

QK625
C76M38



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
POSTGRADO EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
LABORATORIO DE MICOLOGÍA
"DR CORRADO CAPRETTI"**



**COLONIZACIÓN POR ESPECIES DE *Candida* ASOCIADA AL TIEMPO DE
HOSPITALIZACIÓN Y FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN
ENFERMOS CRÍTICOS**

www.bdigital.ula.ve

Autora: Lcda. Yoerlinda Materán

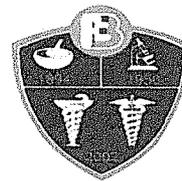
Tutora: Prof (a) Celina Pérez de Salazar

Mérida, Mayo de 2014

Atribución - No Comercial - Compartir Igual 3.0 Venezuela
(CC BY - NC - SA 3.0 VE)



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
POSTGRADO EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
LABORATORIO DE MICOLOGÍA
"DR CORRADO CAPRETTI"**



**COLONIZACIÓN POR ESPECIES DE *Candida* ASOCIADA AL TIEMPO DE
HOSPITALIZACIÓN Y FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN
ENFERMOS CRÍTICOS**

Trabajo de Grado para Optar al Título de Especialista en Microbiología
Clínica

Autora: Lcda. Yoerlinda Materán

Tutora: Prof (a) Celina Pérez de Salazar

Mérida, Mayo de 2014

QK625
C76M38



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
POSTGRADO EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
LABORATORIO DE MICOLOGÍA
"DR CORRADO CAPRETTI"**



**COLONIZACIÓN POR ESPECIES DE *Candida* ASOCIADA AL TIEMPO DE
HOSPITALIZACIÓN Y FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN
ENFERMOS CRÍTICOS**

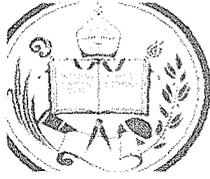
www.bdigital.ula.ve

Autora: Lcda. Yoerlinda Materán

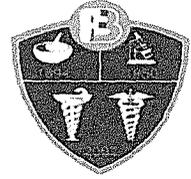
Tutora: Prof (a) Celina Pérez de Salazar

Mérida, Mayo de 2014

Atribución - No Comercial - Compartir Igual 3.0 Venezuela
(CC BY - NC - SA 3.0 VE)



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
POSTGRADO EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
LABORATORIO DE MICOLOGÍA
"DR CORRADO CAPRETTI"**



**COLONIZACIÓN POR ESPECIES DE *Candida* ASOCIADA AL TIEMPO DE
HOSPITALIZACIÓN Y FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN
ENFERMOS CRÍTICOS**

*Trabajo de Grado para Optar al Título de Especialista en Microbiología
Clínica*

Autora: Lcda. Yoerlinda Materán

Tutora: Prof (a) Celina Pérez de Salazar

Mérida, Mayo de 2014

DEDICATORIA

www.bdigital.ula.ve

A Dios

y a mi Madre

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por ser mi fuente de amor, fe, fortaleza y paz para alcanzar tan anhelada meta. A Ti te estaré eternamente agradecida, Señor.

A mi Mamá, por ser pilar en mi vida, por sus consejos y confianza. Eres mi mejor ejemplo a seguir, te amo y admiro.

A mis hermanos José Manuel, Luis Felipe y Clara Cecilia, quienes con su cariño, palabras y sonrisas me animaron a seguir adelante.

A esa persona especial que alegra mis días, a ti Luis Enrique, por tu amor, comprensión y palabras de ánimo.

A mis amigos, y no hace falta decir sus nombres ni apellidos porque ellos mismo ya se dan por aludidos.

A la Prof. Celina Pérez de Salazar, por aceptar ser mi tutora y aportar con sus conocimientos, aprecio y alegrías para que esta investigación se llevara a cabo.

Al Dr. José Gregorio Hernández por su paciencia, dedicación y guía en el desarrollo de esta investigación.

Al personal del Laboratorio de Micología "Dr. Corrado Capretti", Prof. Sarelle Carrero, Lcdo. Oduar Salazar y Alexander Moreno por su ayuda y apoyo.

Al Prof. Víctor Márquez por su valioso aporte relacionado con el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

A la ilustre Universidad de los Andes por abrir las puertas de esta casa de estudio y permitirme permanecer en ella, adquiriendo conocimientos para alcanzar esta meta.

A todos ustedes....

Mil gracias y Dios les bendiga.

INDICE DE CONTENIDO

	Pág
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE ESQUEMAS	xii
RESUMEN	xiii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA	4
Planteamiento del Problema	4
Justificación e Importancia de la Investigación	8
Objetivos de la Investigación	9
<i>Objetivo General</i>	9
<i>Objetivos Específicos</i>	9
Alcances de la Investigación	10
Limitaciones de la Investigación	11
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	12
Trabajos previos	12
Antecedentes Históricos o Epistemológicos	17
Bases Teóricas	18
Modelo de Colonización por Especies de <i>Candida</i>	18
Tiempo de Hospitalización y la Colonización por <i>Candida</i> sp	19
Aproximaciones Epistemológicas sobre la Colonización por Especies de <i>Candida</i>	20
Taxonomía y Generalidades de las Especies de <i>Candida</i>	21
Importancia Epidemiológica de la Colonización por Especies de <i>Candida</i>	24
Diagnóstico de la Colonización por Especies de <i>Candida</i>	26

Bases Legales	29
Definición de Términos	31
Operacionalización de Variables	35
Hipótesis	45
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	46
Tipo de la Investigación	46
Diseño de la Investigación	46
Población y Muestra	47
<i>Unidad de Investigación</i>	47
<i>Selección de la Muestra</i>	47
Sistema de Variables	48
Instrumento de Recolección de Datos	49
Metodología de la investigación	49
<i>Estudio Clínico-epidemiológico</i>	49
<i>Recolección y Transporte de la muestra</i>	49
<i>Aislamiento e Identificación de las Especies de Candida</i>	51
<i>Cultivo Cuantitativo</i>	51
<i>Crecimiento en Medio Cromogénico</i>	52
<i>Filamentación en Harina de Maíz</i>	53
<i>Resistencia a la Cicloheximida o Actidione</i>	54
<i>Crecimiento a 45 °C</i>	54
<i>Auxonograma</i>	55
<i>Determinación del Índice de Colonización</i>	56
Diseño de Análisis	56
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	57
Resultados	57
Discusión	88
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	96
Conclusiones	96
Recomendaciones	97

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
ANEXOS	105
1. Consentimiento (Previa Información)	106
2. Instrumento de Recolección de Datos	108
3. Características de las Principales Especies de <i>Candida</i> en CHROMagar Candida® y Filamentación en Agar Harina de Maíz	111
4. Tabla Estandarizada para las Pruebas de Auxonograma y Resistencia a la Cicloheximida	112

www.bdigital.ula.ve

INDICE DE TABLAS

	Pág.
TABLAS	
1. Localización de <i>Candida</i> sp en la microbiota habitual humana.	23
2. Operacionalización de la Variable Dependiente: Colonización por Especies de <i>Candida</i> .	36
3. Operacionalización de la Variable Independiente: Tiempo de Hospitalización.	37
4. Operacionalización de la Variable Interviniente: Administración de Antibióticos de Amplio Espectro.	38
5. Operacionalización de la Variable Interviniente: Administración de Esteroides.	39
6. Operacionalización de la Variable Interviniente: Ventilación Asistida.	40
7. Operacionalización de la Variable Interviniente: Enfermedades Subyacentes.	41
8. Operacionalización de la Variable Interviniente: Grupo de Edades.	42
9. Operacionalización de la Variable Interviniente: Género.	43
10. Operacionalización de la Variable Interviniente: Nivel Socio-económico.	44
11. Distribución de la Muestra Poblacional según el Tiempo de Hospitalización en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.	67
12. Distribución de la Muestra Poblacional según las Enfermedades Subyacentes en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.	72

13. Distribución de la Muestra Poblacional según el Nivel Socio-económico en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 75
14. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 76
15. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Administración de Antibióticos de Amplio Espectro en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 77
16. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tratamiento con Esteroides en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 78
17. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Ventilación Asistida en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 79
18. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Enfermedades Subyacentes en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 80

19. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Grupo de Edades en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto- Diciembre 2012. 81
20. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Género en los Enfermos Críticos Hospitalizados En UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto- Diciembre 2012. 82
21. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Nivel Socioeconómico en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto- Diciembre 2012. 83
22. Análisis Inferencial (Regresión Logística). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida*, la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización y la Variable Interviniente Administración de Antibióticos de Amplio Espectro en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto- Diciembre 2012 87

INDICE DE FIGURAS

Pág.

FIGURAS

1. Distribución de la Muestra Poblacional según la Colonización por Especies de *Candida* en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 66
2. Distribución de la Muestra Poblacional según las Especies de *Candida* más frecuentes en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 68
3. Distribución de la Muestra Poblacional según la Administración de Antibióticos de Amplio Espectro en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 69
4. Distribución de la Muestra Poblacional según el Tratamiento con Esteroides en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 70
5. Distribución de la Muestra Poblacional según la Ventilación Asistida en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 71
6. Distribución de la Muestra Poblacional según el Grupo de Edades en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 73
7. Distribución de la Muestra Poblacional según el Género en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 74

8. Análisis Multivariante (Análisis de Correspondencia Múltiple)
Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida*, la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización y las Variables Intervinientes Administración de Antibióticos de Amplio Espectro, Tratamiento con Esteroides y Ventilación Asistida en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 84
9. Análisis Multivariante (Análisis de Correspondencia Múltiple)
Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Enfermedades Subyacentes en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 85
10. Análisis Multivariante (Análisis de Correspondencia Múltiple)
Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y las Variables Intervinientes Grupo de Edades, Género y Nivel Socioeconómico en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012. 86

INDICE DE ESQUEMAS

Pág.

ESQUEMAS

1. Flujograma de la Metodología a Realizar para la Recolección de los Datos Clínico-epidemiológicos, la Identificación de las Especies de *Candida* y la Determinación del Índice de Colonización en los Enfermos Críticos del IAHULA desde Agosto hasta Diciembre de 2012. 50

www.bdigital.ula.ve

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANALISIS
POSTGRADO EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
LABORATORIO DE MICOLOGÍA "DR CORRADO CAPRETTI"
LINEA DE INVESTIGACIÓN: COLONIZACIÓN POR *Candida*

COLONIZACIÓN POR ESPECIES DE *Candida* ASOCIADA AL TIEMPO DE
HOSPITALIZACIÓN Y FACTORES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS EN
ENFERMOS CRÍTICOS

Trabajo de Grado

Autor: Lcda. Yoerlinda Materán
Tutor: Dra. Celina Pérez de Salazar

RESUMEN

Las especies de *Candida* colonizan piel, mucosas y superficies inertes. Dicha colonización va a depender de la capacidad de adherencia de la levadura y de las defensas del hospedero. Según estudios realizados, los enfermos críticos con estancias hospitalarias prolongadas, son colonizados por especies de *Candida*. El objetivo principal de esta investigación fue confirmar la colonización por especies de *Candida* asociada al tiempo de hospitalización y factores clínico-epidemiológicos en enfermos críticos hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA). **Metodología:** fue una investigación de campo, contemporánea, transversal y multivariante. Se estudiaron a los enfermos críticos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y Trauma Shock, mayores de 12 años y sin tratamiento antifúngico con previo consentimiento. Se recolectaron los datos clínico-epidemiológicos y luego se tomaron muestras de aspirado endotraqueal, hisopado oral y orina para su posterior procesamiento micológico. El procedimiento se realizó por medio del cultivo cuantitativo en medio agar Sabouraud con antibiótico. Se realizaron las pruebas de identificación en medio cromogénico, filamentación en harina de maíz, crecimiento a 45 °C, auxonograma y resistencia a la cicloheximida. Por último, se determinó el Índice de Colonización (IC) y se consideraron colonizados a aquellos enfermos con $IC \geq 0,5$. **Resultados:** de los 59 enfermos estudiados, 24 resultaron colonizados (40,7%). No se encontró asociación estadísticamente significativa con el tiempo de hospitalización. Entre los factores clínico-epidemiológicos asociados ($p < 0,05$) se encontraron: ventilación mecánica y enfermedades subyacentes. La especie que predominó fue *C. albicans* (61,0%). **Conclusiones:** Se verificó a través del IC que el 40,7% de los enfermos estaban colonizados. No se confirmó la relación de dependencia entre la colonización y el tiempo de hospitalización, pero si se encontró relación dependiente con la presencia de enfermedades subyacentes y la ventilación mecánica.

Palabras clave: Especies de *Candida*, colonización, tiempo de hospitalización, factores clínico-epidemiológicos, enfermos críticos.

INTRODUCCIÓN

Algunas especies de *Candida* son integrantes de la microbiota habitual de la piel, mucosas y tracto digestivo del hombre. Estas levaduras colonizan dichos tejidos de manera persistente, gracias a la capacidad que poseen de adherirse a la superficie de estos epitelios. Esta adherencia también puede estar reforzada por el estado inmunológico del hospedero. Por lo tanto, la colonización por especies de *Candida* puede ser inofensiva o dañina y estar relacionada con el tiempo de hospitalización del enfermo crítico.

El lapso de tiempo que transcurre desde el ingreso del paciente hasta su egreso de las instalaciones intrahospitalarias, se conoce como el tiempo de hospitalización. Específicamente, a partir del octavo día de la admisión al hospital, se considera tiempo prolongado. En consecuencia, los enfermos críticos que se encuentran hospitalizados durante estancias prolongadas pueden ser colonizados con especies de *Candida*, y en algunos casos desarrollar enfermedad sistémica.

Recientemente las enfermedades producidas por las levaduras se han incrementado de manera significativa, principalmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Este incremento posiblemente es debido al uso de los instrumentos de la tecnología médica para el diagnóstico y trasplante de órganos, a la utilización de inmunosupresores esteroideos y no esteroideos, al uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, las enfermedades adyacentes y el implante de dispositivos médico-quirúrgicos (catéteres, válvulas, sondas, derivaciones y tubos endotraqueales). Finalmente, la estadía prolongada de la hospitalización podría ser un factor que influya directamente sobre la colonización de las especies de *Candida*.

La justificación de esta investigación estuvo representada por aspectos teóricos, procedimentales y de aplicación. Respecto a los aspectos teóricos, éstos se deben profundizar para así aportar conocimientos en cuanto a la relación existente entre la colonización por especies de *Candida*

y el tiempo de hospitalización. Por ello, es importante considerar las bases teóricas fundamentadas en el modelo de la colonización por especies de *Candida*. Así como el procedimiento microbiológico, específicamente micológico para el aislamiento e identificación de las diferentes especies de levaduras del género *Candida*, y de esta manera hacer una actualización en las técnicas convencionales para dicho procedimiento. Lo mencionado anteriormente, justifica esta investigación en lo referente a los tópicos técnicos o procedimentales. Además, los aspectos de aplicación de este estudio guardan relación con la epidemiología, pues se conoce escasa información acerca de la colonización por levaduras del género *Candida*, específicamente en Venezuela. Probablemente, debido a que los datos con relación a la frecuencia y prevalencia de dicha colonización, son desconocidos. Por lo tanto, es necesario conocer la situación epidemiológica actual de la colonización por estas levaduras en los enfermos críticos hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA).

