



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE
BACHILLER EN MEDICINA**

**TÍTULO: “CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON FUNGEMIA Y EXPLORACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS
CON MORTALIDAD, GENERO DE HONGO Y ESPECIE DE CANDIDA EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN ENTRE LOS AÑOS 2013 AL 2017”**

ALUMNO(S):

**Chapoñan Castro, Ana Ruth
Leyva Mondragon, Katherine Milagros
Meza Gaspar, Thatiana Rossi**

ASESOR(ES):

**Dra. Frine Samalvides Cuba
Dr. Alfredo Torres Tello**

2018

2. CONTENIDO

Resumen.....	2
Abstract.....	3
Introducción.....	4
Materiales y Métodos.....	7
Resultados.....	12
Discusión.....	14
Conclusiones.....	17
Declaración de conflicto de intereses.....	17
Referencias Bibliográficas.....	17
Anexos.....	21

3. RESUMEN:

Antecedentes: Las infecciones por fungemias son frecuentes y de alta mortalidad. En nuestro país los estudios sobre fungemias son escasos, lo que impide tener un conocimiento actualizado de esta infección. **Objetivos:** Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes hospitalizados con fungemia, y explorar sus factores asociados en un hospital de tercer nivel de atención entre los años 2013 al 2017. **Materiales y método:** Estudio descriptivo, tipo serie de casos con exploración de factores asociados que evaluó 115 casos de fungemia nosocomial entre los años 2013 al 2017, utilizando pruebas estadísticas sobre las variables epidemiológicas y clínicas. Se excluyeron los pacientes que no presentaban clínica y las historias clínicas que estuvieron incompletas o reportadas como extraviadas. **Resultados y Conclusiones:** De los 115 pacientes se excluyeron 25, evaluándose 91 casos en donde se evidenció un ligero predominio del sexo masculino (51%), el rango de edad más frecuentes se encontró entre los 40 y 64 años. El 94% de hongos aislados fueron del género *Candida* y se describió una mayor frecuencia para *Candida no-albicans* (54%). UCI-CIQ fue el servicio más frecuente de dónde provino la muestra y dentro de las comorbilidades evaluadas predomina la enfermedad renal (47%). Otras características clínicas frecuentes encontradas fueron el uso de CVC (68%), previo uso de antibioticoterapia de amplio espectro (81%) y pacientes con cirugía previa (52%). En cuanto a la exploración de asociaciones se evidencio que pacientes ≥ 65 años, neonatos, con enfermedad cardiovascular y con intubación endotraqueal presentaban una asociación con mortalidad. Asimismo aquellos pacientes infectados con el VIH y que adquirieron fungemia en la comunidad están asociados con fungemia por el género no-*Candida*; mientras que para el género *Candida no-albicans* se encontró una asociación con cirugía no abdominal y uso previo de antimicóticos. **Palabras clave:** fungemia, mortalidad, candida.

4. ABSTRACT:

Epidemiological and clinical characteristics of patients hospitalized with fungemia and exploration of their associated factors with mortality, genus of fungus and candida species in a third level hospital of attention between the years 2013 to 2017 **Background:** Fungemia infections are frequent and of high mortality. In our country studies about fungemia are scarce, which prevents having an updated knowledge of this infection. **Objectives:** To determine the epidemiological and clinical characteristics of patients hospitalized with fungemia, and to explore their associated factors in a third level hospital of care between 2013 and 2017. **Material and methods:** Descriptive study, type of case series with factor exploration associates that evaluated 115 cases of nosocomial fungemia between 2013 and 2017, using statistical tests on epidemiological and clinical variables. We excluded patients who did not present clinical and clinical histories that were incomplete or reported as missing. **Results and conclusion:** Of the 115 patients, 25 were excluded, evaluating 91 cases in which a slight predominance of males was found (51%), the most frequent age range was between 40 and 64 years. The 94% of isolated fungi were of the *Candida* genus and a higher frequency was described for *Candida no-albicans* (54%). UCI-CIQ was the most frequent service from where the sample came and within the comorbidities evaluated, patients with kidney disease were the most frequent (47%). Other frequent clinical characteristics found were the use of CVC (68%), previous use of broad spectrum antibiotic therapy (81%) and patients with previous surgery (52%). Regarding the exploration of associations, it was evident that patients ≥ 65 years, neonate, cardiovascular disease and endotracheal intubation had an association with mortality. Cases infected with HIV and who acquired fungemia in the community are associated with fungemia by the no-*Candida* genus, while for the *Candida no-albicans* an

association with non-abdominal surgery and previous use of antifungal were found. **Key words:** fungemia, mortality, candida.

5. INTRODUCCIÓN

La fungemia se define como la presencia de hongos en la sangre que se produce cuando los microorganismos invaden, se multiplican en el torrente sanguíneo y superan la capacidad del sistema fagocitario para eliminarlo; en la actualidad aún se demuestra mediante la realización de hemocultivo que permite el aislamiento y la identificación de los agentes causales, a pesar de ser un método lento y con sensibilidad variable e incluso menor del 50%, por lo que requiere en ocasiones la toma de más de un hemocultivo en 48h. (1-3). Las especies de hongos aislados en sangre pueden ser *Candida* y no-*Candida*; el género *Candida* comprende más de 350 especies de las cuales los más comunes que causan infecciones en humanos son *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* *Candida glabrata* y *Candida krusei* (3); dentro de las especies de no-*Candida* se describen *Aspergillus spp*, *Trichosporun spp*, *Cryptococcus spp.*, *Coccidioides spp.*, *Histoplasma spp.*, *Rhodotorulas spp.*, entre otras.

En Latinoamérica se describió una densidad de incidencia elevada de fungemias, 0,37 casos por 1000 pacientes/día (4-6). Se evidencia mayor incidencia de fungemias en el género femenino, aunque es muy poca la diferencia frente al género masculino en adultos (7), condición que cambia en neonatos ya que son los varones quienes presentan la mayor incidencia, independiente de la especie de hongo aislado. Además se encuentra que la incidencia de fungemias aumenta con la edad, siendo mucho mayor en personas mayores de 65 años (8,9).

