ARTICULO ORIGINAL

Infecciones fúngicas en un Servicio de Terapia Intensiva de Adultos de un hospital especializado

Fungal infections in Intensive Care Service of a specialized hospital Adults

Gilberto Gill¹

RESUMEN

Introducción: las infecciones fúngicas son frecuentes en las Unidades de Terapia Intensiva, debida a múltiples factores predisponentes. **Objetivos:** determinar la prevalencia de infecciones fúngicas y las características clínicas de los pacientes afectados. **Metodología:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, realizado en pacientes adultos internados en el Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) en el año 2013. **Resultados:** fueron incluidos 1034 pacientes, encontrándose 85 con infección por hongos (prevalencia 8,22%). Las especies más frecuentemente aisladas fueron: *Cándida* spp. (51,76%), *C. tropicalis* (27,06%) y *C. albicans* (14,12%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (91,76%), diabetes mellitus (44,71%) y obesidad (28,24%). Los sitios de aislamientos predominantes fueron el urocultivo (51,76%), hemocultivo (22,35%) y secreción traqueal (21,18%). Hubo 26 óbitos (30,59%). Los factores asociados al óbito fueron los score APACHE y SOFA elevados. **Conclusiones:** la prevalencia de infecciones fúngicas fue 8,22%, con predominio de *Cándida* spp. La mortalidad fue 30,59%. **Palabras claves:** infecciones fúngicas, *Cándida*, terapia intensiva, prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: fungal infections are common in intensive care units due to multiple risk factors. **Objectives:** To determine the prevalence of fungal infections and clinical characteristics of affected patients. **Methodology:** observational, descriptive and retrospective study, conducted in adult patients admitted to the Intensive Care Service of the National Hospital (Itauguá, Paraguay) in 2013. **Results:** 1034 patients were included, been 85 with patients affected fungal infection (prevalence 8, 22%). The most frequently isolated species were: *Candida* spp. (51.76%), *C. tropicalis* (27.06%) and *C. albicans* (14.12%). The most common comorbidities were hypertension (91.76%), diabetes mellitus (44.71%) and obesity (28.24%). Predominant sites of isolation were urine culture (51.76%), blood culture (22.35%) and tracheal secretion (21.18%). There were 26 deaths (30.59%). Factors associated with death were the high APACHE score and SOFA. **Conclusions:** The prevalence of fungal infections were 8.22%, with a predominance of *Candida* spp. Mortality was 30.59%.

Keywords: fungal infections, *Candida*, intensive care, prevalence.

INTRODUCCIÓN

Los hongos son organismos considerados oportunistas y están presentes no solo en la materia orgánica en descomposición y en aire; además de estos ambientes, son encontrados también en muebles y, en los hospitales, en los equipamientos de refrigeración¹. Las infecciones fúngicas en hospitales pasaron a tener una gran importancia en los últimos años, debido a su aumento progresivo y las altas tasas de morbilidad y mortalidad^{1,2}.

Muchas de estas infecciones son adquiridas por vía endógena y otras por vía exógena, siendo la última proveniente de las manos de los trabajadores de salud, instrumentos terapéuticos, biomateriales, entre otras fuentes ambientales^{2,3}.

Normalmente afectan a individuos que utilizan drogas inmunosupresoras para trasplante de órganos, con cáncer y en tratamiento intensivo de quimioterápicos, que hacen uso amplio de antibióticos, los que utilizan alimentación parenteral y además de los pacientes seropositivos para VIH^{1,4}. Se sabe ahora que nuevas especies fúngicas son identificadas en pacientes inmunocomprometidos. Así, las infecciones oportunistas más prevalentes son la candidiasis (*Candida albicans* y otras especies), la aspergilosis (varias especies del género *Aspergillus*, principalmente *Aspergillus fumigatus*), criptococosis (*Cryptococcus neoformans*) y las mucormicosis (*Rhizopus oryzae*)⁴⁻⁵. Además de estas, muchas micosis sistémicas endémicas se están tornando frecuentemente de carácter oportunista en pacientes inmunodeprimidos, como el caso de histoplasmosis y coccidioidomicosis⁶.

El género *Cándida* corresponde a cerca de 80% de las infecciones fúngicas documentadas en los hospitales terciarios⁶. Este hongo es una levadura que coloniza la flora normal del cuerpo humano, como por ejemplo piel, boca, intestino y vagina⁶. Normalmente estos microorganismos se tornan patógenos cuando ocurren alteraciones en los mecanismos de defensas del huésped, por compromiso de las barreras anatómicas por procedimientos invasivos y cuando la flora bacteriana competidora es eliminada debido al uso prolongado de antibióticos⁷.

Las infecciones por *Cándida* se presentan con diversas manifestaciones conforme a la zona afectada, pudiendo ser superficiales o invasivas. Infecciones de piel y mucosas son comunes en pacientes saludables con pequeñas alteraciones fisiológicas como por ejemplo la candidiasis vaginal en mujeres. Las infecciones sistémicas son potencialmente letales principalmente en individuos debilitados, pueden comprometer vísceras como consecuencia de la diseminación hematológica del hongo por el organismo, o sea hay candidemia⁷.

