,065

De los 29 pacientes que requirieron manejo en UCI, en 21 de ellos se aisló *Cándida no albicans*, lo que representa el 72,4% de estos pacientes; Así mismo, de los 24 pacientes que requirieron soporte vasopresor se identificó *Cándida no albicans* en el antifungigrama en 18 pacientes, eso quiere decir que el 75% de los pacientes con especies de *C. no albicans* presentaron descompensación hemodinámica; Sin embargo, estas variables no presentaron significancia estadística. No se presentan diferencias entre el microorganismo aislado con el diagnóstico oncológico, o con el uso de quimioterapia.

Discusión

El presente estudio identificó características de los pacientes oncológicos que durante su estancia hospitalaria presentaron fungemia, así mismo las características propias de la infección. Lo que nos permite conocer el comportamiento de la enfermedad infecciosa en esta población estudiada, teniendo en cuenta que no se evidenciaron estudios previos en la región colombiana del eje cafetero, así como en la población oncológica.

Los pacientes oncológicos están expuestos a invasiones constantes por insumos biomédicos que facilitan la administración de medicamentos, así como la disminución de punciones para toma de muestras sanguíneas; sin embargo, presentan un riesgo alto de infección dada la manipulación de los mismos por el personal sanitario y la exposición a agentes externos, como es el caso de los catéteres venosos centrales, que fue el invasivo más común en esta población, teniendo en cuenta que el 80% tenían este catéter al momento de la fungemia. Este invasivo fue un factor común en los pacientes con fungemia no solo en este estudio, sino también en un estudio realizado en Brasil y España, en el cual encontraron el uso de CVC en el 82,9% y en el 82% respectivamente, aunque este estudio incluyó población general, se encontró que los pacientes con inmunosupresión y CVC tenían mayor riesgo de infección por hongo (11). Así mismo, un estudio realizado en un centro hospitalario francés encontró que el 62% de su población tenían un catéter central al momento de presentar la fungemia, aunque el porcentaje es menor a los valores presentados previamente, este estudio evidencio como factor de riesgo para fungemia y para muerte hospitalaria el uso de CVC (12). Así mismo, se han encontrado recomendaciones sobre el retiro de este invasivo en el manejo de pacientes con fungemia, especialmente en pacientes neutropénicos (22)(23), dado que se identificó que aunque el invasivo no sea el origen de la infección, podría incrementar el riesgo de desarrollar focos metastáticos de la infección(24). Un estudio realizado en una institución de alta complejidad en Colombia, caracterizó un grupo de pacientes inmunocomprometidos que presentaron fungemia durante su hospitalización, ahí se encontró que los pacientes con esta infección frecuentemente tenían CVC y NTP (25).

La desnutrición es un problema frecuente de los pacientes oncológicos, por eso el uso de soporte nutricionales y de nutrición parenteral (NTP) es común en estos pacientes, con más frecuencia que en otras patologías, ya que esto facilita su proceso de recuperación y sostenimiento nutricional. En el presente estudio se logró identificar que el 40% de la población tenía NTP en el momento de la fungemia, aunque representa menos de la mitad de la población, es un porcentaje alto que contrasta con lo reportado por Wankap *et al* , los autores del estudio realizado en 10 años en un centro hospitalario francés, donde la población estudiada tenían nutrición parenteral en solo el 17,7% (12), sin embargo, se debe tener en cuenta que esta población estudiada pertenecía a diagnósticos generales, no solo oncológicos.

En cuanto a la caracterización de la fungemia, se ha logrado evidenciar en múltiples estudios el aumento de *Candidas* de especie no albicans. En este estudio se identificó que el 56,7% de las fungemias eran de origen de especies *Candida* no albicans, además de identificarse un 10% de la población con *Cryptococcus*. Sin embargo, las *Cándidas* albicans siguen predominando en algunos estudios, como el caso del autor Villanueva, en su estudio de retrospectivo de 5 años, en un centro

hospitalario en Perú, donde obtuvo que el 71,9% de los hemocultivos se tipificaron *Cándida albicans*; además, se logró identificar que las especies de *Candida no albicans* se presentó en pacientes con neoplasias hematológicas y pacientes neutropénicos (9). Así mismo, en un estudio realizado en un hospital oncológico en México, se aislaron en el 46,7% de los pacientes *Cándida albicans*, sumado a esto se encontraron especies de *Cándida no albicans* no identificadas en nuestro estudio como *C. humicola*, y en especies como *C. krusei* y *C. parasilopsis* se evidencio un comportamiento diferente, siendo más frecuente la primera especie con un 10,9% de los pacientes estudiados, notablemente mayor a nuestro estudio, mientras que en *C. parasilopsis* solo se encontró en un 8%.(26)