El centro de Vigilancia y Control de Patógenos de Importancia Epidemiológica (por sus siglas en inglés, SCOPE, Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance) demostró que los hongos del género *Candida* ocupan el cuarto lugar dentro de los

microorganismos recuperados en los hemocultivos, estando en primer lugar *Staphylococci* coagulasa negativo, segundo lugar *Staphylococcus aureus* y en tercer lugar *Enterococci*; la especie de hongo más aislada es *Candida albicans*, entre 60% al 70% (10); sin embargo, actualmente la proporción de especies no albicans está incrementando, especialmente *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*, las frecuencias de cada especie antes mencionada varía de estudio a estudio según los factores asociados encontrados; en los Estados Unidos el aislamiento de *Candida glabrata* aumentó con el tiempo; mientras que en países de América Latina y Asia se observó un mayor incremento en *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis*. Cabe mencionar que en diferentes estudios *Candida* no-*albicans* se aisló con mayor frecuencia en pacientes menores de 15 años, con exposición previa a antibióticos, inmunosupresores y quimioterapia (3,11-14).

Las manifestaciones clínicas de fungemia varían desde fiebre mínima a un síndrome de sepsis, indistinguible de una infección bacteriana grave. Los indicios clínicos en el examen físico de la diseminación hematogena de los hongos se caracteriza por distintas lesiones embólicas en piel y aparición de un nuevo foco infeccioso que compromete cualquier otro órgano. Estudios revelan que la candidemia neonatal se asocia con el deterioro del desarrollo neurológico (15). Así mismo no se reporta diferencia en la clínica de fungemia por distintas especies de *Candida* ; En la clínica de fungemia, se documenta infección bacteriana previa, uso de catéter venoso central, nutrición parenteral total e inmunosupresión, el uso de antibióticos de amplio espectro, insuficiencia renal, comorbilidades como neutropenia, cáncer (leucemia, linfoma, mieloma múltiple o tumores sólidos), intervenciones quirúrgicas del aparato gastrointestinal, terapia con corticoides, tratamiento post-trasplante renal, scores de APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) altos, recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer; de los cuales se ve mayor incidencia de fungemia en pacientes que tuvieron exposición previa a antibióticos, una larga estancia de hospitalización

(mayor a 20 días), pacientes en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) frente a pacientes en otros servicios (16-18).

La elección de la terapia antifúngica depende de la historia de exposición reciente a azoles, prevalencia de las distintas especies, datos de susceptibilidad antifúngica actuales del hospital, la gravedad de la enfermedad y comorbilidades relevantes. Para pacientes no neutropénicos con candidemia y clínicamente estables, que no han estado expuestos a tratamiento con azoles recientemente, se sugiere el uso de fluconazol; sin embargo, han aparecido especies resistentes a este mismo, como *Candida krusei* y *Candida glabrata* (19), por lo que, para estos pacientes y, los que además presentan una clínica inestable, es decir pacientes con presión arterial media menos a 60 mmHg, asociado a fluctuaciones en la temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria lo que indica que se han sobrepasado los mecanismos de compensación del cuerpo, se sugiere usar una equinocandina como terapia inicial; y en caso de riesgo de resistencia a las equinocandinas, se opta por el tratamiento con anfotericina B (20). El pobre pronóstico para infecciones por levaduras es atribuida a pacientes con perfiles de sensibilidad variables a agentes antifúngicos. Especies de *Candida* son generalmente susceptibles a los agentes antifúngicos estándar; sin embargo, las levaduras no-*Candida* no lo son, por su alta prevalencia de resistencia in vitro a estos agentes (11,21).

Los factores asociados encontradas en fungemias por no-*Candida* incluye a pacientes con quimioterapia por cáncer de órganos sólidos, trasplantados, pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tratados con factores inhibidores de necrosis tumoral, con neoplasias malignas hematológicas; y al igual que las especies de *Candida*, han sido descritos en pacientes neutropénicos, quirúrgicos y que usan catéter venoso central (22,23). Así mismo se describen características epidemiológicas y clínicas para *Candida albicans* que incluyen edad ≥ 65 años, inmunosupresión, uso previo de esteroides, sepsis aguda, leucocitosis, procedimientos en la UCI, catéteres intravasculares y urinarios. Mientras que para *Candida*

no-albicans, incluyen quimioterapia contra el cáncer en asociación con leucopenia y trombocitopenia. Además dependiendo del tipo de especie de *Candida* se encontró factores predisponentes como profilaxis con fluconazol, trasplante de médula ósea, inserción de cuerpos extraños, neonatos e hiperalimentación. En general se encuentra que la mortalidad aumenta de un 50 a 80% por fungemias (10,21). La mortalidad bruta asociada es mayor para las especies de *Candida*, en pacientes con inmunosupresión la mortalidad es más alta aún; así mismo, la tasa de mortalidad es más prevalente en casos de fungemia por especies no-*Candida* y *Candida no-albicans* (8,11).

Los estudios realizados en nuestro país sobre fungemias son escasos, lo que impide tener un conocimiento actualizado de esta infección, ya que ha presentado cambios en su presentación clínica y epidemiológica en otros países debido a los distintos factores asociados, por lo que la clave para mejorar el pronóstico de estos pacientes es la realización de un diagnóstico y tratamiento adecuado precoz.

El objetivo del presente estudio es determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes hospitalizados con fungemia y exploración de sus factores asociados con mortalidad, género de hongo y especie de *Candida* en un hospital de tercer nivel de atención entre los años 2013 al 2017.

6. MATERIALES Y MÉTODOS:

Diseño del estudio: Estudio descriptivo, tipo serie de casos con exploración de factores asociados.