En pacientes quirúrgicos, algunos factores como la edad, patología asociada, internación en el hospital, tipo y complejidad de la cirugía, experiencia y habilidad del cirujano y localización de la incisión contribuyen para la ocurrencia de infecciones y, por tanto, mayor riesgo de mortalidad en pacientes quirúrgicos^{8,9}. Es necesario que el profesional de salud esté consciente de los problemas que las infecciones hospitalarias pueden causar al paciente debilitado, principalmente cuando son infecciones fúngicas. Es importante identificar el agente causal de la infección y las manifestaciones que pueden ocurrir y los medios en donde estos

1. Médico Residente. Postgrado en Terapia Intensiva de Adultos. Hospital Nacional. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. (Itauguá, Paraguay)

Correo electrónico: gillgilberto29@gmail.com

Artículo recibido: 06 de septiembre de 2015. Artículo aprobado: 12 de octubre de 2015.

organismos sobreviven para así hacer un mejor planeamiento en la asistencia del paciente¹⁰.

Recientes reportes sitúan a la candidemia entre el 4° y 5° lugar de los aislados positivos de hemocultivos en pacientes hospitalizados, con un total de 8 a 15% de hemocultivos positivos^{2,3}. En Latinoamérica se ha descrito una incidencia elevada, de hasta 2,49 casos /1.000 admisiones, lo que corresponde a 0,37 casos por 1.000 pacientes-día¹¹. La mortalidad cruda descrita para esta entidad varía entre 35 y 75%. Esta variación depende, entre otros factores, de las características del grupo de pacientes estudiados (comorbilidad, gravedad previa a la aparición de candidemia) y del país donde se efectuó el análisis¹².

Existe controversia en la literatura médica respecto a cuánto de la elevada mortalidad corresponde a “mortalidad atribuible”, con estudios que la sitúan en un amplio margen de 5 a 70%. Muy probablemente, entre 30 y 50% de los fallecidos sean directamente debidas a la infección fúngica, ello sin considerar el reconocido subdiagnóstico de esta condición, como lo reflejan estudios realizados post mortem. Otro dato relevante ha sido el progresivo incremento en la importancia relativa de las candidas no albicans, las cuales han pasado como grupo a representar alrededor de 50% de los aislados de *Cándida* en hemocultivo¹³.

Respecto al comportamiento epidemiológico de la candidiasis en la Unidad de cuidados intensivos de adultos (UCI), existen escasos reportes en la literatura científica que analicen la incidencia en esta población de pacientes en particular. Sí es claro en los estudios epidemiológicos efectuados, que entre 45 y 70% de los pacientes con candidemia provienen de la UCI. Asimismo, se ha documentado que la incidencia de candidemia en UCI es de alrededor de 7 veces superior a la observada en pacientes de sala¹⁴. Dentro de los estudios que abarcan exclusivamente pacientes admitidos a UCI, se halla el de Bassetti y cols. Éste revela un incremento en la incidencia de candidemia en 5 años de observación, desde 1,25 a 3,06 episodios/10.000 pacientes días-año, así como un incremento en la proporción de candidas no albicans¹⁵.

Otro hecho relevante del punto de vista epidemiológico es que, recientemente, se ha descrito un incremento en los aislamientos en sangre de *Candida* spp en infecciones adquiridas en la comunidad¹⁶. Una proporción elevada de estos episodios, sin embargo, se ubican más bien bajo el concepto de infecciones asociadas a los cuidados de la salud, al tratarse de pacientes institucionalizados, portadores de catéter urinario permanente, haber egresado recientemente del hospital o estar en presencia de algún otro factor de riesgo. Estas no deben considerarse como comunitarias, son asociadas a la atención en salud o intrahospitalarias. En la actualidad, todavía se debe considerar que la mayor parte de las infecciones fúngicas invasoras por *Cándida* se presenta en la población de pacientes críticamente enfermos, como una complicación endógena tardía aparecida durante su estadía en UCI. Así, este individuo se coloniza por *Candida* spp en presencia de factores de riesgo y dispositivos invasores y, en su contexto de déficit inmunitario asociado a la enfermedad grave, se manifiesta como enfermedad sistémica.

Aunque este es el mecanismo predominante para las infecciones fúngicas invasoras por *Candida* spp, se ha descrito la presencia de infección exógena, generando brotes nosocomiales de candidemia, en relación a la trasgresión de recomendaciones en la prevención de infecciones asociadas a los cuidados de salud. Ello fue inicialmente reportado en población neonatal¹⁷, pero a la fecha hay reportes de brotes causados por diversas especies de *Candida* en pacientes de diversas dependencias como unidades hematológicas¹⁸.

Un estudio de vigilancia de casos de candidiasis en toda la extensión del Brasil reveló gran incidencia de tasas de candidemia: 2,49 casos por 1000 pacientes admitidos y 0,39 episodios por 1000 pacientes/día, que equivale a tasas entre dos a quince veces mayores que las tasas encontradas en países del hemisferio Norte, incluyendo Estados Unidos, Canadá, Noruega, Francia, Hungría, Suiza, Italia y España. Las razones para la alta incidencia en el Brasil se debe, posiblemente, a la combinación de múltiples factores, justamente con diferentes formas de asistencias y programas de entrenamiento de los profesionales de la salud, dificultades en la implementación de programas de control de infecciones, falta de recursos humanos en la UCI, prácticas menos eficientes de terapia antifúngica y falta de profilaxis en pacientes de alto riesgo¹⁹.