La metodología de esta investigación estuvo conformada por el instrumento de recolección de datos y un procedimiento de aislamiento e identificación de las especies de *Candida*. El instrumento fue validado por un juicio de expertos, se determinó la consistencia y se aplicó a los enfermos críticos mayores de 12 años de edad hospitalizados en el IAHULA, mientras que el procedimiento de recuperación de las levaduras estudiadas, se realizó siguiendo el protocolo estandarizado en el Laboratorio de Micología "Dr Corrado Capretti" de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Las muestras pertinentes fueron: aspirados endotraqueales, hisopado oral y orina.

El Trabajo de Grado ha sido estructurado en V Capítulos. El Capítulo I, denominado El Problema, contiene los siguientes elementos: Planteamiento del Problema, Justificación e Importancia, Objetivos (general y específicos), Alcances y Limitaciones de la Investigación. El Capítulo II, llamado Marco Teórico abarca: Trabajos previos, Antecedentes Históricos o

Epistemológicos, Bases Teóricas, Bases Legales, Definición de Términos, Operacionalización de las Variables e Hipótesis. El Capítulo III, titulado Marco Metodológico comprende los siguientes puntos: Tipo de Investigación, Diseño de Investigación, Población y Muestra, Sistema de Variables, Instrumento de Recolección de Datos, Procedimientos de la Investigación y Diseño de Análisis. El Capítulo IV, denominado Resultados y Discusión. Y finalmente, el Capítulo V, titulado Conclusiones y Recomendaciones.

Este estudio se realizó con la finalidad de comprobar la colonización por especies de *Candida* asociada al tiempo de hospitalización y los factores clínico-epidemiológicos en los enfermos críticos del IAHULA, desde Agosto hasta Diciembre de 2012.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del Problema

La colonización por especies de *Candida*, es la supervivencia persistente de estas levaduras en la superficie externa (piel) e interna (cavidad oral, secreciones respiratorias, tubo digestivo, tracto genital) del cuerpo humano, como también en la del material inerte. Dicha supervivencia va a depender de la capacidad de adherencia de la levadura y de las defensas del hospedero. Según las características mencionadas, la colonización puede estar vinculada al tiempo de hospitalización y causar un efecto inocuo o nocivo en los enfermos críticos (Forbes, Sahm, y Weissfeld, 2004; Koneman, Allen y Dowell, 2008).

El tiempo de hospitalización se refiere al lapso que transcurre desde el ingreso del individuo hasta el egreso de las instalaciones intrahospitalarias. Este tiempo se considera prolongado a partir del octavo (8) día de internamiento. Durante las estancias prolongadas, entre 50 y 80% de los enfermos críticos que se encuentran hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos se colonizan con especies de *Candida* (Vincent, Bihari, Suter y Bruining, 1995; Azoulay, Timsit, Tafflet, Lassence, 2006; Noriega, Vázquez y Carrillo, 2008; Del Palacio, Villar y Alhambra, 2009).

El presupuesto teórico que respaldó a este proyecto fue fundamentalmente el modelo de la colonización por especies de *Candida*. Al respecto, dicha colonización es un proceso que requiere principalmente la adherencia. Una vez que logran la adhesión, las levaduras se dividen y colonizan la superficie. Durante este proceso se establecen interacciones

entre las adhesinas de las levaduras y los receptores de las células epiteliales (Blanco, Sancristán, Lucio y Blanco, 2010; Castrillón, Palma, y Padilla, 2010; Hernández, González y Rueda, 2010; Bonilla, Moreno, Muñoz, y Palma, 2012).

En Europa, para la década de los 90's la prevalencia de la colonización por especies de *Candida* en los enfermos críticos fue 39,7% y particularmente, en el tracto respiratorio fue 17,1%. Esta última aumentó a 26,6% para el año 2004. Un estudio epidemiológico realizado recientemente en España (2009) en pacientes ingresados en la UCI, demostraron una prevalencia de 15,8% y una incidencia de 55,8% de los enfermos estudiados. En Latinoamérica, específicamente en México para el año 2009, la incidencia de la colonización por levaduras del género *Candida* en enfermos críticos fue del 45,5% y 11,5% en el tracto respiratorio. En ese mismo país, precisamente en Yucatán (2010) reportaron que del 50 al 60% de los enfermos críticos están colonizados por especies de *Candida* en cavidad oral. Mientras que en el Himalaya (India) en el 2010, la prevalencia de colonización respiratoria fue de 46,7%. En todos los casos expuestos anteriormente, *C. albicans* fue la especie aislada frecuentemente, seguido por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y por último *C. krusei*. (Petri, König y Moecke, 1997; Runco y Van Gelderen, 2007; Íñiguez, Morales y Rivera, 2009; Del Palacio y cols, 2009; Biswas, Agarwal, Sindhwani, y Rawat, 2010; Álvarez, Palomar, León, Olaechea, 2012).

En Venezuela, los estudios publicados respecto a las especies de *Candida* están basados en la frecuencia de la Candidiasis y Candidemia; sin embargo, algunas de las investigaciones venezolanas se refieren a la colonización por especies de esta levadura. Varios investigadores han estudiado la incidencia de la colonización por este agente micótico, pero han presentado algunas limitaciones. Posiblemente, se debe a que la colonización por levaduras es considerada un factor de riesgo y no una enfermedad. Por lo tanto, no es de notificación obligatoria. En consecuencia,

no existe una base de datos que permita hacer comparaciones entre los aislamientos de levaduras de los diferentes centros diagnósticos y de investigación en el país, en cuanto a colonización se refiere (Panizo, Reviákina, Dolande, y Maldonado, 2002).

Candida sp, ha sido considerado como un agente microbiano de menor importancia. Ahora, se encuentra entre los microorganismos más aislados en el ambiente intrahospitalario, especialmente en los enfermos críticos. Esto se asocia a tiempos prolongados de hospitalización, nutrición parenteral, uso sostenido de antibióticos de amplio espectro y daño de las barreras anatómicas debido a procedimientos médico-quirúrgicos. La colonización por levaduras del género *Candida* podría estar relacionada con los factores anteriormente indicados, como también asociada al género y la edad del individuo. Según Hernández, Prieto, Curiel y cols. (2009), el género más colonizado por esta levadura fue el masculino (73%), mientras que el femenino solo representó 27%. En cuanto a la edad, Biswal y cols. (2010) refirieron que la colonización por *Candida* sp, se observa con mayor frecuencia entre 40 y 85 años, con una mediana de 55 años (Villar, Díaz, Céspedes, Torres y De Bedout, 2004; Hernández y cols, 2009; Biswal y cols, 2010; Caggiano, Puntillo, Coretti, Giglio y cols, 2011).

Según datos publicados por Caggiano y cols. (2011), los factores predisponentes más frecuentes para la colonización por especies de *Candida* son: la presencia de catéter venoso central (100%), la estadía prolongada (95%) y la administración de antibióticos de amplio espectro (80,3%). También, estos autores mencionaron el antecedente de diabetes (21,5%) y el tratamiento con corticoides (13,7%). Respecto a la colonización por especies de *Candida* asociado al tiempo de hospitalización, en el estudio realizado por Iñiguez y cols. (2008), encontraron que 33,3% de los individuos se colonizaron al 3º día, 12,2% al 5º día, y 4,5% después del 7º día. Específicamente, en las vías respiratorias, Azoulay y cols. (2006), observaron que la prevalencia de la colonización por esta levadura entre el día 2 y 7 fue

64%, mientras que entre el día 7 y 24 fue 97%. Estos autores estimaron que para el día 5 la colonización fue 19,5% mientras que para el día 15 fue 31,4% (Azoulay y cols, 2006; Iñiguez y cols, 2008; Caggiano y cols, 2011).

Una vez revisada la situación actual del problema de estudio, se formularon las siguientes interrogantes:

- ¿Cuál fue la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida*, el tiempo de hospitalización y los factores clínicos-epidemiológicos en los enfermos críticos del IAHULA, desde Agosto hasta Diciembre de 2012?

- ¿Cuál fue la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el tiempo de hospitalización en la unidad de estudio?

- ¿Cuál fue la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y la administración de antibióticos de amplio espectro en el grupo de estudio?

- ¿Cuál fue la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el tratamiento con esteroides en los enfermos críticos?

- ¿Cuál fue la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y la ventilación asistida en el grupo de estudio?

- ¿Cuál fue la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y las enfermedades subyacentes en los enfermos críticos?

- ¿Cuál fue la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el grupo de edades en la unidad de estudio?

- ¿Cuál fue la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el género en la unidad de investigación?

- ¿Cuál fue la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el nivel socioeconómico en el grupo de estudio?

Justificación e Importancia de la Investigación

Hernández-Sampieri y cols (2010) refirieron que la justificación de una investigación indica el por qué del estudio y la importancia que éste tiene. Según Palella y Martins (2006) la justificación expresa las razones del investigador y la probable solución al problema planteado. Por lo tanto, estos autores señalan ciertos criterios para evaluar la importancia de la investigación, tales como: los aspectos teóricos, prácticos o procedimentales y los de aplicación.

Los conocimientos teóricos acerca de la colonización por especies de *Candida* asociada al tiempo de hospitalización deben ser profundizados. Por ello, es importante revisar las bases teóricas respecto a este problema, fundamentadas en el modelo de la colonización por especies de *Candida*. Esto justifica esta investigación en lo referente a los aspectos teóricos.

También es importante revisar el procedimiento microbiológico, específicamente micológico, para el aislamiento e identificación de las levaduras pertenecientes al género *Candida*, y de esta manera hacer una actualización en las técnicas convencionales para dicho procedimiento. En tal sentido, la promoción de los procedimientos de aislamiento e identificación de las especies de *Candida*, constituyen una opción para el personal del área de la salud y forma parte de la justificación técnica o procedimental de este proyecto.

En Latinoamérica, los datos disponibles acerca de la epidemiología de la colonización por levaduras del género *Candida*, son escasos. Específicamente en Venezuela, la información acerca de la prevalencia de la colonización por especies de *Candida* en las distintas instituciones asistenciales es limitada. Sin embargo, algunos autores han encontrado un 36% de prevalencia de las especies de *Candida* en cuadros de infección. Epidemiológicamente, este dato podría considerarse indirecto al proceso de colonización y más aún si sucede en individuos con factores de riesgo para

la infección fúngica. Por lo tanto, es necesario conocer la situación epidemiológica actual sobre la colonización por estas levaduras en los enfermos críticos del IAHULA. Por consiguiente, los resultados de esta investigación podrían tener aplicación epidemiológica.

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Confirmar la colonización por especies de *Candida* asociada al tiempo de hospitalización y factores clínico-epidemiológicos en enfermos críticos hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, desde Agosto hasta Diciembre de 2012.

Objetivos Específicos

- Probar la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el tiempo de hospitalización en los enfermos críticos del IAHULA.
- Verificar la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y la administración de antibióticos de amplio espectro en el grupo de estudio.
- Demostrar la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el tratamiento con esteroides en los enfermos críticos.
- Constatar la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y la ventilación asistida en el grupo de estudio.
- Verificar la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y las enfermedades subyacentes en los enfermos críticos.
- Mostrar la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el grupo de edades en la unidad de estudio.

- Demostrar la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el género en la unidad de investigación.
- Establecer la relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el nivel socioeconómico en el grupo de estudio.

Alcances de la Investigación

Hernández-Sampieri y cols (2010) mencionaron que el alcance de una investigación está relacionada con la profundidad del conocimiento sobre el fenómeno en estudio. Específicamente, estos autores refirieron que tal conocimiento puede ser adquirido a través de la exploración, descripción, correlación y la explicación del problema. De tal forma que cada alcance tiene un nivel de complejidad y va de lo simple a lo más complejo.

Este estudio permitió confirmar la situación referente a la colonización por especies de *Candida* en enfermos críticos del IAHULA. Específicamente, permitió verificar la colonización en los enfermos críticos, así como confirmar el tiempo de hospitalización y los factores clínicos-epidemiológicos.

Además, permitió relacionar y correlacionar la colonización por especies de *Candida*, el tiempo de hospitalización y cada uno de los factores clínicos-epidemiológicos que pueden influir en dicha colonización. Por lo tanto, esta investigación es de ayuda para adquirir conocimientos de un nivel de profundidad confirmatoria, ya que no solo se midieron las variables para conocer el valor, sino también la relación que existe entre ellas.

Limitaciones de la Investigación

Desde el punto de vista teórico y técnico, no se encontró limitaciones para la realización de esta investigación. Se verificó la disponibilidad de materiales y reactivos y no se presentaron limitaciones que impidieran la viabilidad de la investigación para el aislamiento e identificación de las diferentes especies de *Candida*.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos Previos

Recientemente (2011) se publicó un estudio titulado: Índice de Colonización por *Candida* en enfermos ingresados en UCI, en la Revista Internacional de Ciencias Moleculares. Los autores Caggiano y cols. plantearon como objetivo general determinar la relación entre la colonización por *Candida* sp y la infección invasiva en enfermos ingresados en UCI. El estudio tuvo un enfoque cuantitativo y un diseño no experimental, de campo, explicativo, correlacional y prospectivo-longitudinal. La investigación se llevó a cabo en la UCI del Hospital de la Universidad del Sur de Italia, entre Enero y Diciembre de 2008. El procedimiento metodológico consistió en seleccionar pacientes mayores de 18 años de edad, ingresados en la UCI. Recolectaron muestras de diferentes sitios anatómicos (hisopado de faringe, secreciones traqueales, contenido estomacal, hisopado rectal, raspados de piel, orina y sangre) al ingreso y cada tres días durante dos semanas para cultivos micológicos. El Índice de Colonización (IC) y el Índice de Colonización Corregido (ICC) se calcularon para cada intervalo de tiempo. Los enfermos que permanecieron menos de 7 días en UCI, fueron excluidos del estudio. Un total de 51 enfermos fueron incluidos, 30 hombres y 21 mujeres. Los factores predisponentes más frecuentes fueron la presencia de catéter venoso central (100%), la terapia con antibióticos (80,3%), diabetes (21,5%) y el tratamiento con corticosteroides (13,7%). El 70% de los enfermos estaban colonizados por *Candida* sp al ingreso. *C. albicans* se aisló en 76,2% de las muestras tomadas, mientras que la frecuencia relativa de las

otras especies fue: 23,8% *C. glabrata*, 19,0% *C. krusei*, 9,5% *C. parapsilosis*, 4,7% *C. tropicalis* y *C. kefyr* y por último 2,4% *C. inconspicua*. Los autores concluyeron que los cultivos de vigilancia son útiles para controlar la colonización por *Candida* sp en los enfermos ingresados en UCI, resaltando que los Índices de Colonización aumentan significativamente después de los seis días de estancia hospitalaria y en consecuencia, es probable que *Candida* sp cause infección invasiva en estos enfermos. Esta investigación respalda lo planteado en este estudio porque los autores investigaron la colonización por especies de *Candida* en enfermos críticos ingresados en UCI y su relación con factores predisponentes.