En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre el aislamiento de levaduras según el diagnóstico oncológico, pero en estudios como el realizado en Perú, se evidencio que los pacientes con diagnóstico oncológico sólido presentaban mayor aislamientos de *C. albicans*, por el contrario, los pacientes con diagnóstico oncológico hematológico presentaban mayor aislamiento de *C. no albicans*. En este mismo estudio, se logró evidenciar fungemia por aislamiento de *Cryptococcus*, aunque se encontró solo en 3,5% de la población(20), un valor que contrasta de manera importante con nuestro estudio, teniendo en cuenta que identificamos esta levadura en el 10% de la población. Consecuente a esto, en un estudio realizado en Estados Unidos, se encontró que la presencia de *Cryptococcus* invasiva se asoció significativamente a neoplasias hematológicas, a diferencia de las neoplasias sólidas(27); un hallazgo con similitud a nuestro estudio, ya que se encontró una diferencia entre ambos diagnósticos oncológicos con la presencia de *Cryptococcus* en los hemocultivos, sin embargo, estas diferencias no presentaron asociaciones significativas.

Conocer el comportamiento de esta infección en esta población es importante para tomar medidas que contribuyan a su prevención en la población oncológica, especialmente en la institución en la que se realizó el estudio. Se debe vigilar aquellos pacientes que se encuentren en neutropenia febril tanto en diagnósticos oncológicos sólidos y hematológicos; así mismo, en pacientes con neoplasias hematológicas que estén en quimioterapia, se sugieren medidas de aislamiento y cuidados asépticos en pacientes con invasivos como CVC y en uso NTP, que eviten la contaminación de las vías de administración, así como la diseminación de levaduras al torrente sanguíneo.

En cuanto a la sensibilidad de las levaduras, en el estudio realizado en pacientes críticos de una institución de Caldas no se obtuvo resistencia a la anfotericina b liposomal para ningún microorganismo (21), a diferencia del presente estudio donde se evidencio resistencia de este antifúngico únicamente en un aislamiento de *C. albicans*; Así mismo, se identificó resistencia del fluconazol especialmente en la especie *C. Tropicalis*, aunque en el presente estudio se identificó una resistencia similar, es importante resaltar que se presentó la misma resistencia con la especie *C. Krusei*. Así mismo, en una , este estudio se realizó en 3 instituciones de salud, en las cuales se incluyó una institución oncológica de alta complejidad (28).

Esto nos muestra que la caracterización de la fungemia es heterogénea sobre todo en la región del eje cafetero, teniendo en cuenta que la población de nuestro estudio incluyo únicamente pacientes oncológicos y es una población susceptible a infecciones, sin embargo, se encontraron características de importancia similares con otro tipo de poblaciones.

Conclusiones

1. Nuestra población fue en su mayoría del género Masculino, con un rango de edad amplio que oscila entre los 19 y 90 años.
2. Las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión y el EPOC, así como las Leucemias y cáncer sólidos metastásicos. No se encontró una asociación con la fungemia en nuestro estudio ni en estudios anteriores.
3. La presencia de invasivos como el catéter venoso central y el uso de nutrición parenteral puede presentar un riesgo para la presencia de fungemia, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos. La fungemia se presentó mayormente en pacientes neutropénicos o en quimioterapia activa; aunque la quimioterapia el último mes no fue un factor determinante, puede ser un riesgo para diagnósticos oncológicos hematológicos, ya que recuperan la línea celular con mayor dificultad. Se presentó muerte en casi la mitad de la población estudiada, es importante la identificación y tratamiento temprano de esta infección.
4. En la población estudiada predominan las especies *Candida no albicans*, sin embargo, en países de Latinoamérica como Perú y México, siguen predominando las especies *Candida albicans*. De las especies *Candida no albicans* se identificaron múltiples subespecies, algunas poco frecuentes como *C. krusei*. Es importante resaltar la existencia de otras levaduras como los *Cryptococcus*, aunque esta especie se presentó en el 10% de nuestra población, es un porcentaje mayor a otros estudios.

La sensibilidad de los aislamientos del estudio fue alta, se presenta mayor resistencia en antifúngicos utilizados en primera elección como el fluconazol y la caspofungina, lo que coincide con los últimos estudios de la región en el aumento de la resistencia especialmente al fluconazol. Estas resistencias se presentaron en *C. no albicans*. Se evidenció resistencia a Anfotericina B liposomal en *C. albicans*, lo cual no es común para esta especie de levadura. La levadura con mayor resistencia fue *C. krusei* presentando resistencia al fluconazol, caspofungina y flucitosina.

Bibliografía:

1. Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(5):335–40.
2. Cortés JA, Ruiz JF, Melgarejo-Moreno LN LE. Candidemia en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2020;40(1):195–207. Available from: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4400>
3. Colombo AL, Tobn A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011;49(8):785–98.
4. Chinowaita F, Chaka W, Nyazika TK, Maboreke TC, Tizauone E, Mapondera P, et al. Sepsis in cancer patients residing in Zimbabwe: Spectrum of bacterial and fungal aetiologies and their antimicrobial susceptibility patterns. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–9.
5. Li D, Li T, Bai C, Zhang Q, Li Z, Li X. A predictive nomogram for mortality of cancer patients with invasive candidiasis: a 10-year study in a cancer center of North China. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1–10.
6. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(8):483–91.
7. Fortún J. Principales infecciones en el paciente oncológico: Manejo práctico. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(SUPPL. 3):17–31.
8. Souza e Silva VC de, Oliveira V de C, Sousa ÁFL de, Bim FL, Macedo AP, Andrade D de, et al. Prevalence and susceptibility profile of *Candida* spp. isolated from patients in cancer therapy. *Arch Oral Biol*. 2020;119(September).
9. Ferreiro J, García J, Barceló R RI. Adverse effects of treatment chemotherapy. *Gac Medica Bilbao* [Internet]. 2003;100:69–74. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-medica-bilbao-316-articulo-quimioterapia-efectos-secundarios-S0304485803744321>
10. Vaquero-Herrero MP, Ragozzino S, Iriart X, Castaño-Romero F, Sailer L, Sánchez-González R, et al. *Candida* bloodstream infection in patients with systemic autoimmune diseases. *Med Mal Infect*. 2020 Jun 1;50(4):372–6.
11. Xia R, Wang D. Risk factors of invasive candidiasis in critical cancer patients after various gastrointestinal surgeries: A 4-year retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17704.
12. Cortés JA, Jaimes JA, Leal AL. Incidencia y prevalencia de candidemia en pacientes críticamente enfermos en Colombia. *Rev Chil Infectol*. 2013;30(6):599–604.
13. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, et al. Vascular Catheter-Associated Fungemia in Patients with Cancer: Analysis of 155 Episodes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1992 Apr 1 [cited 2021 Jun 4];14(4):875–83. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/14/4/875/353071>
14. Díaz-García J, Mesquida A, Sánchez-Carrillo C, Reigadas E, Muñoz P, Escribano P, et al. Monitoring the epidemiology and antifungal resistance of yeasts causing fungemia in a tertiary

care hospital in Madrid, Spain: Any Relevant Changes in the Last 13 Years? *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(4).

15. Zeng ZR, Tian G, Ding YH, Yang K, Liu JB, Deng J. Surveillance study of the prevalence, species distribution, antifungal susceptibility, risk factors and mortality of invasive candidiasis in a tertiary teaching hospital in Southwest China. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–12.
16. Bou Chebl R, Safa R, Sabra M, Chami A, Berbari I, Jamali S, et al. Sepsis in patients with haematological versus solid cancer: A retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(2).
17. Nganthavee V, Phutthasakda W, Atipas K, Tanpong S, Pungprasert T, Dhirachaikulpanich D, et al. Correction to: High incidence of invasive fungal infection during acute myeloid leukemia treatment in a resource-limited country: clinical risk factors and treatment outcomes (*Supportive Care in Cancer*, (2019), 27, 9, (3613-3622), 10.1007/s00520-019-04720. *Support Care Cancer.* 2019;27(9):3623.
18. Xiao JL, Xu GC, de Hoog S, Qiao JJ, Fang H, Li YL. Oral prevalence of candida species in patients undergoing systemic glucocorticoid therapy and the antifungal sensitivity of the isolates. *Infect Drug Resist.* 2020;13:2601–7.
19. Talukdar A, Barman R, Sarma A, Krishnatreya M, Sharma JD KA. Fungal profile and antifungal susceptibility pattern of candidiasis in esophageal cancer patients. *J Can Res Ther.* 2020;16(Suppl):S1:209-12.
20. Villanueva F, Veliz J, Canasa Calvo K, Bellido E, Martell S, Ortega S, et al. Características de las fungemias en un centro de referencia del Perú: análisis retrospectivo de cinco años. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(2):276–81.
21. Pérez J, Hernández J, Rojas A, Correa R, Cañón W FM. Caracterización de la sensibilidad a los antifúngicos de especies de *Candida* aisladas de adultos mayores inmunocompetentes en cuidados intensivos (Caldas, Colombia). *Infectio*, 2018;Vol. 22:30.
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr. DK, Calandra TF, Edwards Jr. JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35. In.
23. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Munoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEI).
24. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin M.*
25. Moncada PA, Candelo KD, Sierra-Ruiz M, Rosso F, Martínez LF, De Paz DA, et al. Infección invasiva por *Candida* spp. En pacientes inmunocomprometidos: Descripción de curso clínico experiencia diagnóstica, manejo y seguimiento en centro de alta complejidad. *Infectio.* 2020;24(3):143.
26. Pliego-Castaneda A, Yanez-Viguri A, Lopez-Valle T, Valdes-de la Torre F. Prevalencia y sensibilidad de *Candida albicans* en cultivos obtenidos en un hospital oncológico. *Gac Med Mex.* 2000;136(3):193–9.

27. Schmalzle SA, Buchwald UK, Gilliam BL, Riedel DJ. Cryptococcus neoformans infection in malignancy. *Mycoses*. 2016;59(9):542–52.
28. Cortes J, Gomez C, Reyes P, Ariza B, Montañez A, Carreño A. Vigilancia de candidemia en Colombia entre 2008 a 2010. *Infectio*, 2018;Vol. 22:30.