El diagnóstico presuntivo es fundamentalmente clínico y se basa en la aparición de signos y/o síntomas de infección, en un paciente con factores de riesgo y/o colonización documentada por *Candida* spp y otros hongos. Dentro de los síntomas y signos se encuentran la presencia de fiebre, taquicardia e hipotensión arterial. Lamentablemente, estos hallazgos son inespecíficos presentándose también en otras complicaciones infecciosas de pacientes admitidos a UCI. Las candidemias se presentan con invasión tisular en menos de 3% de los casos y las lesiones dérmicas secundarias no llegan a 10% de los mismos. Por ello no se recomienda la búsqueda dirigida de compromiso visceral, a excepción de los pacientes que desarrollan candidemias persistentes o evidencia de falla a tratamiento²⁰. Pese a lo anterior, el examen de fondo de ojo se debe realizar rutinariamente a estos pacientes, dada su fácil disponibilidad y bajo costo.

En la perspectiva del médico intensivista, el paciente se manifiesta habitualmente como un nuevo cuadro de sepsis grave, con la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de intensidad variable. Ello se presenta, por lo general, en la segunda o tercera semana de estadía en la UCI. Ha sido documentado que la candidemia puede manifestarse de forma aislada como choque séptico, lo que se asocia a una elevada presencia de falla multiorgánica y mortalidad²¹. Ninguna de las manifestaciones clínicas en la infección fúngica es específica ni está presente en más de 70 a 80% de los casos, existiendo una proporción de pacientes en los que el cuadro clínico es poco manifiesto e incluso sólo se documenta en la necropsia²². Por ello, en presencia de un cuadro de “nueva fiebre en el paciente crítico” y/o de reaparición de disfunción cardiovascular, es necesario considerar la presencia de infección invasora por *Candida*. La aproximación tradicional que se realiza en pacientes críticos en quienes se sospecha un segundo evento infeccioso es la evaluación sistemática de las complicaciones infecciosas más frecuentes como son la neumonía asociada a ventilación mecánica, la infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central, la infección del tracto urinario asociada a catéter urinario y la búsqueda de complicaciones locales en el paciente quirúrgico. Esta aproximación debería incorporar siempre una evaluación del riesgo de presentar una candidiasis como recomiendan recientes guías del enfrentamiento

del paciente febril en UCI²³, ya que uno de los errores frecuentes que se cometen en este escenario es la no sospecha clínica de esta condición, haciéndose el diagnóstico en forma tardía. Ante la ausencia de un cuadro clínico específico se ha sugerido que, para favorecer el diagnóstico clínico precoz de esta condición, sería necesario el reconocimiento de los factores de riesgo clínicos y la presencia de colonización por *Candida* spp. Los principales factores de riesgo para la aparición de infección invasora por *Candida* mencionados en la literatura médica se señalan en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a candidiasis

Internación en Unidades de cuidados intensivos
Uso de catéter venoso central
Insuficiencia renal
Cirugía abdominal
Pancreatitis aguda
Neutropenia
Administración de antibióticos de amplio espectro
Nutrición parenteral central

Diagnóstico

Además del reconocimiento de la presencia de factores de riesgo clínicos, se ha documentado que la colonización por *Candida* spp en piel, mucosas o vía aérea, es un evento que habitualmente precede a la infección sistémica²²⁻²⁴. En virtud de ello, se han tratado de desarrollar sistemas de puntuación que faciliten el diagnóstico precoz y la decisión del inicio empírico de antifúngicos. Hace ya 15 años, Pittety y cols desarrollaron un sistema de puntuación basado en la presencia de colonización por *Candida*²³. Recientemente, el grupo español colaborativo en la investigación de infecciones fúngicas desarrolló el denominado “Puntaje *Candida*”, el cual podría tener un rol en la decisión de no iniciar terapia empírica, al documentarse un elevado valor predictor negativo de este sistema de puntuación^{24,25}. Ello se traduce que en presencia de menos de tres puntos en este sistema es muy improbable que un paciente presente esta condición (tabla 2). Es necesario considerar que en todos los sistemas de puntuación estudiados para estratificar el riesgo de candidiasis invasiva, la búsqueda de colonización por *Candida* se efectúa mediante vigilancia microbiológica sistemática de los sitios colonizados, lo que incorpora sitios no evaluados habitualmente por el médico clínico. En esta escala en particular se evalúan al ingreso, y luego cada semana hasta el egreso, los siguientes sitios o muestras: aspirado traqueal, exudado orofaríngeo, aspirado gástrico y orina. Pueden considerarse además muestras tales como deposiciones, exudados de heridas, drenajes y algunos más evidentes como sangre y líneas endovasculares.