Población: Todos los pacientes con diagnóstico de fungemia confirmada con hemocultivos, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) durante los años 2013 al 2017.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes con diagnóstico de fungemia confirmada por hemocultivos, atendidos en el HCH durante los años 2013 al 2017.

Criterios de exclusión: Pacientes con historias clínicas incompletas o que no fueron encontradas por el personal de archivo central y fueron reportadas como extraviadas, pacientes que no presentaban condición clínica tales como temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, taquicardia, leucocitosis, taquipnea, que corrobore el diagnóstico de fungemia en la historia clínica.

Definición operacional de variables:

Fungemia: Aislamiento de una especie fúngica en al menos un hemocultivo, corroborada con datos clínicos tales como temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, taquicardia, leucocitosis, taquipnea, para evitar, en el caso de pacientes con un solo hemocultivo positivo, posibles contaminantes.

De acuerdo a la especie de hongo clasificamos al agente etiológico de la fungemia en:

- **Candida albicans:** levadura comensal, reside en las membranas mucosas de las cavidades oral, vaginal y tracto gastrointestinal de los humanos. Normalmente es inofensiva en el hospedero sano, pero su patogenicidad se incrementa en el hospedero inmunocomprometido.
- **Candida no-albicans:** cualquier especie del género *Candida* que se menciona (pero no se limita) a continuación: *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, y *Candida spp.*
- **No-Candida:** cualquier otro género de hongos que se menciona (pero no se limita) a continuación: *Aspergillus spp.*, *Trichosporun spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Coccidioides spp.*, *Histoplasma spp.*, *Rhodotorulas spp.*

Mortalidad: Pacientes con hemocultivo positivo para hongo que fallecieron durante la hospitalización donde se les aisló un hongo en sangre y cuya ficha de defunción tenga como causa complicaciones infecciosas, independientemente de la comorbilidad que presenta el paciente.

Sexo: Condición orgánica, masculina o femenina

Edad: se expresa como variable cuantitativa continua en años y en grupos de edad: de 0 a 1 mes, de >1mes a 15 años, de 16 a 29 años, de 30 a 39 años, de 40 a 64 años y mayor o igual a 65 años.

Servicio: Se consideró el servicio del cual proviene la orden del hemocultivo donde el paciente estuvo hospitalizado $\geq 48h$, y si es $< 48h$ se considera del servicio de donde proviene el paciente (UCI-CIQ, Medicina, Cirugía, Emergencia-Observación, Pediatría, UCI-Pediatría, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas).

Comorbilidad:

- **Enfermedad cardiovascular:** Se consideró a los pacientes que presenten cualquier afección cardíaca que requiera tratamiento activo. Tales condiciones incluyeron (pero no se limitaron) valvulopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial y arritmias cardíacas.

- **Enfermedad renal:** Se definió como enfermedad renal a los pacientes que presentaban valores de creatinina sérica $\geq 1,5$ g/dl documentada durante la hospitalización o que previamente ya hubieran sido diagnosticados.

- **Enfermedad hematológica:** Se consideró a cualquier enfermedad hematológica que involucre falla hematopoyética y requirió tratamiento activo. No se incluyeron neoplasias malignas.

Uso de dispositivos: Paciente con uso de dispositivo por al menos 48 horas, hasta 30 días previos a la detección del hemocultivo positivo. Se incluyeron: Nutrición parenteral, Catéter venoso central (CVC), Ventilación mecánica e Intubación endotraqueal.

Cirugías previas: Cualquier cirugía mayor realizada por lo menos 48h antes de la obtención de por lo menos 1 hemocultivo positivo para hongo y clínica sugerente de infección, se clasificaran en abdominales y no abdominales.

Hospitalización previa: Todo paciente con factores de riesgo hospitalizado de 2 a 30 días antes de la toma de hemocultivo positivo, con estancia mínima de 48 horas.

Hemodiálisis: Todo paciente que recibió tratamiento de hemodiálisis desde 72h antes hasta 1 mes previo a la toma de hemocultivo positivo y clínica sugerente.

Uso de fármacos:

- Uso previo de antibióticos de amplio espectro: Se definió como la administración de antibióticos tales como: carbapenémicos, quinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y piperacilina/tazobactam durante al menos 72 horas, hasta dentro de los 30 días previos a la detección del hemocultivo positivo.
- Uso previo de antimicóticos: Se considerará como tratamiento antimicótico la dosis de fluconazol (200-400 mg/kg/d), anfotericina B (5mg/kg/d), itraconazol (400 mg/d), administrados hasta 30 días previos a la detección del hemocultivo positivo.

Inmunosupresión:

- Neutropenia: Los pacientes fueron considerados neutropénicos si presentaron valores menores a 500 neutrófilos/mm, por ≥ 14 días y en el caso de edad pediátrica valores menores a 1500 neutrófilos/mm, durante la hospitalización donde se encontró la fungemia.
- Corticoterapia: Se definió como la administración de corticoesteroides en una dosis de ≥ 0.5 mg/ (kg/d) por ≥ 8 días (este valor será ajustado a la edad pediátrica), hasta 30 días previos a la detección del hemocultivo positivo.
- VIH: Paciente que presente dos resultados de pruebas de tamizaje de anticuerpos positivos y prueba suplementaria positiva y/o que estén en tratamiento con TARGA.
- Diabetes: Paciente con diagnóstico ya establecido o que durante la hospitalización curso con glucemia plasmática en ayuno, \geq de 126 mg/dl (7.0 mmol/l) o bien una glucemia plasmática casual mayor de 200 mg/dl (11.1 mmol/l), o bien puede presentar una glucemia \geq a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) a las 2 horas después de la carga oral de 75 gr. de glucosa disuelta en agua.

- Neoplasias maligna sólidas: Incluye a pacientes diagnosticados con cualquier neoplasia maligna sólida que reciban radioterapia, quimioterapia y/o cirugía.

- Neoplasias Hematológicas: Se incluyeron (pero no se limita) pacientes con diagnóstico de linfoma, leucemia y mieloma múltiple que reciben quimioterapia.