En la revista Acta Médica Grupo Ángeles, Iñiguez y cols. (2009) publicaron un trabajo de investigación, titulado: Colonización por *Candida* sp en pacientes críticos. El objetivo fue evaluar si la colonización por *Candida* sp es un factor de mal pronóstico y predictor de infección, y conocer los factores de riesgo asociados. El estudio tuvo un enfoque cuantitativo y un diseño no experimental, descriptivo, correlacional y prospectivo-longitudinal. En la investigación incluyeron a 198 pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Ángeles Mocel en México. Realizaron cultivos en orina, exudado faríngeo, aspirado gástrico y otros sitios sospechosos de infección. También fue determinada la fórmula blanca de la citometría hemática y Proteína C Reactiva (PCR) a su ingreso y cada 48 horas hasta su egreso de la unidad, además se investigaron factores de riesgo. Los resultados fueron los siguientes: 76 enfermos (38,4%) eran pertenecientes a la UTI y 122 enfermos (61,6%) a la UCI. El promedio de edad fue de 62,38 años (16 a 92), 89 mujeres (44,9%) y 109 hombres (55,1%). Se encontró que el 45,5% (90 enfermos) fueron colonizados por *Candida* sp y del total se infectó un 3,5% (7 enfermos). Todos los infectados estaban previamente colonizados. Del total de los enfermos colonizados, 47,8% (43 enfermos) estaban en la UTI, y 52,2% (47 enfermos) en la UCI. De las muestras recolectadas para cultivos, 307 fueron

positivas para *Candida*, siendo las especies más frecuentes *C. albicans* seguida por *C. glabrata*. Se encontró que los enfermos colonizados tuvieron una estancia mayor de 3 días, leucocitosis y linfopenia con un aumento en los niveles de PCR, en comparación con los enfermos no colonizados. De los enfermos colonizados 68,9% (62 enfermos) estaban colonizados en un solo foco y 31,1% (28 enfermos) de forma multifocal. Los factores de riesgo determinados para la colonización fueron: estancia prolongada, administración de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica, catéter venoso central, esteroides, cirugía gastrointestinal y hemodiálisis. En relación al tiempo de hospitalización, encontraron que 45 enfermos (50%) estaban colonizados por *Candida* sp el día que ingresaron, 30 (33,3%) fueron colonizados al 3er día, 11 (12,2%) al 5to día, y 4 (4,5%) fueron colonizados después del 7mo día. Los autores concluyeron que la colonización fue un predictor de morbilidad, asociada a la estancia prolongada. Además, la colonización multifocal predice la infección por *Candida* sp, y es un factor asociado a la mortalidad. También consideraron que los enfermos con colonización multifocal tienen 6 veces más riesgo de desarrollar infección por *Candida* sp y 3 veces más riesgo de morir. Los factores de riesgo asociados para colonización que encontraron de mayor importancia fueron: la estancia prolongada, el uso de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica y catéter venoso central. Esta investigación tiene relación con este estudio, ya que los autores investigaron la colonización por especies de *Candida*, los factores de riesgos asociados y el tiempo de hospitalización en enfermos críticos.

León, Álvarez, Ruiz, León, Nolla, y cols. (2009), publicaron un estudio en la Revista Europea de Microbiología Clínica de Enfermedades Infecciosas, titulado: La colonización fúngica y/o infección en enfermos no neutropénicos en estado crítico. El propósito de este estudio fue determinar la incidencia de la colonización e infecciones por hongos en enfermos no neutropénicos en estado crítico, al igual que identificar los factores de riesgo

que favorecen la infección por *Candida* sp. Fue un estudio cuantitativo, de campo, multicéntrico, prospectivo, observacional, transversal, en el cual participaron un total de 1.655 enfermos, ingresados en 73 unidades de cuidados intensivos (UCI) médico-quirúrgicas de España. Incluyeron aquellos enfermos mayores de 18 años de edad que presentaron una estadía hospitalaria mayor de 7 días. Tomaron muestras de aspirado gástrico, traqueal, lavado broncoalveolar (LBA), frotis faríngeos, orina e hisopado rectal para los cultivos micológicos. Del total de participantes, 864 enfermos (52,2%) estaban colonizados por especies de *Candida*. De estos, 564 eran hombres y 300 eran mujeres, con una edad media de 57,9 años y una mediana de la escala de APACHE II de 19,1. La colonización unifocal por *Candida* sp se presentó en 379 enfermos (43,9%) y la multifocal en los restantes 485 (56,1%). La infección por *Candida* sp fue diagnosticada en 92 enfermos (5,5%), de estos 64 eran hombres y 28 eran mujeres, con una mediana de la escala de APACHE II de 17,8. Todos los pacientes con candidiasis invasiva presentaron colonización fúngica, 27 correspondieron a una colonización unifocal y 65 a multifocal. En 1.016 enfermos (61,3%) de los 1.655 participantes, se les aisló uno o más hongos de las muestras cultivadas y en 956 enfermos (94,1%), los hongos aislados pertenecían al género *Candida* sp. Mientras que a 60 de los enfermos (5,8%) se les aisló hongos diferentes a *Candida* sp. *C. albicans* se aisló en 72,1% de las muestras, seguida por *C. glabrata* (9,1%) y por último *C. tropicalis* (4,2%). Los autores concluyeron que más de la mitad de los pacientes ingresados a la UCI, durante más de 7 días presentaron colonización y al menos 6% desarrollaron infección invasiva. Este estudio se relaciona con esta investigación porque evaluaron la incidencia de la colonización fúngica y los factores predisponentes.

Un estudio realizado por Azoulay y cols. (2007) fue publicado en la revista *Chest*, titulado: Colonización del tracto respiratorio por *Candida* y subsecuente neumonía asociada a ventilación mecánica por *Pseudomonas*.

El objetivo de la investigación fue buscar una asociación entre la colonización por *Candida* del tracto respiratorio y la subsecuente colonización e infección por *Pseudomonas*. La investigación tuvo un enfoque cuantitativo, el tipo fue de campo, no experimental, correlacional y prospectivo-longitudinal. Realizaron una recolección de datos de la colonización por *Candida* en enfermos críticos con ventilación mecánica asistida durante 2 días en muestras de secreciones respiratorias (cepillado protegido), orina, heces, hisopados de boca, faringe y estómago, sistemas de drenaje, o sitios postoperatorios. Excluyeron aquellos enfermos que presentaron inmunodeficiencia (Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), neutropenia, cáncer, neoplasias hematológicas, trasplante de médula ósea y tratamiento con esteroides). Los datos fueron recogidos a diario por los médicos de la UCI que participaron de manera activa en el establecimiento de la base de datos. Para cada enfermo, llenaron un formulario de reporte con la siguiente información: edad, género, peso, talla, enfermedades subyacentes mediante la puntuación de McCabe y Knaus, motivo de admisión (médico o quirúrgica), diagnóstico de ingreso (respiratorio, cardíaco, neurológico, infeccioso, otros), procedimientos invasivos (catéter venoso central o arterial, catéter Swan-Ganz, intubación endotraqueal) y el tratamiento de fallos orgánicos (soporte inotrópico, hemodiálisis, y ventilación mecánica). La investigación fue realizada durante un período de 4 años, en el que participaron 803 pacientes inmunocompetentes de 6 unidades de cuidados intensivos diferentes. Entre ellos, 214 (26,6%) tenían las vías respiratorias colonizadas por especies de *Candida*. La colonización por *Candida* para el día 5 fue 19,54%, al día 15 31,49% y para el día 30 fue 33,66%. *C. albicans* fue la especie aislada principalmente (67,7%), seguido por *C. glabrata* (20%) y *C. tropicalis* (13%). La colonización por *Candida* de las vías respiratorias se asoció con un mayor tiempo de ventilación mecánica y una mayor estancia hospitalaria en UCI. Esta investigación respalda lo planteado en este estudio porque operacionalizaron variables similares.

Antecedentes Históricos o Epistemológicos

A través de los años se han presentado dificultades para establecer un diagnóstico de candidiasis, principalmente en la candidiasis invasiva. Aunque la fisiopatología de ésta no se ha definido completamente, el paso inicial es probablemente la colonización. Los investigadores Goldstein y Hoepfich (1972) en la revista *Enfermedades Infecciosas*, mencionaron que la dificultad para el tratamiento de los enfermos críticos fue distinguir la colonización por *Candida* sp de infección invasiva. Solomkin, Flohr y Simmons, (1982) en una investigación sobre las indicaciones para la terapia de fungemias en pacientes postoperatorios, informaron la importancia de la colonización de *Candida* sp para la desarrollo de las posteriores infecciones. También, Wey, Mori, Pfaller, Woolson, y Wenzel, (1989) identificaron a la colonización por *Candida* sp como un factor de riesgo independiente para la candidemia. Además, en un estudio prospectivo realizado por Reagan, Pfaller, Hollis, y Wenzel, (1990) sobre la epidemiología de las candidemias, informaron que la previa colonización con especies de *Candida*, era un factor de riesgo independiente para la candidemia y estudiaron la relación entre la colonización y la infección de las cepas de las especies de *Candida*. Por otra parte, Pittet, Monod, Suter, Frenk y Auckenthaler (1994) demostraron que la colonización por *Candida* representaba un factor de riesgo para la candidiasis invasiva. Ante este hecho, desarrollaron una escala para determinar un índice de riesgo en cada enfermo por medio del IC. Estos autores, señalaron que el IC con valores $\geq 0,5$ fue considerado umbral para distinguir a los pacientes con infección por *Candida* sp.

Bases Teóricas

Modelo de Colonización por Especies de *Candida*

La colonización por especies de *Candida*, es un proceso que requiere primordialmente la adherencia para el mantenimiento de una población estable de levaduras. Las diversas especies de *Candida* son capaces de adherirse a células epiteliales, endoteliales, factores solubles del suero, componentes de la matriz extracelular y materiales inertes implantados en el cuerpo del hospedero. Una vez que logran la adhesión de manera irreversible, las células micóticas se dividen y colonizan la superficie. Cuando la concentración local de señales químicas producidas por el metabolismo fúngico alcanza un nivel de umbral, sugiere que la población microbiana ha alcanzado su estabilidad (Blanco y cols, 2010; Bonilla y cols, 2012).

El proceso de adherencia por las diferentes especies de *Candida*, ocurre en varias fases. La primera es inespecífica, basada en fuerzas de atracción y repulsión entre las que destacan la hidrofobicidad de las superficies y fuerzas electrostáticas. Luego se establecen interacciones específicas entre proteínas de la pared celular de las levaduras que actúan como adhesinas y los receptores en la superficie de las células epiteliales (Blanco y cols, 2010; Castrillón y cols, 2010; Hernández y cols, 2010; Bonilla y cols, 2012).

Los constituyentes proteicos de la pared celular del microorganismo fúngico involucrados en la adherencia, son denominados adhesinas. Mientras que el componente de la célula diana que es reconocido, es designado como ligando o receptor. En el género *Candida*, se han caracterizado las siguientes adhesinas: Manoproteínas de diferente peso molecular, la adhesina INT1p, la proteína Hwp1 y Eap1. El hospedero posee diversos receptores que pueden ser carbohidratos, proteínas o lípidos (Sandoval, Barbosa y Sabanero, 2009).

Tiempo de Hospitalización y la Colonización por Especies de *Candida*

El período que transcurre entre el ingreso y egreso del enfermo en el hospital, es descrito como tiempo de hospitalización. Este tiempo se considera como prolongado a partir del octavo día de admisión. Actualmente, la colonización por microorganismos es un factor de riesgo y no una enfermedad por sí misma. La colonización en los enfermos críticos oscila entre el 5 y 15% en los primeros días de estancia hospitalaria, ascendiendo al 50-86% en estancias prolongadas. De estos pacientes, el 50% se colonizan con especies de *Candida* en un sitio anatómico, como mínimo (Cuétara, Alhambra, y Del Palacio, 2006; Noriega y cols, 2008).

Según reportes de algunos investigadores, en el tracto respiratorio la colonización por especies de *Candida* para el día 5 de hospitalización es 19,5%, 31,4% para el día 15 y al día 30 es 33,6%. En cavidad oral, la colonización de especies de *Candida*, principalmente *C. albicans* comprende el 60 y 70%. Mientras que el significado de la candiduria ha sido tema de debate. En la mayoría de los enfermos representa colonización, más no infección. En enfermos hospitalizados con sondas vesicales durante más de 14 días, es un hallazgo común (Pardi, 2002; Azoulay y cols, 2006; Noriega y cols, 2008).

Se ha observado una asociación entre la colonización por especies de *Candida* y el tiempo de hospitalización, primordialmente si esta última es prolongada (mayor de 8 días de estadía) en el área de UCI. Esto posiblemente se deba, en particular, a las condiciones de atención y manipulación del enfermo crítico como es la administración y uso sostenido de antibióticos de amplio espectro, la nutrición parenteral, el daño de las barreras anatómicas debido a intervenciones invasivas (uso de catéteres, tubos endotraqueales, drenajes, sondas). Aunado a esto, las complicaciones

de otros sistemas como el tracto urinario y respiratorio ayudan al incremento de la colonización por esta levadura en las UCIs (Villar y cols, 2004; Noriega y cols, 2008).

Estudios previos, han analizado la morbilidad de las infecciones por *Candida* sp en los enfermos críticos, y al tomar en cuenta el tiempo de hospitalización han demostrado que los enfermos colonizados tienen una estancia mayor de 3 días en comparación a los no colonizados. Normand, Francois, Darde y cols (2005) analizaron los factores de riesgo para la colonización, encontrando en primer lugar y como el más significativo, al tiempo de hospitalización. Estos autores refirieron que la mayor estancia hospitalaria incrementa la colonización por especies de *Candida* en los enfermos críticos. De la misma manera lo verificaron Noriega y cols, (2008) y Azoulay y cols (2009) y declararon que la situación puede ser debido al tiempo de estancia hospitalaria prolongada. Aunque de forma controversial en un estudio realizado por Iñiguez y cols. (2009) encontraron que a mayor tiempo de estancia, menor el porcentaje de colonización.

Un estudio reciente (2011), realizado por Caggiano y cols informó que al momento del ingreso entre el 50 y 70% de los enfermos críticos estaban colonizados y observaron que ese porcentaje aumentó progresivamente hasta 92% en un tiempo de hospitalización mayor de 15 días. También verificaron que el porcentaje de enfermos colonizados aumentó significativamente a los 6 días de la estancia hospitalaria en la UCI. El 16,6% de los enfermos colonizados tenían un IC $\geq 0,5$ y durante el transcurso de 15 días de observación este porcentaje aumentó a 75%.