Tabla 2. Puntaje *Candida*²⁴

Criterios	Puntaje
Cirugía al ingreso a Unidad de cuidados intensivos	0: ausente 1: presente
Nutrición parenteral central (NPC)	0: ausente 1: presente
Sepsis grave	0: ausente 1: presente
Colonización multifocal por <i>Candida</i> sp	0: ausente 1: presente
Puntaje <i>Candida</i> = 1 x (cirugía) + 1 x (NPC) + 2 x (sepsis grave) + 1 x (colonización multifocal)	

El Puntaje *Cándida*, solo o en conjunto con otros biomarcadores, parece un medio a convertirse en apoyo real para el diagnóstico de; sin embargo, es necesario destacar que requiere la búsqueda semanal de sitios colonizados como aspirado traqueal, hisopado rectal, orina, piel, aspirado gástrico y sangre. La costo efectividad de esta estrategia en escenarios con baja incidencia de candidiasis y de bajo empleo de anti fúngicos, aún no está definida.

Parte de las dificultades diagnósticas de esta condición se debe además a que a la fecha no hay técnicas de laboratorio rápido que permitan guiar el inicio de la terapia antifúngica empírica. Se encuentran en desarrollo técnicas de medicina molecular (reacción de polimerasa en cadena), de medición de algunas moléculas producidas por *Cándida* spp, y componentes de la pared fúngica (3-D-glucano). Estas técnicas, así como la PCR cuentan a la fecha con datos alentadores, con estudios que muestran una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico²⁷. Pese a estos avances, aún se espera un mayor desarrollo y validación de estas nuevas técnicas, por lo que el grado de sospecha clínica y la estratificación de riesgo según sea la presencia de colonización por *Cándida* y/o factores de riesgo se mantienen como el eje diagnóstico²⁸.

Los hemocultivos son fundamentales en el diagnóstico. Para optimizar su rendimiento deben obtenerse dos o tres muestras mediante punción de vía periférica, en cantidad superior a 20 ml, y ser procesadas por métodos automatizados. Independientemente del número de hemocultivos obtenidos, el valor predictor de candidemia de sólo un cultivo positivo es alto y requiere tratamiento. Si el hemocultivo está asociado a presencia de catéter venoso central, éste debe ser retirado. En pacientes neutropénicos hay clara evidencia de una mayor mortalidad si los dispositivos endovasculares se preservan y, en el paciente crítico, el manejo no debiese ser distinto en este aspecto. La sensibilidad de los métodos microbiológicos (hemocultivo automatizado) alcanza apenas alrededor de 50 a 60%. Además, hay que considerar el tiempo habitual de demora entre la toma de la muestra y el aislamiento e identificación de la especie de *Cándida* tarda entre 72 a 96 horas.

Si se configura el escenario de sospecha clínica de infección fúngica invasora por *Cándida* spp, lo recomendado entonces es la toma de cultivos (sangre y de otros sitios bajo la sospecha clínica) e inicio de terapia anti fúngica.

En algunos casos, además de evidenciar mediante el cultivo la presencia de *Cándida* spp, se hace necesario conocer la susceptibilidad a los diferentes antifúngicos, en especial a fluconazol, dada la emergencia de cepas no susceptibles de *C. albicans* y de algunas otras especies como *Cándida glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*²⁹. A esto se suma el reporte de cepas resistentes a equinocandinas o con concentración inhibitoria mínima (CIM) elevada para anfotericina B. En la actualidad existen dos recomendaciones internacionales para determinar la susceptibilidad antifúngica frente a especies de *Cándida*, la del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) y del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), los cuales difieren en la metodología y puntos de corte, por lo que los resultados utilizando uno u otro método no son extrapolables entre sí. No existe un claro acuerdo acerca de en qué casos hay que realizar estudio de susceptibilidad pero sería recomendable en las siguientes situaciones:

- Aislamientos de *Cándida* spp provenientes de sitios estériles, en especial cuando se trate de *Cándida* no *albicans*. No es necesario contar con susceptibilidad a fluconazol en aislados de *C. krusei* ya que es una especie intrínsecamente resistente.
- En casos de pacientes con infecciones que no responden a terapia o que presentan infección por *Cándida* spp mientras se encuentran en profilaxis o tratamiento antifúngico.
- En pacientes con infecciones recurrentes por *Candida* spp o con antecedentes de tratamientos prolongados con azólicos^{29,30}.

Para el adecuado tratamiento de la candidiasis es necesaria una terapia antifúngica óptima, lo que implica al menos cuatro conceptos:

1. Adecuada cobertura de la especie de *Cándida* identificada (eficacia en la erradicación microbiológica).
2. Un perfil de seguridad adecuado en un grupo de pacientes que frecuentemente tiene alteraciones en la función cardiovascular, renal y/o hepática.
3. El momento adecuado para el inicio de la terapia antifúngica.
4. El costo de las alternativas disponibles³⁰.

En conjunto con la decisión del antifúngico a emplear, sus dosis y tiempos de empleo, es necesario destacar algunos aspectos generales. En primer lugar, se recomienda el retiro de catéteres centrales en pacientes con candidemia, debido a la posible colonización de los mismos. Ello es posible la mayor parte de las veces; sin embargo, en algunos pacientes sin opción de otro acceso, podrían tomarse cultivos pareados de los lúmenes y certificar la ausencia de colonización por *Cándida*. En los pacientes quirúrgicos, siempre realizar búsqueda de complicación intraabdominal, y proceder al drenaje quirúrgico o percutáneo de las colecciones documentadas. Finalmente, aunque la nutrición parenteral central ha sido descrita como factor de riesgo de candidemia, ello parece deberse más a que su uso es un marcador de gravedad. De todas formas, y como en otras condiciones de los pacientes críticos, debiera privilegiarse el soporte nutricional por vía enteral en la medida que las condiciones del paciente lo permitan.