Tiempo de hospitalización: Días de estancia hospitalaria transcurrida desde la admisión en el HCH hasta el alta hospitalaria, o defunción.

Estancia prolongada: Tiempo transcurrido desde la admisión hasta el alta mayor de 30 días.

Tiempo de hospitalización hasta toma de hemocultivo: Días transcurridos desde la admisión en el HCH hasta el momento de la toma de muestra del primer o único hemocultivo positivo para hongo.

Fungemia adquirida en la comunidad: Pacientes con hemocultivos positivos tomados a la admisión al hospital o en las primeras 72 h de la hospitalización, se excluyen aquellos casos que tengan hospitalizaciones previas.

Fungemia intrahospitalaria: Pacientes con hemocultivo positivo tomado después de 72 h de hospitalización.

Procedimientos y Técnicas: Tras la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y del HCH, se revisó los archivos de registro del laboratorio central del HCH y se encontró un total de 115 registros de pacientes con 1 o más hemocultivos positivos para hongos entre los años 2013 y 2017. Posterior a esto se realizó la revisión de historias clínicas y se registró las características de interés de acuerdo a la definición de cada variable, previa aprobación por la Oficina de Estadística e Informática. La información obtenida fue transcrita en la ficha de recolección de datos (Anexo 1) y la información se codificó asegurando los aspectos éticos del trabajo.

Plan de análisis de resultados: Se realizó un análisis descriptivo de las variables epidemiológicas y clínicas (Sexo, edad, grupo de edad, servicio, enfermedad cardiovascular,

enfermedad renal, enfermedad hematológica, uso de dispositivos, uso de antimicóticos, uso previo de antibióticos de amplio espectro, corticoterapia, VIH, diabetes, neutropenia, neoplasias, cirugías previas, hospitalización previa, tiempo de hospitalización, tiempo de hemocultivo) mediante frecuencia simple y porcentajes y las variables cuantitativas se expresan en media y rango. La exploración de factores asociados de los casos con mortalidad, con *Candida* y no-*Candida*, con *Candida albicans* y *Candida no-albicans*, se realizó con un análisis bivariado y para variables cuantitativas se usó el t de student, con un intervalo de confianza de 95%. Para todos los cálculos se utilizará el paquete estadístico STATA v.13 y se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

7. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 115 casos con 1 o más hemocultivos positivos para hongos entre los años 2013 y 2017, de los cuales se excluyeron un total de 24 historias clínicas (se especifica en Figura N° 1). Obteniendo un total de 91 casos que se incluyeron en el análisis final. Se encontró un total de 85 casos de fungemia por el género *Candida* (94%), de los cuales 36 casos fueron por *Candida albicans* (40%) y 49 casos fueron por *Candida no-albicans* (54%), donde *C. tropicalis* fue la especie predominante con 13 casos (14%), seguida de *C. parapsilosis* con 7 casos (8%) y 13 aislamientos no fueron tipificados. Además se aislaron 6 casos de fungemia por no-*Candida* (7%), siendo la especie predominante de este grupo *Cryptococcus neoformans* (n=4, 4%).

De los 91 casos de fungemias, el número de fallecidos fue de 48 casos (53%). El sexo masculino tuvo una mayor frecuencia con 46 casos (51%), la edad oscila de 0.02 a 95 años con una media de 47 años, el grupo de edad más frecuente fue de 40 a 64 años, con un total de 35 casos (38%). Las infecciones por fungemia fueron en su mayor provenientes del servicio de UCI-CIQ (n=25, 27%) y de Medicina Interna (n=23, 25%); la comorbilidad que se registró con más frecuencia fue enfermedad renal con 43 casos (47%), seguido por enfermedad

cardiovascular con 33 casos (36%); asimismo se encontró 12 casos de pacientes que tuvieron una hospitalización previa (13%) y 7 casos de pacientes que acudían a hemodiálisis (8%). La frecuencia de pacientes con corticoterapia fue de 18 casos (20%), otro factor de inmunosupresión relevante fue diabetes con 15 casos (16%). El 68% de los pacientes fueron portadores de CVC y 35% de los casos presentaban intubación endotraqueal. Por otro lado se registraron 48 casos de pacientes con cirugías previas, de las cuales el 37% (n= 34) fueron abdominal. En relación al tratamiento previo recibido, 74 casos (81%) recibieron antibioticoterapia de amplio espectro y 24 casos tuvieron tratamiento con antimicótico (26%). Los días de hospitalización varían de 2 hasta 730 días con una media de 61.7 y los días de hemocultivo oscila de 0 a 270 días con una media de 30.8 días. Finalmente se observaron 70 casos con estancia prolongada (77%). El resto de características epidemiológicas y clínicas evaluadas con menor frecuencia se especifica en la Tabla N°1.

En la exploración de factores asociados con mortalidad, se demostró un relación con pacientes ≥ 65 años (OR 2.69, IC=1.06-6.85, $p=0.02$), además se encontró que los pacientes entre 30 a 64 años tuvieron menor riesgo de fallecer con un OR=0.29 (IC=0.12-0.7, $p=0.002$). Al evaluar la comorbilidad asociada con mortalidad se obtuvo como un factor asociado el antecedente de enfermedad cardiovascular (OR 7.92, IC 2.81-22.29, $p= <0.001$). Mientras en cuanto al uso de dispositivo asociado a mortalidad se evidencio que los pacientes con intubación endotraqueal presentaban una relación de riesgo con un OR de 3.47 (IC 1.37 - 8.78, $p =0.003$). Existe una diferencia significativa estadísticamente, entre las medias de tiempo de hospitalización de paciente que fallecieron (38.35, Ds=4.79) y los que sobrevivieron (87.79, Ds=23.09), $*p=0.04$.