Aproximaciones Epistemológicas sobre la Colonización por Especies de *Candida*

Biswal y cols. (2010) consideraron la colonización por especies de *Candida* cuando el crecimiento de la levadura correspondiente a una

muestra, se obtienen en todos los tubos de los diferentes medios de cultivos implementados. Por otro lado, Azoulay y cols. (2006), tomaron en cuenta el número de unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra (UFC/ml). Esto lo determinaron por medio de los cultivos cuantitativos, considerando colonización por especies de *Candida* cuando obtuvieron un crecimiento de levaduras de 10^4 UFC/ml en las muestras recolectadas. Esto mismo fue estimado por Rello, Esandi, Díaz, Mariscal, Gallego y Vallès (1998) en un estudio, teniendo en cuenta que las muestras con un crecimiento mayor de 10.000 UFC/ml fueron valoradas como positivas para la colonización por especies de *Candida*.

Mientras que Caggiano y cols. (2011) definieron la colonización por especies de *Candida* como el crecimiento repetido de esta levadura a partir de al menos dos sitios anatómicos diferentes, determinando el IC. De acuerdo con las definiciones de Pittet y cols (1994) el IC, es la relación entre el número de muestras colonizadas por *Candida* sp de los distintos sitios del cuerpo y el número total de sitios anatómicos cultivados. Aquellos enfermos con un $IC \geq 0,5$ fueron considerados colonizados por especies de *Candida*. La fundamentación teórica de esta investigación asumió la postura de los autores Caggiano y cols. y Pittet y cols. porque utilizan el IC como marcador adecuado para la determinación de la colonización por especies de *Candida*, ya que este refleja la intensidad de la misma y podría ser útil en la identificación de enfermos con riesgo de infección fúngica invasiva, especialmente en los enfermos críticos.

Taxonomía y Generalidades de las Especies de *Candida*

Los microorganismos pertenecientes al género *Candida* taxonómicamente se ordenan de la siguiente manera: Reino: *Fungi*, División: *Ascomycota*, Clase: *Ascomycetes*, Orden: *Saccharomycetales*, Familia: *Saccharomycetaceae*. Adicionalmente, las especies son: *C. albicans*, *C.*

guilliermondii, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, entre otras (Alayo, Calatroni, Caldera, Carballo y Colella, 2010).

El género *Candida* ha pasado por múltiples cambios en la clasificación; siendo la más aceptada la de Lodder, revisada por Kreger-Van Rij (1984). Esta clasificación incluye 196 especies, de ellas algunas son de interés clínico en humanos. De las 196 especies descritas, *C. albicans* es la más implicada en la candidiasis. Entre las especies restantes, las reconocidas como patógenas para los humanos son: *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii* (Iñiguez y cols, 2009; Alayo y cols, 2010).

Las levaduras del género *Candida* forman parte de la microbiota habitual del individuo. Por lo tanto, se consideran en el hombre como comensales, comúnmente encontradas en piel y mucosas de cavidad oral, vías respiratorias superiores, tracto genital femenino y tracto gastrointestinal (Tabla 1). Su presencia también es común en fómites, animales, materiales orgánicos e inorgánicos (Pardi, 2002; Iñiguez y cols, 2009; Alayo y cols, 2010).

Las células del género *Candida* son microorganismos eucariotas, mononucleares que miden de 4 a 6 μm , denominadas levaduras o blastosporas. Son predominantemente de forma ovalada, pero de acuerdo a la especie, pueden observarse de manera alargada o esférica y pueden reproducirse de forma sexual o asexual. En la fase de reproducción sexual, forma ascos con ascosporas. En la fase asexuada se forma una gemación o brote, por medio de la mitosis y en este proceso se pueden originar más levaduras y pseudohifas. La pseudohifa, es una estructura tubular que presenta zonas de estrechez y pueden surgir a partir de blastosporas. Otro aspecto característico, es la formación de clamidoconidias, las cuales son esporas asexuales, redondas, grandes, de doble pared y que constituyen órganos de resistencia. Estas se originan a partir del engrosamiento de las

Tabla 1. Localización de *Candida* en la microbiota habitual humana

Localización externo	<i>Candida</i> sp.
Piel	+
Oído externo	-
Conjuntiva	-
Mucosa nasal	+
Faringe	+
Boca	+
Intestino delgado	+
Intestino grueso	+
Mucosa vaginal	++

Fuente: Cárdenes Pereira, C. (2000).
Frecuente (+), muy frecuente (++), nada frecuente (-).

pseudohifas. Todas las levaduras pertenecientes al género *Candida* son Gram positivas (Pardi, 2002; Alayo y cols, 2010).

Importancia Epidemiológica de la Colonización por Especies de *Candida*

El significado de la colonización por especies de *Candida* es objeto de debate continuo, ya que la colonización sólo es un factor de riesgo y no equivale a enfermedad que requiera tratamiento. La dificultad para diagnosticarla hace que la verdadera prevalencia e incidencia de la colonización por especies de *Candida* sea poco conocida. Aunque es conocido que la colonización es primordial para que se instaure una infección micótica. Según Del Palacio y cols (2009) la colonización por *Candida* está presente entre 5 y 15% de los enfermos críticos y puede aumentar 50 y 86%. Se estima que 5 al 30% de los pacientes colonizados desarrollan una infección invasiva (Del Palacio y cols, 2009; Iñiguez y cols, 2009; Caggiano y cols, 2011).

En Europa para la década de los 90's la prevalencia de la colonización por especies de *Candida* en los enfermos críticos fue 39,7% y específicamente en el tracto respiratorio fue 17,1%, ésta última aumentó al 26,6% para el año 2004. Recientemente en España (2009) un estudio demostró una prevalencia de colonización por especies de *Candida* de 15,8% y una incidencia de 55,8% en enfermos ingresados en la UCI. En el continente Latinoamericano, específicamente en México para el año 2009, la incidencia de la colonización por levaduras del género *Candida* en enfermos críticos fue del 45,5% y 11,5% en el tracto respiratorio. En ese mismo país, específicamente en Yucatán han reportado que entre 50 y 60% de los enfermos críticos están colonizados por especies de *Candida* en cavidad oral. Mientras que en el continente Asiático, específicamente en la India en el

2010, dicha prevalencia fue de 46,7% (Petri y cols, 1997; Runco y cols, 2007; Del Palacio y cols, 2009; Iñiguez y cols, 2009; Biswas y cols, 2010).

Según Caggiano y cols. (2011), los factores de riesgo más frecuentes para la colonización por especies de *Candida* son: la presencia de catéter venoso central (100%), la estadía prolongada (95%), administración de antibióticos de amplio espectro (80,3%). También mencionaron enfermedades subyacentes como la diabetes (21,5%) y el tratamiento con inmunosupresores esteroideos (13,7%). A su vez, verificaron que la colonización por especies de *Candida* asociado al tiempo de hospitalización ocurrió en el 33,3% de los pacientes al 3º día, 12,2% al 5º día y 4,5% después del 7º día. Mientras que Azoulay y cols (2006), observaron que la prevalencia de la colonización por esta levadura específicamente en las vías respiratorias entre el 2º y 7º día fue 64%, mientras que entre el 7º y 24º día fue 97%. Según el género, se ha encontrado mayor colonización por especies de *Candida* en el masculino (73%), mientras que el femenino solo esta colonizado en un 27%. En cuanto a la edad, la colonización por especies de *Candida*, se observa con mayor frecuencia entre 40 y 85 años, con una mediana de 55 años (Villar y cols, 2004; Azoulay y cols, 2006; Hernández, y cols, 2009; Biswal y cols, 2010; Caggiano y cols, 2011).

La especie predominante varía según la edad del paciente y la zona geográfica. De esta manera *C. albicans* es la especie más frecuente en todas las regiones del mundo. En Estados Unidos y Europa le siguen en orden de frecuencia *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. Mientras que en Latinoamérica y España, la segunda especie predominante es *C. parapsilosis* seguida por *C. krusei*, y *C. tropicalis* (Pardi, 2002; Roig, 2008; Del Palacio y cols, 2009; Iñiguez y cols, 2009; Caggiano y cols, 2011).

Como se ha mencionado anteriormente, las distintas especies de *Candida* son los agentes etiológicos más frecuentes de micosis intrahospitalaria, ubicándose en el tercer lugar en UCI. *Candida* es la responsable aproximadamente del 15% de todas las infecciones

nosocomiales. En el torrente circulatorio *Candida* sp, es responsable del 8 al 15% de las infecciones y éstas del 25 al 50% ocurren en los pacientes ingresados en la UCI. Se estima que el 50% de los pacientes críticos se colonizan por especies de *Candida* cuando su estadía hospitalaria asciende a los 3 días (Pardi, 2002; Roig, 2008; Del Palacio y cols, 2009; Iñiguez y cols, 2009).

Es importante tener en cuenta que para conocer la verdadera epidemiología de la Candidiasis invasiva, los diagnósticos se deben basar en estudios necrópsicos, dada la dificultad diagnóstica micológica y clínica que ésta presenta. Sin embargo, actualmente el porcentaje de autopsias realizadas en los hospitales con este fin, es muy bajo. (Runco y cols, 2007; Del Palacio y cols, 2009).

Diagnóstico de la Colonización por Especies de *Candida*

Panizo y cols (2002) mencionaron que el diagnóstico de la colonización por especies de *Candida*, consiste en un procedimiento realizado a través de varias etapas que podrían categorizarse como: Pre-analítica, Analítica y Post-analítica. La finalidad es obtener una identificación correcta de las diferentes especies de levaduras pertenecientes a dicho género, aisladas a partir de muestras clínicas. Este proceso conducirá al establecimiento de un diagnóstico etiológico definitivo y permitirá predecir el potencial patógeno de ciertas especies, lo cual ayudará y orientará a la selección de las terapias antifúngicas más adecuadas para el enfermo.

La primera etapa, llamada Pre-analítica consiste en realizar la anamnesis del enfermo y la recolección de la muestra. En primera instancia, la anamnesis se elaborará con los aspectos clínicos y epidemiológicos del enfermo. Por lo tanto, se recolectan los datos tales como: identificación, edad, género, procedencia, nivel socio-económico, factores predisponentes para la colonización por especies de *Candida* y número de historia.

Específicamente, los factores predisponentes están representados por las enfermedades subyacentes, la administración de antibiótico de amplio espectro, terapia esteroidea e inmunosupresora, nutrición parenteral, implantación de dispositivos médico-quirúrgicos y tiempo de hospitalización (Villar y cols, 2004; Hernández y cols, 2009; Biswal y cols, 2010; Caggiano y cols, 2011).

Por otro lado, durante la fase pre-analítica, las muestras pueden ser obtenidas por medio de procedimientos invasivos (aspirado endotraqueal, fibroncoscopia, punción y aspiración) o no invasivos (expectoración, micción, hisopados, raspados) según las condiciones clínicas del enfermo y la muestra necesaria a estudiar. Estos procedimientos deben realizarse bajo condiciones asépticas y el transporte debe ser de manera inmediata, a temperatura ambiente. Si el procesamiento no es inmediato, se recomienda mantener la muestra a 4 °C. Pues, a temperatura ambiente la viabilidad de las levaduras no es afectada en las primeras 24-48 h, pero si afectará al recuento de colonias (Forbes y cols, 2004; Mendoza, 2005).

La segunda etapa del diagnóstico de la colonización por especies de *Candida*, denominada etapa Analítica, consta de la valoración, manejo y cultivo de la muestra, como también del aislamiento e identificación de las levaduras. La valoración de la muestra va a depender de la procedencia de la misma. En muestras no significativas (principalmente las provenientes del sistema respiratorio) en general se recurre a la tinción de Gram para valorar la calidad de la misma, mientras que en las significativas no se considera imprescindible la coloración. En cualquiera de los tipos de muestras, en primer lugar se realiza la observación microscópica directa. Esta consiste en observar con KOH (10-30%) acompañado o no de tinta Parker, la cual facilita la observación ya que el KOH permite que el tejido se ablande, los distintos elementos celulares se disgreguen, manteniéndose intacta la pared de la célula fúngica. Además, la tinta Parker es captada por la levadura, y el miceto resalta con una coloración azul (Mendoza, 2005).

El cultivo micológico se realiza a partir de la muestra recolectada por medio de la siembra en los diferentes medios de cultivos para la obtención del aislamiento de las diferentes levaduras. Los medios de cultivos más utilizados son: agar Sabouraud con o sin antibiótico, agar Lactrimel, agar Infusión Cerebro Corazón y agar Extracto de Malta. Además, de la necesidad de utilizar medios selectivos específicos, así como enriquecidos, otra recomendación particular es realizar siembras cuantitativas que permitan conocer la cantidad de la levadura presente en la muestra clínica. Desde el punto de vista metodológico, la siembra cuantitativa puede realizarse siguiendo los procedimientos convencionales según las diferentes muestras a emplear. Posteriormente, obtenido el crecimiento de las colonias sugestivas de levaduras se realiza la descripción macroscópica (color, textura, consistencia, tamaño) y microscópica (blastoconidias) de las mismas. La identificación de las diferentes levaduras se realiza por medio de criterios morfológicos, bioquímicos (cromogénicos, fluorogénicos y enzimáticos), inmunológicos y moleculares (Forbes y cols, 2004; Mendoza, 2005; Linares y Solís, 2007).

La colonización por especies de *Candida* se determina utilizando el IC. El IC es la relación entre el número de muestras con crecimiento de levaduras de *Candida* sp. de los distintos sitios anatómicos y el número total de sitios distintos del cuerpo cultivados de cada individuo ($IC = \text{muestras positivas} / \text{total del número de muestras}$). Por lo tanto, los enfermos que presenten un $IC \geq 0,5$ serán considerados como enfermos colonizados por especies de *Candida* (Pitett y cols, 1994; Caggiano y cols, 2011).

En la última etapa del proceso del diagnóstico de la colonización por especies de *Candida* se realiza la verificación, análisis e interpretación de los resultados obtenidos. Por eso, un cultivo positivo debe ser interpretado en función del carácter comensal de la levadura, de la clínica y de los factores predisponentes. Tomando en cuenta que el IC es considerado como marcador para la determinación de la colonización por especies de *Candida*

y es utilizado para la identificación de riesgo de la infección fúngica invasiva. De manera específica, la diferenciación entre la colonización y la infección es un punto de controversia. Sin embargo, es importante esta diferenciación ya que el tratamiento antimicótico debe aplicarse a pacientes con infección. Por el contrario, la colonización casi nunca es clínicamente significativa para iniciar una terapia antifúngica. Finalmente, el aislamiento de especies de *Candida* en muestras significativas es un criterio de infección; mientras que, en muestras no significativas sigue siendo motivo de controversia (Fanello, Bouchara, Sauteron, Delbos, Parot, Marot y cols, 2006; Zaragoza, Peman, y Salavert, 2008).

Bases Legales

Según Pérez (2012) las bases legales de una investigación se refieren a las leyes, reglamentos, normas y decretos que establecen el fundamento jurídico sobre el cual se sustenta. Por lo tanto, esta investigación se rige por los aspectos éticos de la declaración de Helsinki. Entre estos, se considera el respeto por el individuo, el derecho a tomar decisiones y a la participación en la investigación al inicio y durante el transcurso del estudio (Declaración de Helsinki, 2008). Por tal razón, se solicitó el consentimiento informado para que el enfermo o un familiar cercano (cuando el participante es incompetente) autorizara la participación en el estudio. En el consentimiento informado, se describió de manera detallada el procedimiento del estudio en el enfermo, informando sobre la ausencia de riesgos y los beneficios que proporcionó la participación.