Una consideración inicial a efectuar en el análisis del empleo de antifúngicos en pacientes críticos es la indicación bajo la cual se efectuó³¹. Esta puede ser clasificada como el empleo de terapia precoz o anticipatoria (pre-emptive therapy), uso empírico (en pacientes con sospecha clínica de candidiasis) y uso documentado (en pacientes con un cultivo positivo para *Cándida* spp en un sitio estéril).

Existen ensayos clínicos que solventan el empleo de fluconazol en pacientes críticos quirúrgicos con riesgo elevado de desarrollar formas invasivas. En estos pacientes, el empleo de fluconazol bajo el concepto de terapia preventiva reduce el riesgo de desarrollar candidemia, aunque el impacto en mortalidad no es claro³². Sin embargo, los estudios clínicos han sido confusos en las definiciones empleadas, confundiendo en ocasiones la terapia precoz con empírica y siendo difícil obtener conclusiones válidas. Por otra parte, el empleo indiscriminado de fluconazol en este escenario podría propiciar un incremento en la proporción de *Cándida* spp resistentes a este fármaco y su empleo tiene la limitación del incremento de costos en la atención y del riesgo, aunque bajo, de la aparición de efectos adversos a fluconazol. Actualmente no existe suficiente evidencia para su uso preventivo en la población de pacientes críticos, justificándose el empleo juicioso de terapia empírica, en particular, en pacientes críticos quirúrgicos, en los que aparecen elementos de inflamación y/o de infección activos y concentran factores de riesgo para el desarrollo de candidiasis³³⁻³⁵.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de las infecciones fúngicas en pacientes internados en la Terapia Intensiva de Adultos del Hospital Nacional.
2. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con infecciones fúngicas.
3. Describir las micosis sistémicas más frecuentes y sitios de aislamiento más frecuentes.
4. Determinar la presencia de comorbilidades asociadas a las infecciones fúngicas.
5. Determinar la relación de la mortalidad de los pacientes con infecciones fúngicas con las comorbilidades y los parámetros de gravedad clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: observacional, descriptivo, retrospectivo, con componentes analíticos.

Población de estudio: varones y mujeres, mayores de edad, internados en Terapia Intensiva del Hospital Nacional durante el 2013.

Criterios de inclusión

- Cultivos positivos para micosis sistémicas o profundas recolectados en la Terapia Intensiva de adultos del HNI.
- Criterios de exclusión
- Pacientes trasladados de otros hospitales
- Pacientes con VIH/SIDA
- Pacientes gestantes

Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

Variables: edad, sexo, diagnóstico micológico, estado al alta, score APACHE y SOFA, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, obesidad, tabaquismo, etilismo, afección autoinmune, días de internación, días de ARM, tratamiento

antibiótico.

Reclutamiento: se revisaron las historias clínicas de 1034 pacientes que ingresaron a UTI del Hospital Nacional en el año 2013, de los cuales fueron seleccionados los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio.

Gestión de datos: se diseñó una hoja de recolección de datos para extraer la información obtenida de las historias clínicas, estudios laboratoriales y de imagen; que luego fueron volcados en una base de datos que se procesó electrónicamente y el análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico Epi Info 7©. Para el análisis bivariado se usaron pruebas estadísticas (Chi2 y ANOVA).

Aspectos éticos

Se siguieron las normas éticas según la declaración de Helsinki de 1975 en la versión revisada de 1983. Por su diseño descriptivo, de observación, retrospectivo, no se influyó en los estudios ni tratamientos aplicados a los pacientes. Por otra parte, el registro de los datos obtenidos de la historia clínica, anamnesis y examen del paciente, se efectuó previa autorización del Jefe de Servicio y Jefa del Laboratorio. Se preservó en el anonimato la identidad de los pacientes estudiados. Los diagnósticos fueron validados por médicos especialistas en Terapia Intensiva e Infectología.

RESULTADOS

Ingresaron a UTI 1034 pacientes, encontrándose 85 pacientes con infección por hongos, dando una prevalencia de 8,22%.

Estudiando a esos pacientes, la edad media fue 54 ± 14 años (rango 21-84 años). La distribución de los sexos fue 45 (53%) varones y 40 (47%) mujeres.

Los diagnósticos de ingreso a UTI más frecuentes fueron los accidentes vasculares cerebrales (32,53%) y los postoperatorios de neoplasias (15,66%) (Ver tabla 3).

Tabla 3. Diagnósticos de ingreso de pacientes con micosis sistémica (n 85)

Diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
Accidente vascular cerebral	27	31,76%
Neoplasia	13	15,29%
Neumonía aguda de comunidad	9	10,59%
Abdomen agudo quirúrgico	7	8,24%
Traumatismo de cráneo	7	8,24%
Uremia	5	5,88%
Enf. pulmonar obstructiva crónica	4	4,71%
Sepsis	3	3,53%
Enfermedad tipo influenza	2	2,35%
Infarto agudo de miocardio	2	2,35%
Cetoacidosis diabética	1	1,18%
Crisis tirotóxica	1	1,18%
Gangrena de Fournier	1	1,18%
Síndrome de Guillain Barré	1	1,18%
Meningitis bacteriana aguda	1	0,0118
Neumonía intrahospitalaria	1	0,0118

La mediana del score APACHE al ingreso fue 14 (rango intercuartílico 11-16) y la del score SOFA fue 5 (rango intercuartílico 4-8). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (91,76%) (Ver tabla 4).