Respecto al análisis de factores asociados con fungemias por género no-*Candida*, se encontró que la muestra de pacientes infectados con el VIH, es la inmunosupresión asociada a este (OR 27, IC 3.8-196, $p=0.01$), así como aquellos pacientes que adquirieron fungemias de

la comunidad (OR 13.6, IC 1.75-106.3, $p=0.01$). Además existe una diferencia en el tiempo de hospitalización de casos de género *Candida* (63.8, Ds=12.2) respecto al género no-*Candida* (32.16, Ds= 7.53), siendo significativamente mayor para los casos de *Candida*, $*p=0.03$; de igual manera se obtuvo al evaluar el tiempo en días de hospitalización hasta la toma del hemocultivo, siendo significativamente mayor en el género *Candida* (media 32, Ds=4.9) que en el género no-*candida* (media 11.8, Ds=5.24) con un $*p=0.01$.

Por último se demostró que el antecedente de cirugía no abdominal y el uso previo de antimicótico estuvieron asociado con infección por *Candida no-albicans*, con un OR de 3.33 (IC 1.01-10.94, $p= 0.025$) y OR de 4.25 (IC 1.29-14.06, $p=0.02$) respectivamente.

El resto de variables que no tuvieron asociación estadísticamente significativa con mortalidad, género no-*Candida* y especies *C. no-albicans*, para este estudio, se precisan, al igual que los descritos, en la Tabla N°2.

8. DISCUSIÓN:

Los estudios realizados sobre fungemias demuestran que a la actualidad existe un cambio en su presentación clínica y epidemiológica. *Candida albicans* se informa como la causa principal, aunque hay informes crecientes que las fungemias son causadas por otras especies de *Candida no-albicans*; Colombo mostró la detección de 145 candidemias en seis hospitales de Brasil, la prevalencia de especies de *C. no albicans* fue del 63% de los casos (2), además un estudio realizado en nuestro país, en nueve hospitales de Lima durante el período de octubre de 2009 a agosto de 2011 muestra que *C. no-albicans* fue aislado en 60.1% (11). Se reporta que el aislamiento de *C. tropicalis* aumentó con el tiempo en países de Latinoamérica, mientras que *C. glabrata* y *C. parapsilosis* se observaron con mayor frecuencia en estudios de Estados Unidos y países de Asia (14,16). De acuerdo con estos datos en el presente estudio se documentó que de los 91 casos de fungemia, el 54% fueron por *Candida no-albicans*, acorde

a los recientes estudios donde el porcentaje es mayor para estas especies, siendo *Candida tropicalis* la especie más aislada.

Este estudio descriptivo basado en historias clínicas revisadas en un hospital de tercer nivel, constituye uno de los primeros estudios realizados en nuestro país sobre fungemias. Del total de hemocultivos, se obtuvo que la mayor frecuencia estuvo en el sexo masculino, aunque con poca diferencia, con un total de 51% y la mayoría de casos oscila entre 40 a 64 años (35%); lo cual coincide con un estudio realizado en Argentina, “Fungemias en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires, 2012”, donde describe que el sexo masculino es ligeramente más predominante con un 51%, con una edad que predomina entre 20-64 años (45%) (16). El servicio donde se aisló la mayoría de casos por fungemia fue el de UCI - CIQ acorde a otras publicaciones (17,24); además en su mayoría los casos desarrollaron la infección durante la hospitalización (95%), constatado por la mediana del tiempo transcurrido entre el ingreso del paciente y la toma del hemocultivo positivo que fue de 30.8 días, similar al de la mayoría de revisiones, que muestra una incidencia pico en la tercera y cuarta semana de internación (16, 25). Se demostró que el uso de CVC es el dispositivo predominante en pacientes con fungemia seguido por intubación endotraqueal, el predominio del uso de CVC coincide con lo descrito por otras publicaciones (17,26); sin embargo, se reporta en segundo lugar al uso de nutrición parenteral, esta diferencia se podría explicar al uso restringido de nutrición parenteral en nuestro hospital. Las comorbilidades están comúnmente presentes en pacientes con fungemia; estos afectaron a más de la mitad de los pacientes en el presente estudio. Como se encontró en varias publicaciones previas, la enfermedad renal, cardiovascular, y la inmunosupresión debido a diabetes mellitus y neoplasias sólidas eran enfermedades subyacentes comunes (5).

Se obtuvo que la mayoría de pacientes con fungemias fueron adultos entre 40-64 años; sin embargo, no se demostró asociación estadística con mortalidad en este grupo de edad. La

asociación significativa se encontró en dos grupos vulnerables que son los adultos mayores y los neonatos. La inmunodeficiencia podría explicar parte de este resultado, al igual que la inmadurez inmunológica es un factor importante en los neonatos (16). Un estudio realizado en 23 hospitales de EE. UU. por Horn et al, entre 2004 y 2008, que involucraron 2019 pacientes, determinaron una asociación estadísticamente significativa entre las siguientes variables y las levaduras de *Candida* aisladas: sexo masculino ($p = 0.002$), terapia antifúngica previa ($p < 0.01$), ingreso de la UCI neonatal ($p < 0.01$), cirugía previa (excluido el trasplante) ($p < 0.05$), ventilación mecánica-intubación endotraqueal ($p < 0.05$), nutrición parenteral ($p < 0.05$), neutropenia ($p < 0.01$). En este estudio verificamos una asociación estadísticamente significativa con mortalidad entre uso de dispositivo, como intubación endotraqueal (26).

La inmunosupresión por VIH es un factor que se asocia a fungemia por el género no-*Candida* y esto es debido a que hongos de la especie *Criptococcus neoformans*, que fue la más aislada en este grupo, es un hongo oportunista y suele ser adquirida en la comunidad; en nuestro estudio también se demostró una asociación entre fungemia de la comunidad y este género. Además se ha visto que está relacionado no solo con la inmunosupresión por VIH si no también con enfermedad renal crónica, corticoterapia y terapia de reemplazo renal, así como con inmunosupresores propios para enfermedades del colágeno (21). Por último, el antecedente de cirugía no abdominal se asocia a fungemia por especies *Candida* no-*albicans*, al igual que en un estudio realizado en un Centro Neurológico en Argentina donde la incidencia de esta especie es mayor y está asociada a cirugías no abdominales (28); además otro factor que se relaciona a esta fungemia es el uso de antimicótico, posiblemente atribuido a la resistencia que tienen estas especies a los antifúngicos más usados (11).