En esta Declaración, se considera que el deber del investigador es solamente hacia el enfermo o el voluntario. Por lo tanto, el bienestar del enfermo está sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad. De esta manera, las consideraciones éticas surgen del análisis previo de las leyes y de las regulaciones relacionadas con la investigación en humanos (*ident*).

En la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela aprobada en el año 2000, se consideraron algunos tópicos relacionados con la investigación en el área de la Ciencia, asociada a la salud. Específicamente, se subrayó la obligatoriedad del cumplimiento de los principios éticos y legales. Al respecto, se mencionó lo siguiente:

El Estado reconocerá el interés público de la ciencia, la tecnología, el conocimiento, la innovación y sus aplicaciones y los servicios de información necesarios por ser instrumentos fundamentales para el desarrollo económico, social y político del país, así como para la seguridad y soberanía nacional. Para el fomento y desarrollo de esas actividades, el Estado destinará recursos suficientes y creará el sistema nacional de ciencia y tecnología de acuerdo con la ley. El sector privado deberá aportar recursos para los mismos. El Estado garantizará el cumplimiento de los principios éticos y legales que deben regir las actividades de investigación científica, humanística y tecnológica. La ley determinará los modos y medios para dar cumplimiento a esta garantía (p.21).

Por otro lado, la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, también hace referencia a la producción de bienes para la salud en las universidades y centros de investigación. Además, resalta la importancia de la formación de personas capacitadas para el desarrollo de la misma. Al respecto, indicó lo siguiente:

El financiamiento del sistema público nacional de salud es obligación del Estado, que integrará los recursos fiscales, las cotizaciones obligatorias de la seguridad social y cualquier otra fuente de financiamiento que determine la ley. El Estado garantizará un presupuesto para la salud que permita cumplir con los objetivos de la política sanitaria. En coordinación con las universidades y los centros de investigación, se promoverá y desarrollará una política nacional de formación de profesionales, técnicos y técnicas y una industria nacional de producción de insumos para la salud. El Estado regulará las instituciones públicas y privadas de salud (p. 99).

Las consideraciones anteriores, derivas de la Declaración de Helsinki y de la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, enmarcan los aspectos legales tomados en cuenta para la realización de la investigación

sobre la Colonización por especies de *Candida* asociado al tiempo de hospitalización y factores clínico-epidemiológicos en enfermos críticos.

En tal sentido, estas bases legales subrayan que parte de la justificación de esta investigación estuvo relacionado con el bien propiciado a los enfermos ingresados en el estudio y no meramente por los aportes a la ciencia.

Definición de Términos

Auxonograma

Es una prueba que evalúa el crecimiento “in vitro” de microorganismos con ciertos requerimientos nutricionales esenciales para su desarrollo, es decir, auxótrofos. Se aplica generalmente a la identificación de levaduras, con la finalidad de auxotipificar a través de su capacidad de asimilar diferentes fuentes de carbono y nitrógeno. Se expresa como positivo o negativo para la asimilación de compuestos carbonados o nitrogenados al observarse un halo de crecimiento visible macroscópicamente (Koneman y cols, 2008; Dolande, Reviákina, y Panizo, 2007; Linarez y Solís, 2007).

Candidemia

Es la presencia de células micóticas del género *Candida* sp. en el torrente sanguíneo. Es evidenciada mediante el aislamiento del agente micótico en el hemocultivo. La candidemia es considerada como una manifestación de la candidiasis sistémica, por lo tanto, puede presentarse de manera aguda o crónica. También, puede originarse a partir de un catéter intravenoso infectado presentándose de manera transitoria (Blanco, 2009).

Candidiasis Sistémica

Es una infección micótica, causada por *Candida* sp con afectación de dos o más órganos. Es ocasionada por la entrada de la levadura a los tejidos debido a alteraciones locales de la anatomía o cuerpos extraños, produciéndose la extensión por vía hematógena. Esta infección es demostrable por medio del aislamiento de *Candida* sp de muestras provenientes de los sitios naturalmente estériles y a través de la evidencia de *Candida* sp por histopatología (biopsias) (Blanco, 2009).

Cepillado Protegido

Es una técnica para la toma de muestra del sistema respiratorio inferior por medio de la Fibroncoscopia, especialmente, en pacientes intubados. Se utiliza un cepillo dentro de una doble cánula, interna y externa, con un tapón en el extremo distal para evitar la contaminación con secreciones orofaríngeas. Se emplea para examen directo o cultivos cuantitativos de microorganismos con un punto de corte de crecimiento mayor de 10^3 UFC/ml (Koneman y cols, 2008).

Criterio de Knaus

Consiste en una serie de pautas para diagnosticar la función orgánica en los enfermos críticos. Se basa en evaluar aspectos clínicos de los sistemas: cardiovascular, pulmonar, renal, hematológico, neurológico y hepático con la finalidad de determinar algún fallo multiorgánico. Se expresa a través de una escala de puntuación (Knaus y Wagner, 1989).

Escala de APACHE

Es el acrónimo en inglés de "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation". Es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades usado en las Unidades de Cuidados Intensivos. Se calcula a través de varios criterios que se expresan con un valor entero de 0 a 71. La mayor puntuación corresponde a enfermedades más severas y un mayor riesgo de muerte (Kanaus, Draper, Wagner, y Zimmerman, 1985).

Escala de McCabe y Jackson

Es una escala utilizada para indicar la gravedad de la enfermedad en los pacientes críticos. Se mide por medio de una escala de puntuación. Clasifica la enfermedad en tres (3) categorías: enfermedad no fatal, tardíamente fatal y rápidamente fatal (Castel y Quintana, 1997).

Escala de SOFA

Es el acrónimo en inglés de "Sequential Organ Failure Assessment". Es una escala utilizada para seguir el estado del enfermo durante la estadía en la UCI. Utiliza seis puntuaciones para medir diferentes sistemas críticos en el enfermo (respiratorio, cardiovascular, hepático, coagulación, renal y neurológico) (Ferreira, Bota, Bross, Mélot, y Vincent, 2001).

Infeción por *Candida* sp

Es la presencia de una o más cepas de *Candida* sp. en una o más muestras significativas obtenidas por medio de procedimientos estériles (biopsia, punción percutánea, intervención quirúrgica, entre otros). Debe diferenciarse de la colonización o contaminación con la microbiota habitual.

La infección por *Candida* sp es evidenciada por medio del cultivo, aislamiento e identificación del agente etiológico (Koneman y cols, 2008; Blanco, 2009).

Lavado Broncoalveolar

Es una técnica que permite la obtención de líquido del revestimiento del parénquima pulmonar. Consiste en la instilación en el árbol bronquial de solución fisiológica a través del fibronoscopio, que luego es aspirada. El líquido aspirado se utiliza para la realización de análisis citológicos, químicos o microbiológicos (Koneman y cols, 2008).

Muestras no significativas

Son muestras habitualmente no estériles que contienen microbiota habitual. Entre estas se encuentran: exudados de heridas o mucosas, heces, contenido gástrico, aspirado bronquial, drenajes, catéteres, esputo, raspados de piel, entre otras. Son de utilidad para el diagnóstico microbiológico de infecciones superficiales o localizadas y presentan bajo rendimiento para el diagnóstico de infecciones sistémicas (Blanco, 2009).

Muestras significativas

Se refiere a las muestras provenientes de sitios anatómicos naturalmente estériles. Entre ellas tenemos: sangre, líquidos biológicos (cefalorraquídeo, pleural, pericárdico, peritoneal, articular) biopsias de tejidos, exudados de cavidades o abscesos. Este tipo de muestras son utilizadas con la finalidad de determinar infecciones profundas o sistémicas (Blanco, 2009).

Operacionalización de las Variables

De acuerdo a Paella y Martins (2006) para establecer el sistema de variables es necesario la definición conceptual y la operacionalización de las mismas, es decir, de las dimensiones y los indicadores de cada una. Por lo tanto, las variables se operacionalizaron con la finalidad de identificar los elementos y datos empíricos que expresen y especifiquen el fenómeno en estudio. Además, se midieron a través de un instrumento y una metodología pertinente. En esta investigación se midieron las variables que no admiten valores intermedios (discretas) y algunas continuas con dimensiones dicotómicas y policotómicas. El nivel de medición fue nominal y de intervalo, y los indicadores se derivaron de las bases teóricas. Este proceso de operacionalización de las variables garantizó que los objetivos propuestos fueran alcanzados y a la vez, permitió el análisis respectivo (Tabla 2-10)

www.bdigital.ula.ve

Tabla 2. Operacionalización de la Variable Dependiente: Colonización por Especies de *Candida*

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Colonización por especies de <i>Candida</i>	Dependiente	Supervivencia persistente de las diferentes especies de <i>Candida</i> en diferentes sitios del cuerpo (Forbes y cols, 2004)	Colonización por especies de <i>Candida</i>	Índice de Colonización $\geq 0,5$
			Ausencia de Colonización por especies de <i>Candida</i>	Índice de Colonización $\leq 0,5$
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Contaje de las colonias obtenidas en el crecimiento	Nominal	Unidades Formadoras de Colonias por mililitro (UFC/ml)	Índice de Colonización	% de enfermos colonizados
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Cultivo cuantitativo	Observación directa e interpretación	De equivalencia	No paramétricas	Frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Chi-cuadrado, Análisis de Correspondencia Múltiple y Regresión Logística.

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 3. Operacionalización de la Variable Independiente: Tiempo de Hospitalización

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Tiempo de hospitalización	Independiente	Lapso de tiempo que transcurre entre el ingreso y egreso del enfermo (Del Palacio y cols, 2009)	Corto	Desde el ingreso hasta menos de tres (3) días
			Intermedio	Entre cuatro (4) y siete (7) días desde el ingreso
			Prolongado	Ocho (8) días y más de hospitalización desde el ingreso
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Total de días transcurridos de hospitalización	Intervalo	Días	Estancia hospitalaria	% de enfermos con días de hospitalización según las dimensiones
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historia médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Chi-cuadrado, Análisis de Correspondencia Múltiple y Regresión Logística.

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 4. Operacionalización de la Variable Interviniente: Administración de Antibióticos de Amplio Espectro

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Tratamiento con Antibióticos de amplio espectro	Interviniente	Administración de medicamentos antimicrobianos con actividad sobre grampositivos y gramnegativos (Koneman y cols, 2008)	Se administra el antimicrobiano	Si se aplica el antibiótico de amplio espectro al enfermo crítico
			No se administra el antimicrobiano	No se aplica el antibiótico de amplio espectro al enfermo crítico
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Administración de Antibióticos de amplio espectro	Nominal	Registro de frecuencia de la administración del antibiótico de amplio espectro	Índice de administración de antibióticos de amplio espectro	% de enfermos con tratamiento antimicrobiano de amplio espectro
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historia médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Chi-cuadrado, Análisis de Correspondencia Múltiple y Regresión Logística.

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 5. Operacionalización de la Variable Interviniente: Tratamiento con Esteroides

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Tratamiento con esteroides	Interviniente	Administración de medicamentos esteroideos (Hernández y cols, 2009)	Se administra el medicamento esteroideo	Se aplica el medicamento esteroideo al enfermo crítico
			No se administra el medicamento esteroideo	No se aplica el medicamento esteroideo al enfermo crítico
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Administración del medicamento esteroideo	Nominal	Registro de frecuencia de la administración del medicamento esteroideo	Índice de administración de esteroides	% de enfermos con tratamiento esteroideo
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historia médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Chi-cuadrado, Análisis de Correspondencia Múltiple y Regresión Logística.

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 6. Operacionalización de la Variable Interviniente: Ventilación Asistida

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Ventilación asistida	Interviniente	Estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida (Lovesio, 2008)	Presencia de ventilación asistida	El enfermo crítico si presenta ventilación asistida
			Ausencia de ventilación asistida	El enfermo crítico no presenta ventilación asistida
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Presencia de ventilación asistida en el enfermos	Nominal	Registro de frecuencia de la presencia de ventilación asistida	Índice de enfermos críticos con ventilación asistida	% de enfermos críticos con ventilación asistida
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historia médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Chi-cuadrado, Análisis de Correspondencia Múltiple y Regresión Logística.

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 7. Operacionalización de la Variable Interviniente: Enfermedades Subyacentes

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Enfermedades subyacentes	Interviniente	Enfermedades de base de larga duración (mayor de 6 meses) y por lo general de progresión lenta (Organización mundial de la Salud, 2012)	Metabólicas	Enfermedad adquirida o hereditaria que se produce por una alteración en el metabolismo (Ej: Diabetes, Gota, Aminoacidopatía)
			Respiratorias	Enfermedad que afecta al sistema respiratorio (Ej: Neumonía, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Enfisema)
			Hematológicas	Enfermedad que afecta la producción de la sangre y sus componentes (Ej: Leucemias, Linfomas, Hemoglobinopatías)
			Renales	Alteraciones patológicas en el sistema renal (Litiasis, Pielonefritis, Insuficiencia renal)
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Presencia o ausencia de alguna enfermedad subyacente	Nominal	Registro de frecuencia de enfermedad subyacente	Índice de enfermos críticos con enfermedades subyacentes	% de enfermos críticos con enfermedades subyacentes
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historia médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Chi-cuadrado, Análisis de Correspondencia Múltiple y Regresión Logística.

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 8. Operacionalización de la Variable Interviniente: Grupo de Edades

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Edad	Interviniente	Cantidad de años que han transcurrido desde la fecha de nacimiento (Real Academia Española)	Adolescentes	Edades comprendidas entre 12 y 19 años
			Adulto joven	Edades entre 20 y 44 años
			Adulto mayor	Edades entre 45 y 59 años
			Tercera edad	Edades entre 60 y 74 años
			Ancianos	Mayores de 75 años
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Total de años transcurridos desde la fecha de nacimiento hasta el día de la aplicación del estudio	Intervalo	Años	Años de vida	Grupo de edades
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historia médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Chi-cuadrado, Análisis de Correspondencia Múltiple y Regresión Logística.

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 9. Operacionalización de la Variable Interviniente: Género

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Género	Interviniente	Referencia a la diferencia del sexo biológico (Real Academia Española)	Femenino	Fenotipo sugestivo de Mujer
			Masculino	Fenotipo sugestivo de Hombre
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Pertenencia al género femenino o masculino	Nominal	Número o porcentaje de género femenino o masculino	Índice de enfermos del género femenino y masculino	% de enfermos femeninos y masculinos
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Historia médica del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Chi-cuadrado, Análisis de Correspondencia Múltiple y Regresión Logística.