Tabla 4. Comorbilidades de pacientes con micosis sistémica (n 85)

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial	78	91,76%
Diabetes mellitus	38	44,71%
Obesidad	24	28,24%
Tabaquismo	18	21,18%
Etilismo	16	18,82%
Dislipidemia	14	16,47%
Insuficiencia renal crónica	11	12,94%

El hongo más frecuente fue *Cándida spp* (51,76%) (Ver tabla 5)

Tabla 5. Hongos aislados en pacientes de Terapia Intensiva (n 85)

Hongo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Cándida spp.</i>	44	51,76%
<i>C. tropicalis</i>	23	27,06%
<i>C. albicans</i>	12	14,12%
<i>C. parapsilosis</i>	3	3,53%
<i>C. neoformans</i>	2	2,35%
<i>Aspergillus</i>	1	1,18%

Todos recibieron tratamiento anti fúngico: 83 (97,65%) fluconazol y 2 (2,35%) anfotericina B. Muchos pacientes (55,29%) fueron sometidos a algún tipo de tratamiento quirúrgico, de los cuales el 42% fueron cirugías abdominales.

El sitio de aislamiento más frecuente fue el urocultivo (51,76%). En los hemocultivos, fueron positivos al menos 2 muestras (ver tabla 6).

Tabla 6. Sitios de aislamiento de micosis en Terapia Intensiva (n 85)

Aislamientos	Frecuencia	Porcentaje
Urocultivo	44	51,76%
Hemocultivo	19	22,35%
Secreción traqueal	18	21,18%
Punta de catéter	4	4,71%

Hubo 26 óbitos (30,59%). Los factores asociados al óbito fueron los score APACHE y SOFA elevados (ver tabla 7).

Tabla 7. Factores asociados a mortalidad en micosis sistémicas

Factores de riesgo	Óbitos (n 26)	Vivos (n 59)	Valor p*
Edad en años (mediana)	55	55	0,7
Score APACHE (mediana)	17	12	0,001
Score SOFA (mediana)	6,5	4	0,001
Días de internación (mediana)	13	11	0,008

*prueba Kruskal Wallis

La presencia de algunas comorbilidades representó factor de riesgo pero ninguna fue estadísticamente significativa (ver tabla 8).

Tabla 8. Relación entre comorbilidades y óbito en pacientes con micosis sistémicas (n 85)

Comorbilidad	Óbitos	Vivos	OR (IC 95%)	Valor p*
Hipertensión arterial (n 78)	24 (31%)	54 (69%)	1,1 (0,2-6,1)	0,9
Diabetes mellitus (n 38)	14 (63%)	24 (37%)	1,7 (0,6-4,3)	0,2
Obesidad (n 24)	7 (29%)	17 (71%)	0,9 (0,3-2,5)	0,8
Tabaquismo (n 18)	3 (17%)	15 (83%)	0,3 (0,1-1,4)	0,1
Etilismo (n 16)	5 (31%)	11 (69%)	1,0 (0,3-3,3)	0,9
Dislipidemia (n 14)	5 (36%)	9 (64%)	1,3 (0,3-4,4)	0,6
Insuficiencia renal crónica (n 11)	4 (36%)	7 (64%)	1,3 (0,3-5,0)	0,6

*prueba Chi2 (corrección Yates)

DISCUSIÓN

El género *Cándida* fue el agente infeccioso nosocomial más frecuente e importante por ser responsable de más del 95% de las infecciones fúngicas documentadas en la UTI del Hospital Nacional de Itauguá. Los datos son semejantes con los resultados en cuanto a fallecimientos del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos. Nuestro aislamiento de 3,53% de *Cándida* parapsilosis fue muy bajo comparado con un estudio realizado en el 2011 en Hospitales de América Latina, en el cual se verificó que este agente es la segunda más frecuente en las infecciones fúngicas. Esto podría deberse a cuestiones ecológicas locales, tema a investigarse. Otros autores citan a la *Cándida tropicalis* como el segundo o tercer agente etiológico causante de infecciones sanguíneas fúngicas, de carácter oportunista, cuando el huésped se encuentra neutropénico, portador de cáncer, utilizando terapias antimicrobianas o con lesiones en la mucosa gastrointestinal. En el estudio realizado en el HCFMBUNESP, esa especie se presentó en 11 casos (16,66%), más prevalente en pacientes añosos, con 8 casos encontrados. Esto coincide con nuestro estudio en donde se observa un 34,78% aislados en hemocultivos en los infectados por *C. tropicalis*.