Algunas limitaciones del estudio fueron la realización de éste en un solo centro; además de incluir solo a pacientes con hemocultivo positivo, a pesar de tener una sensibilidad baja, debido a que en el hospital no se cuenta con otros métodos moleculares diagnósticos.

Asimismo al ser un estudio retrospectivo la calidad de datos depende de las historias clínicas, de las cuales una cantidad significativa fueron excluidos principalmente por estar extraviadas o incompletas.

9. CONCLUSIONES:

Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con fungemias en la población estudiada fue predominantemente: tener una edad entre 40 a 64 años, hospitalización en servicios de unidad crítica y medicina interna, tener comorbilidad renal y/o cardiovascular, ser portador de dispositivos invasivos, más aún de catéter venoso central, el uso de antibiótico de amplio espectro y estancia prolongada.

Los extremos de la vida: adultos mayores y neonatos, tener como comorbilidad enfermedad cardiovascular y los dispositivos como intubación endotraqueal son factores relacionados a mortalidad. La fungemia por el género no-*Candida* está asociado a inmunosupresión por VIH y fungemia de la comunidad. El antecedente de cirugía no abdominal y el uso de antimicótico está asociado a fungemia por especies *Candida* no-*albicans*.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS:

No existió ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente, con los autores, incluyendo ningún interés financiero o de otra índole.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ausina V, Moreno S. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Buenos Aires, Madrid, Médica Panamericana, 2005.
2. Cueto M, Pascual A. El hemocultivo pediátrico, indicaciones y técnica. *Annales Pediatría Contin.* 2007;5:279-82.
3. Michael A. Pfaller, Mariana Castanheira; Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis, *Medical Mycology*,2016. 54,1-22.

4. Couto FM, Macedo DP, Neves RP. Fungemia in a university hospital: An epidemiological approach. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44(6):745-8.
5. Anunnatsiri S, Chetchotisakd P, Mootsikapun P. Fungemia in non-HIV- infected patients: a five-year review. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(1):90-6.
6. Tobar E, Silva F, Olivares R, Gaete P, Luppi M. Candidiasis invasoras en el paciente crítico adulto. *Rev. chil. infectol.* 2011; 28(1): 41-49.
7. Fujitani S, Ricardo-Dukelow M, Kamiya T, Sullivan L, Low L. Ethnicity and other possible risk factors for candidemia at 3 tertiary care university hospitals in Hawaii. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(11):1261-3.
8. Amaral S, Tavares J. Etiology of Fungemia in Neonates: Four Decades of Case Reports. *Open Journal of Medical Microbiology.* 2014; 4: 97-105.
9. Lagrou K, Verhaegen J, Peetermans WE, De Rijdt T, Maertens J, Van Wijngaerden E. Fungemia at a tertiary care hospital: incidence, therapy, and distribution and antifungal susceptibility of causative species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(8):541-7.
10. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25(8):628-33.
11. Bustamante B, Martins M. A, Bonfietti L. X, Szeszs M. W, Jacobs J, Garcia C, Melhem M. S. C. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* isolates from bloodstream infections in Lima, Peru. *Journal of Medical Microbiology.* 2014; 63: 855–860.
12. Oliveira VK, Ruiz Lda S, Oliveira NA, Moreira D, Hahn RC, Melo AS, Nishikaku A. Fungemia caused by *Candida* species in a children public hospital in the city of São Paulo, Brazil: study in the period 2007-2010. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2014; 56(4):301-5.

13. Xiurong D, Donghui Y, Wei S, Zhaoyin Z, Ruirui S, Jianrong S. Epidemiology and risk factors for nosocomial *Non-Candida albicans* candidemia in adult patients at a tertiary care hospital in North China. *Medical Mycology*, 2015, 53, 684–690
14. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, Skrami S, Manso E. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. The Candidemia Study Group. July – 2015.
15. Jichang C, Yongjiang J, Ba W, Yanling D, Shaolin X, Peixu Q, Jinjian F. Epidemiology of and risk factors for neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. Chen et al. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:700.
16. López L, Tiraboschi I, Schijman M, Bianchi M, Guelfand L, Cataldi S. e integrantes de la Red de Micología de la Ciudad de Buenos Aires. Fungemias en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Rev Iberoam Micol.* 2012; 29(3):144–149.
17. Hoffmann-Santos HD, Paula CR, Yamamoto AC, Tadano T, Hahn RC. Six-year trend analysis of nosocomial candidemia and risk factors in two intensive care hospitals in Mato Grosso, midwest region of Brazil. *Mycopathologia.* 2013; 176(5-6):409-15.
18. Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz- Telles F, Nouér SA, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.* 2014; 40(10):1489-98.
19. Del Palacio A, Villar J, Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol.* 2009; 26(1):2-7.
20. Reséndiz J., Morales J. Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida sp.* en niños. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2007; 64(2): 91-98.