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

Tabla 10. Operacionalización de la Variable Interviniente: Nivel Socio-económico

1. Variable	2. Tipo de variable	3. Definición Operacional	4. Dimensiones	5. Definición
Nivel socio-económico	Interviniente	Es una medida económica y sociológica basada en los ingresos, educación, y empleo de una persona en relación a otras (Real Academia Española)	Clase alta	0-6 puntos
			Media alta	7-9 puntos
			Media baja	10-12 puntos
			Obrera	13-15 puntos
			Marginal	16-20 puntos
6. Indicador	7. Nivel de medición	8. Unidad de medida	9. Índice	10. Valor
Método de Graffar Modificado	Ordinal	Escala del método de Graffar	Índice del nivel socio-económico	% de enfermos con nivel socio-económico según la escala de Graffar
11. Fuente del dato	12. Técnica de recolección	13. Propiedades matemáticas	14. Prueba estadística	15. Técnica estadística
Interrogatorio al familiar del enfermo	Instrumento de recolección de datos	De equivalencia	No paramétricas	Frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados. Chi-cuadrado, Análisis de Correspondencia Múltiple y Regresión Logística.

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

Hipótesis

Según Palella y Martins (2010) la hipótesis de una investigación, es una proposición que expresa una solución posible, racional y demostrable de un problema. Es decir, es una respuesta anticipada a las interrogantes expuestas en el problema de la investigación. Por lo tanto, revisada la situación actual del problema y formuladas las interrogantes de este estudio, se propuso las siguientes hipótesis:

Ha: Existe asociación directa entre la colonización por especies de *Candida* y el tiempo de hospitalización e indirecta con los factores clínico-epidemiológicos en los enfermos críticos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, desde Agosto hasta Diciembre de 2012.

H₀: No existe asociación directa entre la colonización por especies de *Candida* y el tiempo de hospitalización e indirecta con los factores clínico-epidemiológicos en los enfermos críticos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, desde Agosto hasta Diciembre de 2012.

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

La investigación puede ser concebida dentro de una gama de modalidades de estudios como son: Exploratoria, Descriptiva, Analítica, Comparativa, Explicativa, Predictiva, Proyectiva, Interactiva, Confirmatoria y Evaluativa (Hurtado, 2010). Este estudio se realizó a través de una investigación Confirmatoria ya que se pretendió confirmar la relación causal entre la colonización por especies de *Candida* y el tiempo de hospitalización, además de la relación indirecta de los factores clínicos-epidemiológicos con la variable dependiente.

Diseño de la Investigación

Según Hernández-Sampieri y cols (2010), las estrategias que se utilizan para responder las preguntas de la investigación y desarrollar los objetivos, forman parte del diseño. A su vez, Hurtado (2010) refirió que el diseño está relacionado con el dónde, el cómo y la amplitud del conocimiento que se quiere adquirir. Respecto al dónde, este estudio fue mixto ya que los datos se recolectaron en la realidad representada por las áreas de UCI y Trauma Shock y en un ambiente creado representado por el Laboratorio de Micología "Dr Corrado Capretti". Por lo tanto, esta investigación fue de campo y de laboratorio. El cómo de esta investigación estuvo representado por la temporalidad en la cual se recolectaron los datos, en tal sentido, este estudio

fue contemporáneo y transeccional ya que la información fue recolectada mientras acontecía el fenómeno y en solo momento. La amplitud del conocimiento adquirido fue multivariante ya que se consideraron varias variables: dependiente, independiente e intervinientes.

Población y Muestra

Unidad de Investigación

La unidad de investigación estuvo representada por los enfermos mayores de 12 años sin tratamiento antifúngico que se encontraron en estado crítico, ingresados en el IAHULA. Se incluyeron aquellos enfermos cuyos familiares firmaron el consentimiento para la realización del estudio y que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión: se incluyeron en el estudio los enfermos críticos, mayores de 12 años, sin tratamiento antifúngico, ingresados en las áreas de UCI y Trauma Shock en el período de tiempo de estudio.

Criterio de Exclusión: se excluyeron a los enfermos críticos que presentaron los siguientes criterios: menores de 12 años, con administración de tratamiento antifúngico. También, los enfermos que fueron ingresados en áreas diferentes a UCI y Trauma Shock y que estuvieron fuera del período de tiempo de estudio.

Selección de la Muestra

El muestreo de esta investigación fue de manera probabilística o aleatoria con un intervalo de confianza del 95 %, un error α del 5% y un valor $p \leq 0,05$. La muestra estuvo representada por el número de enfermos críticos ingresados al IAHULA que cumplieron con las condiciones requeridas.

Sistema de Variables

Las características estudiadas fueron las siguientes: colonización por especies de *Candida*, tiempo de hospitalización, administración de antibióticos de amplio espectro, terapia esteroidea, ventilación asistida, enfermedades subyacentes, grupo de edades, género y nivel socioeconómico.

Este grupo de variables fue sistematizado de la siguiente manera: Variable Dependiente, Independiente e Interviniente. La variable dependiente estuvo representada por la Colonización por especies de *Candida* indicada a través del IC $\geq 0,5$ en los enfermos críticos. Mientras que la variable independiente estuvo representada por el tiempo de hospitalización categorizado en corto (< 3 días), intermedio (4 y 7 días) y prolongado (8 y más días).

Por último, las variables intervinientes estuvieron representadas por: tratamiento con antibióticos de amplio espectro, tratamiento con esteroides, ventilación asistida, enfermedades subyacentes, grupo de edades, género y nivel socioeconómico. Las variables tratamiento con antibióticos de amplio espectro y esteroides fueron categorizadas por la administración y no de los mismo. Mientras que la ventilación y las enfermedades subyacentes fueron categorizadas por la ausencia o presencia de éstas. Específicamente, la edad se categorizó en adolescentes (12-19 años), adultos joven (20-44 años), adultos mayores (45-59 años), tercera edad (60-74 años) y ancianos (75 y más años). El género tuvo dos categorías: masculino y femenino. Finalmente, el nivel socioeconómico se consideró según el método de Graffar modificado, fue multicategorico: clase alta, media alta, media baja, obrera y marginal.

Instrumento de Recolección de Datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos tomando en cuenta los objetivos de esta investigación y las bases teóricas. Este fue aprobado por un juicio de expertos, quienes evaluaron cada ítem a través de una escala tipo Likert.

Metodología de la Investigación

La ruta metodológica de esta investigación estuvo representada por el estudio clínico-epidemiológico del enfermo, la recolección y transporte de las muestras, cultivo, aislamiento e identificación de las especies de *Candida* y la determinación del Índice de Colonización (IC) (Esquema 1).

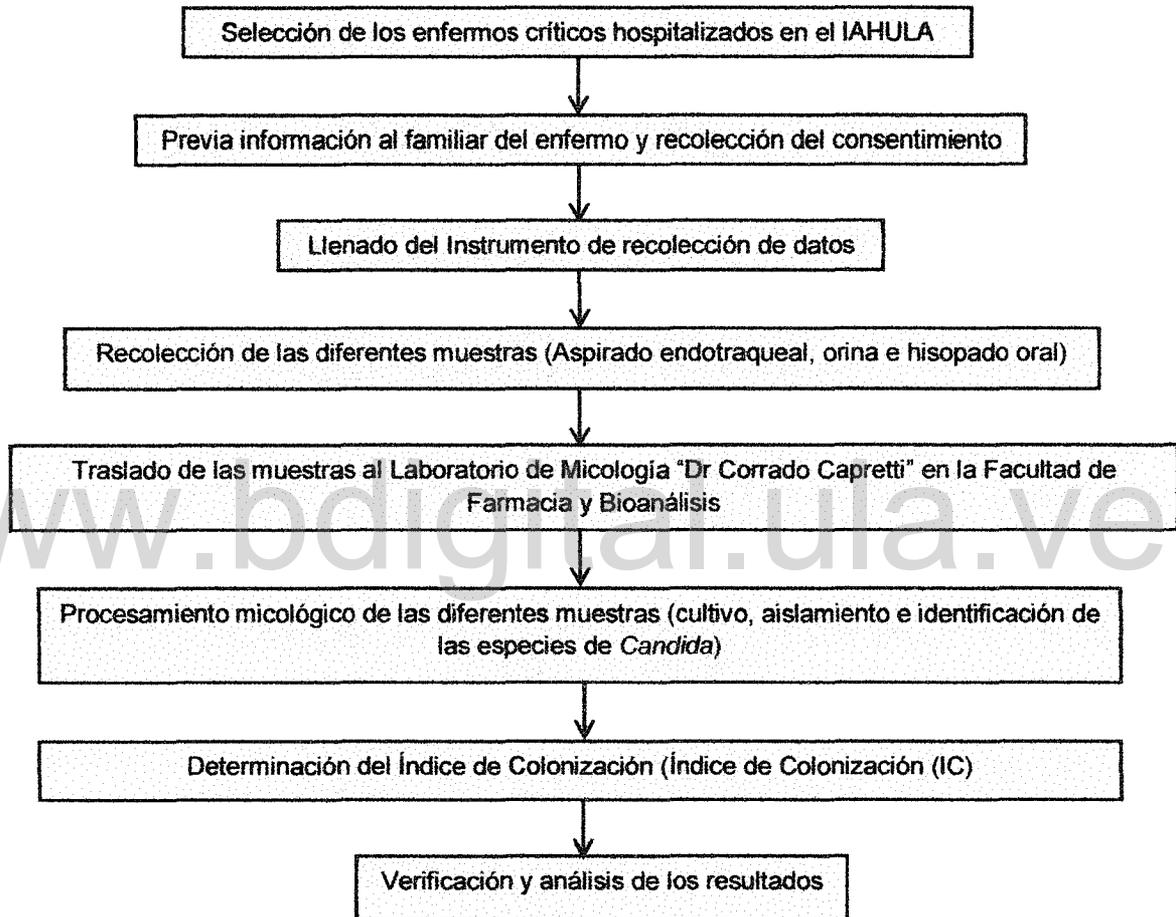
Estudio Clínico-epidemiológico

Previo consentimiento del familiar del enfermo (Anexo 1), se realizó la recolección de los datos clínico-epidemiológicos a través del instrumento (Anexo 2) que contenía los reactivos relacionados con los objetivos específicos. Una vez recolectada la información, se archivó la ficha hasta el momento de vaciar la información en la matriz de análisis.

Recolección y Transporte de las Muestras

Se analizaron muestras no significativas, provenientes de aspirado endotraqueal, aspirado de la sonda vesical (orina) e hisopado oral. Los aspirados endotraqueales se obtuvieron por medio de una sonda de aspiración introducida a través del tubo endotraqueal. Las secreciones aspiradas se recolectaron en una trampa de Lukens. Mientras que la muestra de aspirado de la sonda vesical se recolectó por medio de la punción y

Esquema 1: Flujograma de la Metodología utilizada para la Recolección de los Datos Clínico-epidemiológicos, la Identificación de las Especies de *Candida* y la Determinación del Índice de Colonización en los Enfermos Críticos del IAHULA desde Agosto hasta Diciembre de 2012.



aspiración de la sonda vesical con una jeringa estéril, con previa asepsia en el área de la punción. La orina se recolectó en un envase estéril con tapa de rosca.

Por último, el hisopado oral se tomó raspando las paredes de la cavidad oral con la ayuda de un hisopo estéril. Este se introdujo en un tubo de ensayo que contenía 1mL de agua destilada estéril. Finalmente, las muestras recolectadas se trasladaron de manera inmediata al Laboratorio de Micología "Dr Corrado Capretti" de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, para su posterior procesamiento micológico.

Aislamiento e Identificación de las Especies de Candida

Este procedimiento micológico se desarrolló a través de varias etapas: cultivo cuantitativo, crecimiento en medio cromogénico, filamentación en agar harina de maíz, crecimiento a 45 °C, resistencia a la cicloheximida y el Auxonograma (Mendoza, 2005; Dolande y cols, 2007; Linares y Solís, 2007).

Cultivo Cuantitativo

Las muestras de aspirado endotraqueal y orina se sembraron sin diluir ni centrifugar, utilizando un asa calibrada de 3 mm de diámetro. Se tomó la muestra y se estrió sobre la superficie del medio de cultivo agar Sabouraud con antibiótico (peptona 10g/L, dextrosa 40g/L, cloranfenicol 50mg/L, agar 15g/L), trazando una línea vertical en el centro de la placa de Petri y luego se realizaron trazados en ángulos rectos respecto a la línea anterior. En cambio, los hisopados orales se sembraron con la ayuda del hisopo empleado para la recolección de la muestra, inoculando directamente sobre la superficie del agar Sabouraud con antibiótico en un extremo de la placa de Petri. Seguidamente, utilizando un asa estéril se estrió sobre la superficie del

medio usando la técnica de agotamiento. Luego de inoculados los medios, se incubaron a 28 °C en aerobiosis, durante 48 horas (Koneman y cols, 2008).

Transcurrido el tiempo de incubación, se verificó el crecimiento de las colonias sugestivas de levaduras y se contó el número de colonias desarrolladas. Para las muestras de aspirado endotraqueal y orina, el resultado se multiplicó por 1.000, ya que el asa calibrada contenía 0.001 mL de la muestra para la determinación cuantitativa de las UFC/mL. Mientras que en los hisopados orales se observó el crecimiento de levaduras en el último cuadrante de la placa de Petri (Mendoza, 2005; Koneman y cols, 2008).

Posteriormente, se describieron las características macroscópicas (color, consistencia, contextura, tamaño) de las colonias sugestivas de levaduras. También se realizó un examen directo de la colonia sugestiva entre lámina y laminilla con lugol para la observación de las blastoconidias con objetivos secos (10X y 40X) (Mendoza, 2005; Linares y Solís, 2007; Koneman y cols, 2008).

Crecimiento en Medio Cromogénico

Las colonias en estudio se sembraron por estría en el medio cromogénico CHROMagar Candida® Oxoid (peptona 10g/L, glucosa 20g/L, cromógeno 2g/L, agar 15 g/L). Las placas se incubaron a 28 °C en condiciones de aerobiosis por 48 horas. Luego se observó el color de la colonia recuperada y se determinaron de manera sugestiva las cinco especies de *Candida*. Específicamente, las colonias de color verde esmeralda se identificaron como *C. albicans*, las de color azul oscuro como *C. tropicalis*. Mientras que las colonias de color rosado se identificaron como *C. krusei*, y las de color morado como *C. glabrata*. Finalmente, las colonias de color beige se identificaron como *C. parapsilosis* (Anexo 3) (Mendoza, 2005; Linares y Solís, 2007; Koneman y cols, 2008).

Filamentación en Agar Harina de Maíz

Este ensayo se realizó a las colonias recuperadas en el cultivo primario. Se desarrolló por medio del método de Dalmau en Agar Corn Meal (harina de maíz 30g/L, dextrosa 2g/L, agar 20g/L) utilizando un asa estéril para la inoculación. Esta se realizó a partir de colonias obtenidas de un subcultivo de 24-48 horas, haciendo tres (3) trazados paralelos con 1 cm de separación entre ellos, sobre la superficie del agar. Luego se colocó una laminilla estéril cubriendo las estrías de la siembra con la finalidad de disminuir la tensión superficial y de oxígeno en el medio. Posteriormente, se incubaron las placas estriadas a 28 °C en aerobiosis durante 24-48 horas. Transcurrido este tiempo, el cultivo contenido en la placa fue observado en el microscopio a través de la laminilla con los objetivos 10X y 40X. (Mendoza, 2005; Dolande y cols, 2007; Linares y Solís, 2007).