Un estudio realizado en 2004 en un hospital terciario logró identificar la tendencia clínica y microbiológica de las infecciones fúngicas del sistema urinario. El mismo fue realizado en el periodo de enero a agosto del 2001 y encontró a *C. tropicalis* como la especie más prevalente, con 43% de 21 de muestras cultivadas, siendo encontrada con mayor frecuencia que la *C. albicans*. Estos hallazgos no coinciden con este trabajo, siendo relevante en urocultivo la *Cándida* con el 54,54% de 44 pacientes de urocultivo infectados por hongos, 22% de *C. tropicalis* y solo el 18% de *C. albicans*.

Relatos científicos han demostrado la emergencia de las especies no-*albicans*, en los últimos años, la mayoría de los estudios demuestran infecciones sanguíneas causadas por estas especies, teniendo en vista la amenaza de aumento en la mortalidad y la resistencia a las drogas anti fúngicas.

Un estudio realizado en Michigan, Estados Unidos de América, encontró 106 casos de candidemia, en el que se observó los episodios ocurridos entre los años de 1986 a 1991. Los autores constataron que las infecciones nosocomiales causadas por especies no-*albicans* fueron más frecuentes después de los años 1990, siendo que en años anteriores la *C. albicans* era responsable del 60 a 80% de las infecciones aisladas. Hubo “dominio” de las especies no-*albicans*, como *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, después de los años 90³⁶.

En un amplio estudio brasileiro, los autores demostraron en un trabajo realizado en 6 hospitales de Rio de Janeiro y San Pablo que las especies fúngicas aisladas en este medio fueron en orden decreciente: *C. albicans* (37%), *C. parapsilosis* (25%), *C. tropicalis* (24%), *C. rugosa* (5%) y *C. glabrata* (4%)⁶. En cambio, es nuestro estudio, el orden decreciente de frecuencia fue para *Cándida* spp (51,76%), *C. tropicalis* (27,05%), *C. albicans* (14,11%) y *C. parapsilosis* (3,52%). Las diferencias podrían deberse a aspectos ambientales, a estudiar. No se sabe el porqué de la incidencia relevante de estos patógenos en América del Sur. Los estudios sospechan que hay relación con la resistencia de agentes anti fúngicos y por el diferente potencial de virulencia de los microorganismos.

En los Estados Unidos y en Canadá, *C. glabrata* fue la segunda especie más frecuente, diferente a América Latina. En América del Sur, comparada con los Estados Unidos, los estudios demuestran una alta incidencia de *C. parapsilosis* y, en contrapunto, baja incidencia de *C. glabrata*³⁷. Varios estudios demuestran que la edad es un factor que contribuye a la incidencia de infecciones fúngicas, sean ellas hematógenas o urinarias. Se describió mayor frecuencia de infecciones en añosos, seguidos por los adultos y los niños.

En un estudio multicéntrico realizado en hospitales brasileiros, se verificó casos de candidemia en adultos admitidos en Unidades de terapia intensiva, con patologías de base como diabetes mellitus y enfermedades renales, cardíacas o hepáticas. La mitad de los pacientes estaban internados en UCI y habían sido operados 30 días antes del episodio de candidemia, lo que demuestra la importancia del procedimiento quirúrgico y de internación de los pacientes en UCI, en relación a la epidemiología de las infecciones fúngicas, semejante al presente trabajo que encontró una frecuencia considerable de pacientes en UTI que fueron sometidos quirúrgicamente, principalmente en los casos de cirugías abdominales. Esto puede deberse a la presencia de *Cándida* spp en el tracto gastrointestinal, prevalente en 20 a 80% de los adultos saludables y en un 20 a 30% de las mujeres por la colonización de la vagina. Alteraciones que puedan provocar desequilibrio en la flora gastrointestinal o alguna lesión local pueden ser factores facilitadores para el desplazamiento de *Cándida* spp. para los capilares mesentéricos, como por ejemplo, uso de antibióticos, lesiones en la mucosa intestinal, ocasionadas por uso de quimioterápicos, nutrición parenteral total, etc^{38,39}.

Otro factor de riesgo encontrado en el estudio brasileiro fue el uso de soporte ventilatorio mecánico, que estuvo presente en 274 casos, es decir, 75% de los pacientes, coincidiendo con el presente estudio en cuanto a la alta incidencia en pacientes ventilados y más aun en ventilados en forma crónica^{1,2}. Esta asociación debería ser investigada en estudios posteriores.

Las infecciones hospitalarias, además de contribuir a las tasas de morbilidad, genera altos costos de hospitalización, debido a la prolongada permanencia de los pacientes, diagnósticos y tratamientos costosos. Esta investigación no tuvo ese objetivo pero sería un tema a evaluar. Otro aspecto a estudiar es la aplicación de medidas de control de bioseguridad con una estructura organizacional que depende de aspectos políticos, gubernamentales, institucionales y administrativos. Muchos relatos de las literaturas hacen una discusión acerca de la falta de recursos humanos para actuar de modo correcto en la prevención de infecciones, además de las dificultades del dimensionamiento del personal, inadecuación de la estructura de la planta física del ambiente hospitalario y aspectos educacionales y culturales del personal de salud relacionados a la prevención, que también tienen influencias en el surgimiento de las infecciones hospitalarias.