21. Yamamoto M, Takakura S, Hotta G, Matsumura Y, Matsushima A, Nagao M, Ito Y et al. Clinical characteristics and risk factors of non-Candida fungaemia. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:247.
22. Keckich DW, Blair JE, Vikram HR. *Coccidioides* fungemia in six patients, with a review of the literature. *Mycopathologia.* 2010; 170(2):107-15
23. Nakase K, Suzuki K, Kyo T, Sugawara Y, Kageyama S, Katayama N. Utility of Miconazole Therapy for *Trichosporon* Fungemia in Patients with Acute Leukemia. *Advances in Microbiology.* 2013; 3(8A): 47-51.
24. Rodriguez L , Bustamante B, Huaroto L, Agurto C, Illescas R, Ramirez R, Diaz A, Hidalgo J . A multi-centric Study of *Candida* bloodstream infection in Lima-Callao, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. (2017) *PLoS ONE*, 12 (4) , art. no. e0175172
25. Levallois J., Nadeau-Fredette A., Labbé A., Laverdière M., Ouimet D., Vallée M. A single-centre 10-year experience with *Candida* bloodstream infections *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 20 (2009), pp. 45-50
26. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1695–703.
27. Villalobos Juan M, Castro José A, Avilés Alvaro, Peláez M. Claudia, Somogyi Teresita, Sandoval Lilliana. *Candida parapsilosis*: principal causa de candidemia en un hospital de referencia para adultos de Costa Rica. *Rev. chil. infectol.* 2016; 33(2): 159-165.
28. Cornisteina W., Mora A., Orellana N., Capparelli F. y Del Castillo M. *Candida*: epidemiología y factores de riesgo para especies no *albicans*. *Rev. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:380-4.

12. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS:

Figura 1. Selección de los casos para el estudio y razones de exclusión

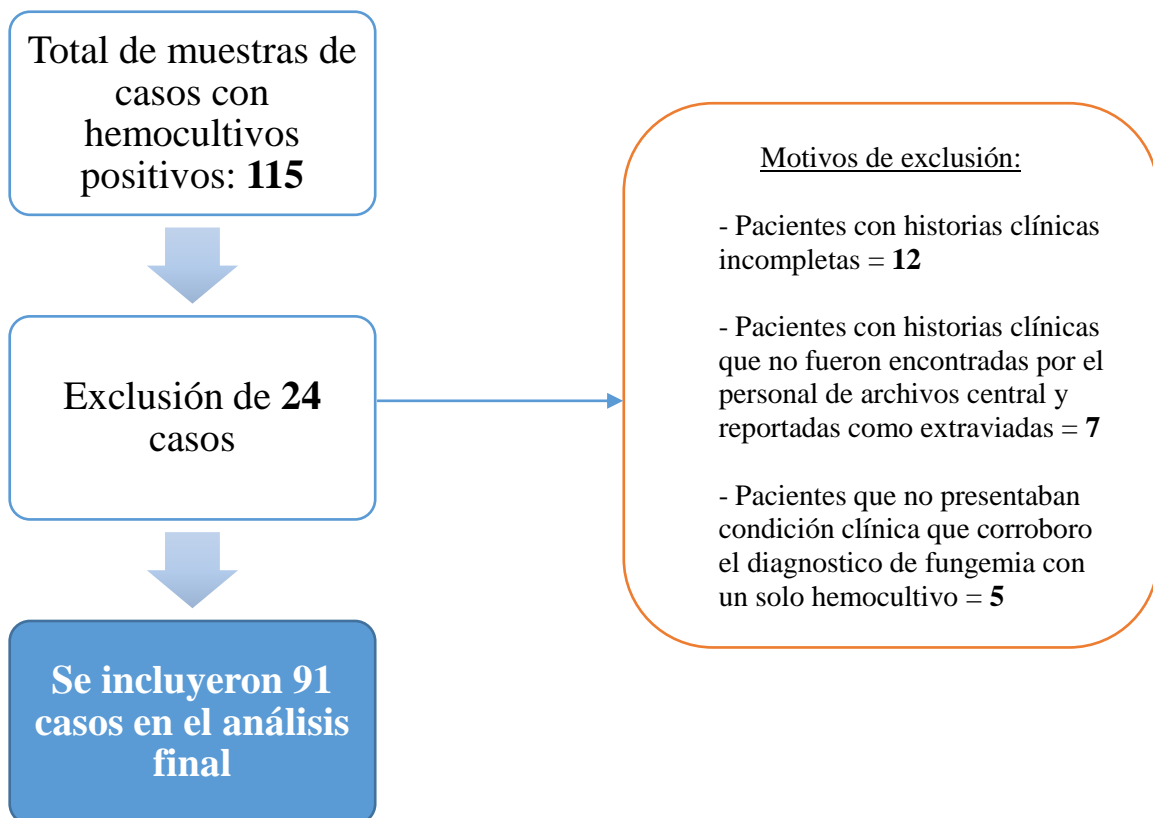


Tabla N° 1: Características epidemiológicas y clínicas de 91 pacientes con Fungemias atendidos en un Hospital de Tercer Nivel. 2013–2015. Lima-Perú

Características			Fungemias (n total = 91)
Epidemiológicas	Sexo	Femenino	45(49%)
		Masculino	46(51%)
	Edad Me(Rango)		47(0.02-95)
	Grupo de edad	0 a 1 mes	9(10%)
		1mes a 15 años	7(8%)
		16 a 29 años	3(3%)
		30 a 39 años	8(9%)
40 a 64 años		35(38%)	
≥ 65 años	29(32%)		
Clínicas	Servicio de Hospitalización	UCI-CIQ	25(27%)
		Medicina Interna	23(25%)
		Cirugía	16(18%)
		Medicina Tropical	8(9%)
		Emergencia - Observación	6(7%)
		UCI Pediatría	11(12%)
		Pediatría	2(2%)
	Comorbilidades	Cardiovascular	33(36%)
		Renal	43(47%)
		Hematológica	1(1%)
	Dispositivos invasivos	Catéter venoso central (CVC)	62(68%)
		Nutrición parenteral	19(21%)
		Ventilación mecánica	27(30%)
		Intubación endotraqueal	32(35%)
	Cirugía previa	Cirugía abdominal	34(37%)
		Cirugía no abdominal	14(15%)
	Hospitalización previa		12(13%)
	Hemodiálisis		7(8%)
	Inmunosupresión	Neutropenia	2(2%)
		VIH	6 (7%)
		Neoplasia solida	10(11%)
		Neoplasia hemática	1(1%)
		Corticoterapia	18(20%)
		Diabetes	15(16%)
	Uso de fármaco	Antibiótico amplio espectro	74(81%)
		Antimicótico	24(26%)
	Tiempo de hospitalización Me(rango)		61.7(2-730)
Estancia prolongada		70(77%)	
Tiempo de hospitalización hasta toma de Hemocultivo Me(rango)		30.8 (0-270)	
Fungemia de la Comunidad		5(5%)	
Fungemia Intrahospitalaria		86(95%)	
Mortalidad		48(53%)	