Las pseudohifas ramificadas con blastoconidias de tamaño regular redondas y gemantes dispuestas en acúmulos o racimos con o sin clamidoconidias, se identificaron como *C. albicans*. Las blastoconidias pequeñas, ovaladas de paredes lisas y finas con ausencia de pseudohifas y en acúmulos se identificaron como *C. glabrata*. Las pseudohifas ramificadas con blastoconidias semicurvas dispuestas a lo largo de la pseudohifa se identificaron como *C. parapsilosis*. Mientras que, las pseudohifas ramificadas con blastoconidias de tamaño regular redondas u ovaladas únicas, distribuidas espaciosamente a lo largo de la pseudohifa, se identificaron como *C. tropicalis*. Por último, las pseudohifas largas, ramificadas ligeramente gruesas con blastoconidias alargadas de tamaño mediano, agrupados a intervalos regulares, dispuestos como troncos cruzados, se identificaron como *C. krusei* (Anexo 3) (Dolande y cols, 2007).

Resistencia a la Cicloheximida o Actidione

En este ensayo se implementó Agar Sabouraud con cicloheximida o actidione conocido comercialmente como Mycosel®, Mycobiotic®, o Fungobiotic® (peptona 10 g/L, dextrosa 10g/L, clidoheximida o actidione 400mg/L, cloranfenicol 50 mg/L, agar 15 g/L). La inoculación fue a partir de colonias obtenidas del cultivo primario de 24-48 horas. Se realizó estriando el medio y se incubó a 37 °C en aerobiosis durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se verificó el crecimiento de las colonias y se realizó la lectura de la prueba. Las colonias que se desarrollaron sobre el medio de cultivo se consideraron como resistentes a la cicloheximida o actidione. Mientras que, las colonias que no se desarrollaron se valoraron como sensibles. Los resultados obtenidos se complementaron con una tabla estandarizada para la identificación de las especies de *Candida* (Anexo 4) (Mendoza, 2005; Dolande y cols, 2007; Linares y Solís, 2007).

Crecimiento a 45 °C

En esta prueba se tomaron las colonias desarrolladas en el medio cromogénico de color verde, sugestivas de *C. albicans* y se estriaron sobre la superficie del agar Sabouraud. Luego se incubaron a 45 °C durante 48 horas. Finalizado este tiempo, se observó el desarrollo o ausencia de crecimiento de colonias de levaduras. Si se observaron colonias sobre la superficie del medio, se consideró como *C. albicans*. Mientras que las colonias que no crecieron, se consideraron como *C. dubliniensis* ya que esta especie no logra crecer a esta temperatura (Mendoza, 2005; Dolande y cols, 2007).

Auxonograma

La prueba de asimilación de carbohidratos se realizó a las colonias que no se lograron identificar por medio del crecimiento en medio cromogénico y en la prueba de filamentación en agar harina de maíz. Este ensayo se realizó de la siguiente manera: se preparó el medio Yeast Nitrogen Base (sulfato de amonio 5g/L, fosfato de potasio 5g/L, sulfato de magnesio 50 mg/L, agar 20 g/L) según las indicaciones del fabricante, manteniéndose a una temperatura aproximada de 56 °C con la finalidad de mantenerlo en estado líquido. Luego, a partir de un cultivo en medio agar Sabouraud de 24 horas de crecimiento, se preparó una suspensión de la levadura a identificar con 1 mL de agua destilada estéril, hasta obtener un inóculo denso. Posteriormente, el inóculo se mezcló suavemente con el medio Yeast Nitrogen Base y se vertió en una placa de Petri dejando solidificar a temperatura ambiente. Luego se colocaron las diferentes fuentes carbonadas (glucosa, maltosa, sacarosa, inositol, lactosa, celobiosa, rafinosa, melibiosa, eritritol, ramnosa, dulcitol, trehalosa, xilosa, galactosa) pinchando la superficie del medio con la ayuda de un asa en punta, previamente esterilizada al calor y enfriada con agua destilada estéril. Posterior a esto, la placa se incubó a 28 °C en aerobiosis durante 24-48 horas, hasta un máximo de una semana. Durante ese tiempo se realizó la lectura consecutiva de la prueba. Si se observó una zona circular de mayor densidad de crecimiento alrededor del sitio donde se aplicó el sustrato a evaluar, se interpretó como positivo para la asimilación de la fuente carbonada. En caso contrario, al no observarse dicha zona se tomó como negativo para la asimilación de la fuente carbonada. El producto obtenido fue comparado con una tabla de resultados estandarizados para identificar la especie de la levadura en estudio (Anexo 4) (Pérez, Hernández, Colella, Roselló, Hartung, Olaizola, y Mata, 2004; Mendoza, 2005; Dolande y cols, 2007; Linares y Solís, 2007).

Determinación del Índice de Colonización

La colonización por especies de *Candida* en la unidad de investigación de este estudio se realizó determinando el Índice de Colonización (IC). El IC se obtuvo de la relación entre el número de muestras positivas y el número total de muestras obtenidas de los diferentes sitios anatómicos cultivados de cada individuo ($IC = \text{muestras positivas} / \text{total del número de muestras de cada enfermo}$). Por lo tanto, se consideró colonizados por especies de *Candida* a aquellos enfermos críticos que presentaron un $IC \geq 0,5$ (Pitett y cols, 1994; Caggiano y cols, 2011).

Diseño de Análisis

Hernández-Sampieri y cols (2010) refirieron que existen dos tipos de enfoques de investigación: cualitativo y cuantitativo. La metodología cuantitativa consiste en la recolección de datos para contestar preguntas de investigación y probar hipótesis a través de la medición numérica y el análisis estadístico. Por lo tanto, esta investigación tuvo un enfoque de análisis cuantitativo ya que se midieron los datos y se analizaron a través de un modelo matemático para determinar la correlación entre las variables. En tal sentido, la información recolectada relacionada con la colonización de las especies de *Candida* y las variables de correlación, se expresaron con números.

Los datos se analizaron según el diseño multivariante, dicotómico, multifactorial, bicategorico y multicategorico utilizando el software estadístico SPSS (versión 15,0). El análisis estadístico se realizó en dos fases: (a) descriptiva, por medio de frecuencias simples, porcentajes simples, válidos y acumulados y el análisis de correspondencia múltiple, (b) inferencial, a través de pruebas estadísticas no paramétricas como: Chi-cuadrado y Regresión Logística.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados

Se tomaron muestras de aspirado endotraqueal, hisopado oral y orina de 63 enfermos críticos, hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA, de los cuales se excluyeron 4 según los criterios de exclusión planteados para este estudio. Se analizaron las muestras tomadas de 59 enfermos. El procesamiento y análisis de las muestras fueron realizados en el Laboratorio de Micología “Dr. Corrado Capretti” de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, durante el periodo de Agosto-Diciembre de 2012.

Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Colonización por Especies de Candida en Enfermos Críticos

La variable bicategorica colonización por especies de *Candida* fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Colonizados 24/59 (40,70%) y no colonizados 35/59 (59,30%) (Figura 1).

Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tiempo de Hospitalización en Enfermos Críticos

La variable multicategorica tiempo de hospitalización fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Corto (< 3 días)

18/59 (30,5%), intermedio (entre 4 y 7 días) 18/59 (30,5%), prolongado (8 y más días) 23/59 (39,0%) (Tabla 11).

Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Especies de Candida más frecuente en Enfermos Críticos

La variable multicategórica especies de *Candida* más frecuentes fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: *C. albicans* 36/59 (61,0%), *C. glabrata* 6/59 (10,2%), *C. krusei* 3/59 (5,1%), *C. tropicalis* 3/59 (5,1%), *C. parapsilosis* 1/59 (1,7%), *C. lusitaniae* 1/59 (1,7%) (Figura 2).

Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Administración de Antibióticos de Amplio Espectro en Enfermos Críticos

La variable multicategórica antibióticos de amplio espectro fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: no se administró antibióticos 2/59 (3,4%), se administró un solo antibiótico 13/59 (22,0%), se administró más de dos antibióticos 44/59 (74,6%) (Figura 3).

Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Tratamiento con Esteroides en Enfermos Críticos

La variable bicategórica tratamiento con esteroides fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: no se administró esteroides 49/59 (83,1%), si se administró esteroides 10/59 (16,9%) (Figura 4).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Ventilación
Asistida en Enfermos Críticos***

La variable bicategoría ventilación asistida fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: presencia 53/59 (89,8%), ausencia 6/59 (10,2%) (Figura 5).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Enfermedades
Subyacentes en Enfermos Críticos***

La variable multicategoría enfermedades subyacentes fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: ausencia 44/59 (74,6%), respiratorias 7/59 (11,9%), metabólicas 6/59 (10,2%), hematológicas 2/59 (3,4%), renales 2/59 (3,4%) (Tabla 12).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Grupo de
Edades en Enfermos Críticos***

La variable multicategoría grupo de edades fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Adolescentes 5/59 (8,5%), Adulto Joven 27/59 (45,8%), Adulto Mayor 10/59 (16,9%), Tercera Edad 15/59 (25,4%) y Ancianos 2/59 (3,4%) (Figura 6).

***Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Género en
Enfermos Críticos***

La variable bicategoría género fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Femenino 10/59 (16,9%), Masculino 49/59 (83,1%) (Figura 7).

Distribución de la Muestra Poblacional Según la Variable Nivel Socioeconómico en Enfermos Críticos

La variable multicategórica nivel socioeconómico fue categorizada obteniendo las siguientes frecuencias absolutas y relativas: clase alta 5/59 (8,5%), clase media alta 17/59 (28,8%), clase media baja 15/59 (25,4%), clase obrera 15/59 (25,4%), clase marginal 7/59 (11,9%) (Tabla 13).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies Candida y la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización. Chi-cuadrado

En referencia a la colonización por especies de *Candida* en las diferentes categorías del tiempo de hospitalización, el análisis mostró las siguientes frecuencias absolutas y relativas en los individuos colonizados: Corto (< 3 días) 6/24 (25,0%), intermedio (entre 4 y 7 días) 6/24 (25,0%), prolongado (8 y más días) 12/24 (50,0%). No se encontró relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el tiempo de hospitalización ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,356$ (Tabla 14).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Interviniente Administración de Antibióticos de Amplio Espectro. Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de uso de antibióticos de amplio espectro, la colonización por especies de *Candida* se distribuyó de la siguiente manera: no se administró antibióticos 1/24 (4,2%), se administró un solo antibiótico 4/24 (16,7%), se administró más de dos antibióticos 19/24 (79,2%), con un 95% de confianza se obtuvo un valor para $p=0,699$; por lo tanto, no se

encontró relación o dependencia entre el índice de colonización por especies de *Candida* y la administración de antibióticos (Tabla 15).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Interviniente Tratamiento con Esteroides. Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de uso de esteroides, la colonización por especies de *Candida* se distribuyó de la siguiente manera: no se administró esteroides 19/24 (79,2%), se administró esteroides 5/24 (20,8%), con un 95% de confianza se obtuvo un valor de $p=0,510$; lo cual reveló que no hay relación estadísticamente significativa entre estas variables (Tabla 16).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Interviniente Ventilación Asistida. Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de la ventilación asistida, la colonización por especies de *Candida* se distribuyó de la siguiente manera: presencia 19/24 (79,2%), ausencia 5/24 (20,8%). El estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,025$; lo cual reveló una relación de dependencia entre estas variables, con un 5% de significancia (95% de confianza) (Tabla 17).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Interviniente Enfermedades Subyacentes. Chi-Cuadrado

Según la frecuencia de las enfermedades subyacentes, la colonización por *Candida* sp. se distribuyó de la siguiente manera: ausencia 14/24 (58,3%) metabólicas 4/24 (16,7%), respiratorias 4/24 (16,7%), hematológicas 2/24 (8,3%), renales 1/24 (4,2%), con un 5% de significancia, se obtuvo un

valor para $p= 0,018$; lo cual reveló que hay relación estadísticamente significativa entre estas variables (Tabla 18).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Interviniente Grupo de Edades. Chi-Cuadrado

Respecto a la presencia de especies de *Candida* en las diferentes categorías de los grupos de edades, el análisis mostró las siguientes frecuencias absolutas y relativas: Adolescentes 0/24 (0,0%), Adulto Joven 9/24 (37,5%), Adulto Mayor 4/24 (16,7%), Tercera Edad 10/24 (41,7%) y Ancianos 1/24 (4,2%), con un 95% de confianza se obtuvo un valor para $p=0,201$; por lo tanto, no se encontró relación o dependencia entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el grupo de edades (Tabla 19).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Interviniente Género. Chi-Cuadrado

En relación a la colonización por *Candida* sp. en las diferentes categorías del género, el análisis mostró las siguientes frecuencias relativas y absolutas: Femenino 6/24 (25%), Masculino 18/24 (75%). No se encontró relación entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el género ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,170$ (Tabla 20).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Interviniente Nivel Socioeconómico. Chi-Cuadrado

Según el nivel socioeconómico, la colonización por *Candida* sp se distribuyó de la siguiente manera: clase alta 3/24 (12,5%), clase media alta 6/24 (25,0%), clase media baja 7/24 (29,2%), clase obrera 6/24 (25,0%), clase marginal 2/24 (8,3%) El valor del estadístico Chi-cuadrado obtenido fue

$p=0,804$; lo cual reveló que no hay relación de dependencia entre estas variables, con un 5% de significancia (95% de confianza) (Tabla 21).

Análisis Multivariante. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida, la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización y la Variable Interviniente Administración de Antibióticos de Amplio Espectro. Análisis de Correspondencia Múltiple

Se observó la relación multivariante entre las variables colonización por especies de *Candida*, el tiempo de hospitalización y la administración de antibióticos de amplio espectro; con el fin de detectar las tendencias. Al respecto, se encontró una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los individuos con tiempo de hospitalización prolongados y con administración de más de dos antibióticos de amplio espectro (Figura 8).

Análisis Multivariante. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida, la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización y la Variable Interviniente Administración de Esteroides. Análisis de Correspondencia Múltiple

Se observó la relación multivariante entre las variables colonización por especies de *Candida*, el tiempo de hospitalización y la administración de esteroides; con el fin de detectar las tendencias. Al respecto, se encontró una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los individuos con tiempo de hospitalización prolongados que no reciben administración de esteroides (Figura 8).

Análisis Multivariante. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida, la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización y la Variable Interviniente Ventilación Asistida. Análisis de Correspondencia Múltiple

Se observó la relación multivariante entre las variables colonización por especies de *Candida*, el tiempo de hospitalización y la ventilación asistida; con el fin de detectar las tendencias. Al respecto, se encontró una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los individuos con tiempo de hospitalización prolongados que no presentaron ventilación (Figura 8).

Análisis Multivariante. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Interviniente Enfermedades Subyacentes. Análisis de Correspondencia Múltiple

Se observó la relación multivariante entre las variables colonización por especies de *Candida* y las enfermedades subyacentes; con el fin de detectar las tendencias. Al respecto, se encontró una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los individuos que presentaron enfermedades subyacentes (Figura 9).