El diagnóstico y apropiado tratamiento de las infecciones fúngicas se mantienen como un tremendo desafío, tanto para el especialista en Cuidados intensivos como para el Infectólogo. Una adecuada interacción entre ambos equipos y una apropiada ponderación de la presencia de factores de riesgo, colonización por *Cándida* u otros hongos y la gravedad del cuadro clínico que motiva la sospecha clínica, favorecen un diagnóstico certero de esta condición.

La eficacia y seguridad de los anti fúngicos los ubica como los fármacos de elección para el manejo del paciente con sospecha de infección fúngica hospitalizado en la unidad de paciente crítico. No obstante, es necesario un uso juicioso de este grupo de medicamentos, de manera de limitar la aparición de resistencia anti fúngica y evitar un consumo de recursos excesivos. A pesar de que también es administrado empíricamente sin contar con un germen aislado.

CONCLUSIONES

La prevalencia de infecciones fúngicas en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Nacional en el 2013 fue 8,22%. Las especies más frecuentemente aisladas fueron: *Cándida* spp. (51,76%), *C. tropicalis* (27,06%) y *C. albicans* (14,12%).

Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (91,76%), diabetes mellitus (44,71%) y obesidad (28,24%).

Los sitios de aislamientos predominantes fueron el urocultivo (51,76%), hemocultivo (22,35%) y secreción traqueal (21,18%).

Hubo 26 óbitos (30,59%). Los factores asociados al óbito fueron los score APACHE y SOFA elevados.

REFERENCIAS

1. Wanke B, Lazéra MS, Nucci M. Fungal infections in the immunocompromised host. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2000;95(Suppl.1):153-8.
2. Martins-Diniz JN, da Silva RA, Miranda ET, Mendes- Giannini MJ. Monitoring of airborne fungus and yeast species in a hospital unit. Rev Saúde Pública. 2005;39(3):398-405.
3. Mobin M, do Amparo Salmito M. Fungus microbiota in air conditioners in intensive care units in Teresina, Piauí. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(6):556-9.
4. Harvey RA, Champe PC, Fisher BD. Microbiologia ilustrada. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
5. Odds FC, Gow NA, Brown AJ. Fungal virulence studies come of age. Genome Biol. 2001;2(3):Reviews:1009.
6. Colombo AL, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections to *Candida* spp. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(5):599-607.
7. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of Candidemia in eleven medical center. J Clin Microbiol. 2006;44(8):2816-23.
8. Faria EC, Pessoa Júnior VP, De-Maria-Moreira NL, Amorim DS, Gomes AP, Capone D. Micosis pulmonares. RBM Rev Bras Med. 2004;61(8):511-28.
9. Lacerda RA. Produção científica nacional sobre infecção hospitalar e a contribuição da enfermagem: ontem, hoje e perspectivas. Rev Lat-Am Enferm. 2002;10(1):55-63.
10. Colombo AL, Perfect J, Di Nubile M, Bartizal K, Motyl M, Hicks P, et al. Global distribution and outcomes for *Candida* species causing invasive candidiasis: results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003; 22(8):470-4.

11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):503-35.
12. 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 Microbiol* 2005;43(4):1829-35.
13. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):309-17
14. Colombo AL, Nucci M, Park B J, Noucr S A, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006;44(8):2816-23
15. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huic-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(6):540-7.
16. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37(9):1172-7
17. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis* 1998;27(4):781-8.
18. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(7):419-25.
19. Silva V, Diaz MC, Febre N. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. *Med Mycol*. 2004;42(4):333-9.
20. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1695-703
21. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):311-20.
22. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, Ossi C, Tejada M, Farina C, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM). Prospective survey of candidemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect*; 2002;51(4):297-304
23. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasee R, Molinari M, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006;6:21-6
24. Kung HC, Wang JL, Chang SC, Wang JT, Sun HY, Hsueh PR, et al. Community-onset candidemia at a university hospital, 1995-2005. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40(4):355-63.
25. Shorr AF, Gupta V, Sun X, Johannes RS, Spalding J, Tabak YP. Burden of early-onset candidemia: analysis of culture-positive bloodstream infections from a large U.S. database. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2519-26.
26. Khatib R, Thirumoorthi MC, Riddcrer KM, Sturm L, Oney LA, Baran J Jr. Clustering of candida infections in the neonatal intensive care unit: concurrent emergence of multiple strains simulating intermittent outbreaks. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(2):130-4.
27. Dizbay M, Kalkanei A, Sezer BE, Aktas F, Aydogan S, Fidan I, et al. Molecular investigation of a fungemia outbreak due to *Candida parapsilosis* in an intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(5):395-9.
28. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):485-506.
29. Hardley S, Lee WW, Ruthazer R, Nasraway SA Jr. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. *Crit Care Med* 2002;30(8):1808-14.
30. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009;35(1):55-62.
31. O'Grady NP, Baric PS, Bartlett JG, Bleek T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med* 2008;36(4):1330-49.
32. Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in non-neutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994;32(4):975-80.
33. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994;220(6):751-8.
34. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in non neutropenic critically ill patients with candida colonization. *Crit Care Med*. 2006;34(3):730-7.
35. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1624-33.
36. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis*. 1992;15(3):414-21.
37. Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Curr Infect Dis Rep*. 2005;7(6):429-39.
38. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(7):1993-8.
39. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002;34(1):7-14.