Tabla N° 2: Exploración de factores asociados a Mortalidad, no-*Candida* y *Candida no-albicans*

Variables ^o	Mortalidad		No- <i>Candida</i> ^c		<i>C. no-albicans</i> ^a				
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR	(IC 95%)	P		
0 a 1 mes	8.4(1.004 - 70.23)	0.01	0(0 - 6.29)	0.26	0.32(0.07 - 1.4)		0.13		
40 a 64 años	0.35(0.14 - 0.84)	0.02	0.78(0.13 - 4.54)	0.79	2.3(0.91 - 5.7)		0.07		
≥ 65 años	2.69(1.06 - 6.85)	0.02	0.4(0.04 - 3.65)	0.23	0.96(0.38 - 2.42)		0.94		
Enfermedad Renal	1.81(0.78 - 4.16)	0.08	2.35(0.4 - 13.57)	0.18	0.91(0.38 - 2.15)		0.83		
Enfermedad cardiovascular	7.92(2.81 - 22.29)	< 0.001	1.83(0.34 - 9.65)	0.25	0.93(0.38 - 2.3)		0.89		
Catéter venoso central (CVC)	1.3(0.53 - 3.14)	0.28	0.2(0.03 - 1.21)	0.04	2.19(0.8 - 5.67)		0.1		
Nutrición parenteral	1.71(0.6 - 4.85)	0.16	0(0 - 2.44)	0.11	1.3(0.46 - 3.84)		0.58		
Ventilación mecánica	2.2(0.85 - 5.63)	0.06	0(0 - 1.46)	0.054	1.74(0.67 - 4.51)		0.25		
Intubación Endotraqueal	3.47(1.37 - 8.78)	0.003	0.34(0.03 - 3.11)	0.18	1.56(0.63 - 3.89)		0.33		
Cirugía abdominal	0.69(0.29 - 1.62)	0.2	0(0 - 1.03)	0.03	0.88(0.36 - 2.13)		0.78		
Cirugía no abdominal	1.23(0.39 - 3.89)	0.72	1.1(0.11 - 10.26)	0.43	4.92(1.01 - 23.79)		0.04		
VIH	1.86(0.32 - 10.72)	0.26	27(3.8 - 196)	0.001	0.35(0.03 - 4.06)		0.40		
Corticoterapia	2.82(0.91 - 8.73)	0.03	0(0 - 2.62)	0.1	0.9(0.31 - 2.56)		0.84		
Antimicótico	0.86(0.33 - 2.1)	0.37	3.04(0.57 - 16.26)	0.11	4.25(1.29 - 14.03)		0.02		
Estancia prolongada	0.47(0.15 - 1.3)	0.07	1.53(0.16-13.95)	0.38	1.9(0.7 - 5.38)		0.2		
Fungemia de la comunidad^h	1.36(0.21 - 8.6)	0.73	13.6(1.75 - 106.3)	0.01	0.35(0.03 - 4.06)		0.4		
Variables cuantitativa	Fallecidos	No fallecidos	*p	<i>Candida</i>	<i>no-Candida</i>	*p	<i>C. albicans</i>	<i>C. no-albicans</i>	*p
	Me(Ds)	Me(Ds)		Me (Ds)	Me (Ds)		Me (Ds)	Me (Ds)	
Edad	50.81 (31.77)	44.83 (21.96)	0.29	48.17 (3.05)	45.33 (8)	0.75	46.5 (31.6)	49.40 (25.6)	0.64
Tiempo de hospitalización	38.35 (4.79)	87.79 (23.09)	0.04	63.8 (12.2)	32.16 (7.53)	0.03	44.72 (39.6)	77.8 (143.3)	0.18
THTH	29.43 (4.46)	32.04 (8.6)	0.78	32 (4.9)	11.8 (5.24)	0.01	24.05(25.9)	37.8 (55.5)	0.17

^o Para cada variable el grupo control está representado por el grupo de casos que no presenta tal característica. ^c El grupo control es representado por casos con fungemia por género *Candida*. ^a El grupo control está representado pacientes con fungemia por *C. albicans*. ^h El grupo control lo representa pacientes con fungemias intrahospitalarias. *p = T de student para muestras independientes $Pr(|T| > |t|)$. Abreviatra: THTH tiempo de hospitalización hasta toma de hemocultivo.

ANEXO 1

Ficha de Recolección de Datos

N° de caso		1	2	3	4
Fecha de hemocultivo					
Fecha de nacimiento					
Fecha de admisión					
Sexo	Femenino				
	Masculino				
Grupo de edad	0 a 1 mes				
	1mes a 11 años				
	12 a 17años				
	18 a 29 años				
	30 a 64 años				
	≥ 65 años				
Servicio de Hospitalización	UCI-CIQ				
	Medicina interna				
	Cirugía				
	Medicina Tropical				
	Emergencia - Observación				
	UCI Pediatría				
Comorbilidades	Cardiovascular				
	Renal				
	Hematológica				
	Catéter venoso central (CVC)				
	Nutrición parenteral				
	Ventilación mecánica				
Dispositivos invasivos	Intubación endotraqueal				
	Cirugía abdominal				
	Cirugía no abdominal				
Cirugía previa					
Hospitalizaciones previas					
Hemodiálisis					
Inmunosupresión	Neutropenia				
	VIH				
	Neoplasia solida				
	Neoplasia hemática				
	Corticoterapia				
	Diabetes				
Uso de fármaco	Antibiótico amplio espectro				
	Antimicótico				
Mortalidad					
Fecha de alta					