Análisis Multivariante. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y las Variables Intervinientes Grupo de Edades, Género y Nivel Socio-económico

Se observó la relación multivariante entre las variables colonización por especies de *Candida*, el grupo de edades y el nivel socio-económico; con el fin de detectar las tendencias. Al respecto, se encontró una tendencia a la

colonización por especies de *Candida* en los individuos con las edades comprendidas entre 60 y 74 años y con la clase obrera (Figura 10).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización. Regresión Logística

De acuerdo al análisis de regresión logística, la variable colonización por especies de *Candida* se expresó de la siguiente manera: a mayor tiempo de hospitalización, la probabilidad de colonización por especies de *Candida* aumenta 49%. Se encontró un valor de $p= 0,235$; lo cual reveló que no hay significancia estadística entre las variables (Tabla 22).

Análisis Inferencial. Variable Dependiente Colonización por Especies de Candida y la Variable Interveniente Administración de Antibióticos de Amplio Espectro. Regresión Logística

Según el análisis de regresión logística, la variable colonización por especies de *Candida* se expresó de la siguiente manera: a mayor número de antibióticos de amplio espectro administrados, la probabilidad de riesgo de colonización por *Candida* sp aumenta 11%. Se encontró un valor de $p= 0,841$; lo cual reveló que no hay significancia estadística entre las variables (Tabla 22).

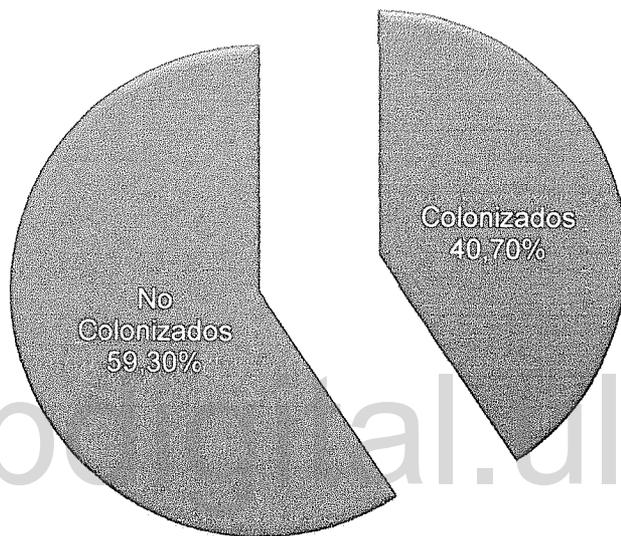


Figura 1. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Colonización por Especies *Candida* en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Tabla 11. Distribución de la Muestra Poblacional Según el Tiempo de Hospitalización en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Tiempo de Hospitalización	N°	%
Corto (< de 3 días)	18	30,5
Intermedio (4 y 7 días)	18	30,5
Prolongado (8 y más días)	32	39,0
Total	59	100

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

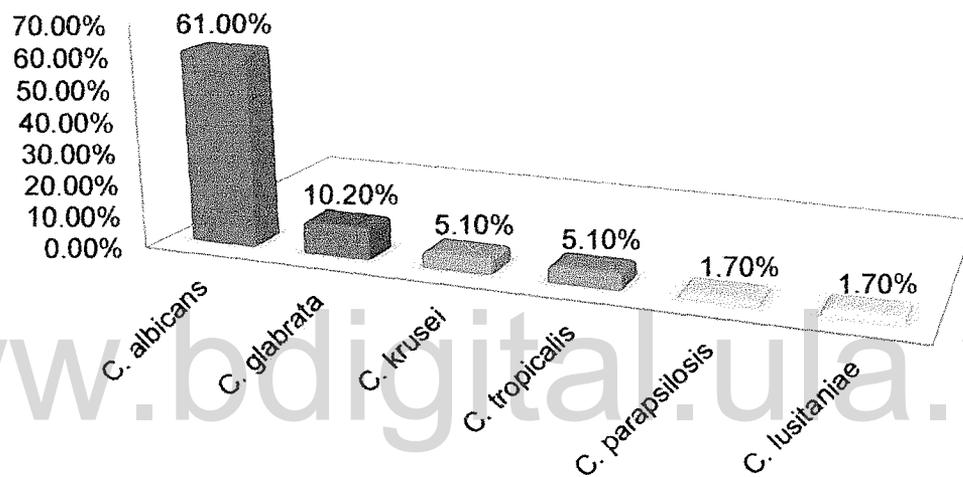


Figura 2. Distribución de la Muestra Poblacional Según las Especies de *Candida* más Frecuente en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

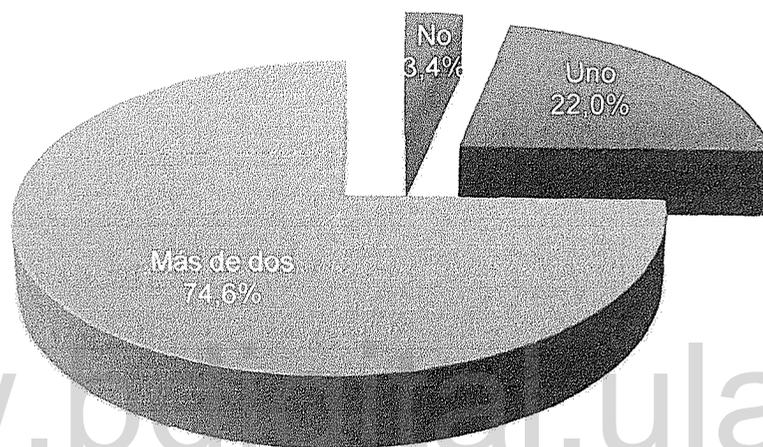


Figura 3. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Administración de Antibióticos de Amplio Espectro en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

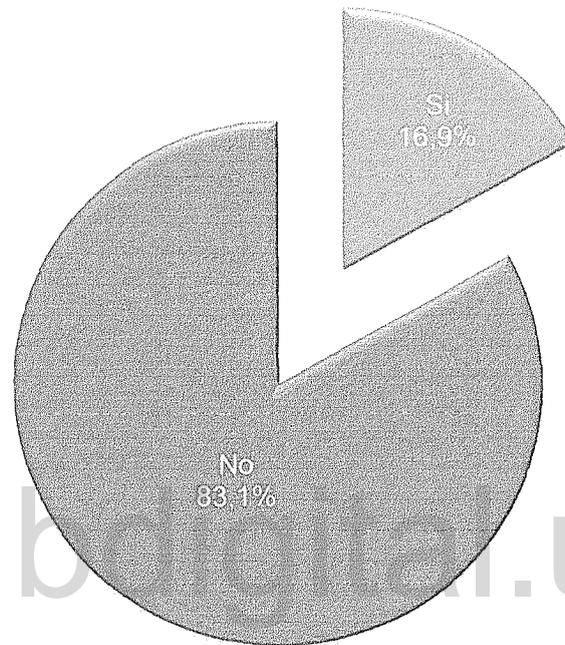


Figura 4. Distribución de la Muestra Poblacional Según el Tratamiento con Esteroides en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

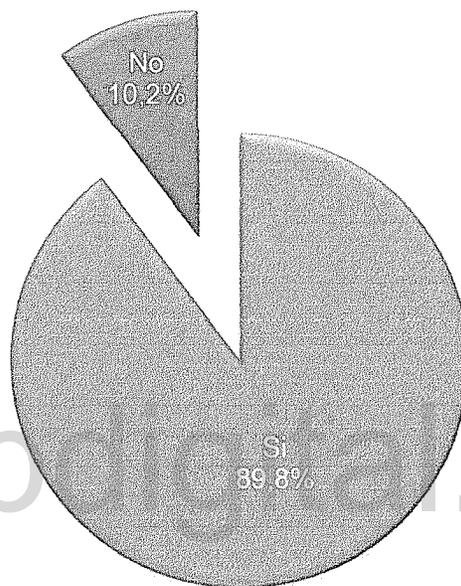


Figura 5. Distribución de la Muestra Poblacional Según la Ventilación Asistida en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Tabla 12. Distribución de la Muestra Poblacional Según las Enfermedades Subyacentes en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Enfermedades Subyacentes	N°	%
Ninguna	44	74,6
Respiratorias	6	11,9
Metabólicas	5	10,2
Hematológicas	2	3,4
Renales	2	3,4
Total	59	100

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

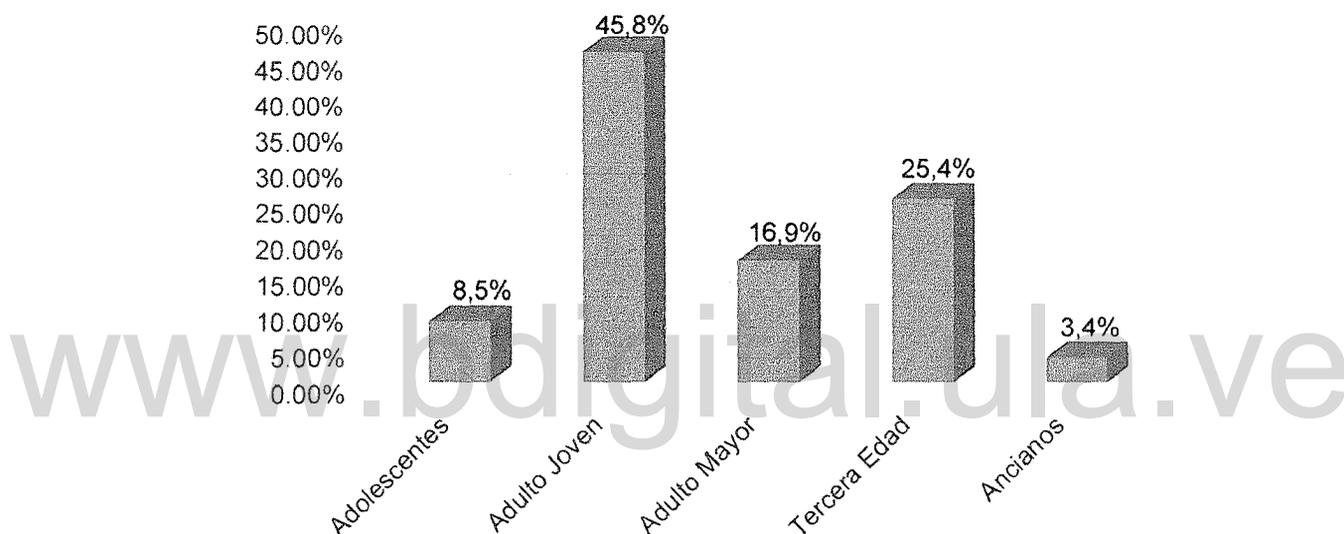


Figura 6. Distribución de la Muestra Poblacional Según el Grupo de Edades en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012

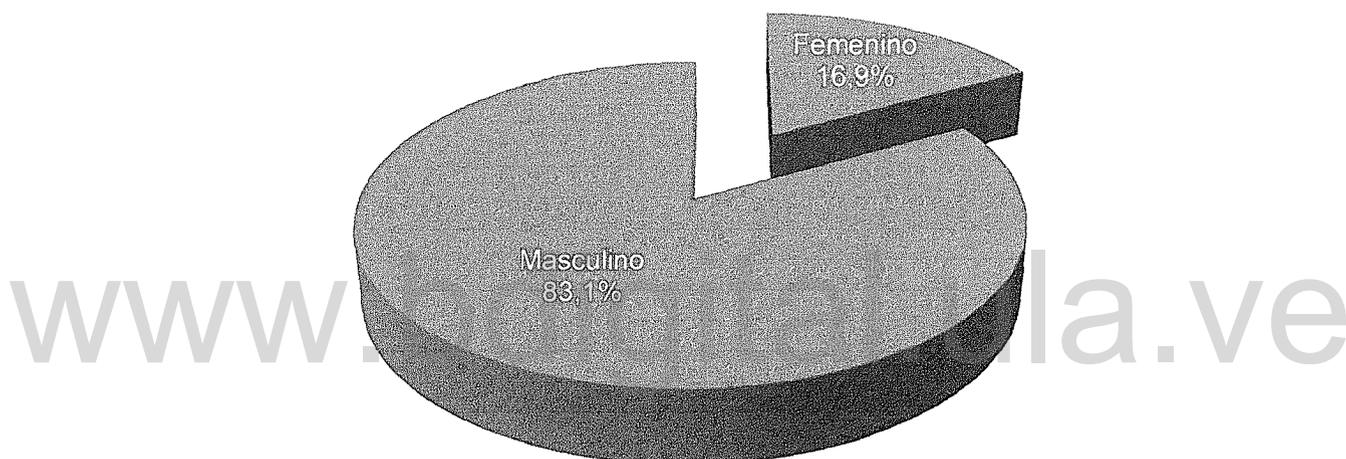


Figura 7. Distribución de la Muestra Poblacional Según el Género de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012

Tabla 13. Distribución de la Muestra Poblacional Según el Nivel Socioeconómico de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Nivel Socioeconómico	N°	%
Clase alta	5	8,5
Clase media alta	17	28,8
Clase media baja	15	25,4
Clase obrera	15	25,4
Clase marginal	7	11,9
Total	59	100

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

Tabla 14. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Tiempo de Hospitalización	Colonizados por <i>Candida</i> sp.		No Colonizados por <i>Candida</i> sp		Chi-cuadrado
	N°	%	N°	%	
Corto (< de 3 días)	6	25,00	12	34,29	0,356
Intermedio (entre 4-7 días)	6	25,00	12	34,29	
Prolongado (8 y más días)	12	50,00	11	31,42	
Total	24	100	35	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

Tabla 15. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Administración de Antibióticos de Amplio Espectro de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Administración de Antibióticos	Colonizados por <i>Candida</i> sp.		No Colonizados por <i>Candida</i> sp		Chi-cuadrado
	Nº	%	Nº	%	
No	1	4,20	1	2,90	0,699
Uno	4	16,70	9	25,70	
Más de dos	19	79,20	25	71,40	
Total	24	100	35	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

Tabla 16. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Tratamiento con Esteroides de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Tratamiento con Esteroides	Colonizados por <i>Candida</i> sp.		No Colonizados por <i>Candida</i> sp		Chi-cuadrado
	N°	%	N°	%	
Si	5	20,80	5	14,30	0,510
No	19	79,20	30	85,70	
Total	24	100	35	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

Tabla 17. Análisis Inferencial (Chi-Cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Ventilación Asistida de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Ventilación Asistida	Colonizados por <i>Candida</i> sp.		No Colonizados por <i>Candida</i> sp		Chi-cuadrado
	N°	%	N°	%	
Si	19	79,20	34	97,10	0,025*
No	5	20,80	1	2,90	
Total	24	100	35	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

*($p \leq 0,05$)

Tabla 18. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Enfermedades Subyacentes de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Enfermedades Subyacentes	Colonizados por <i>Candida</i> sp.		No Colonizados por <i>Candida</i> sp		Chi-cuadrado
	N°	%	N°	%	
Ninguna	13	58,33	30	85,71	
Metabólicas	4	16,66	2	5,71	
Respiratorias	4	16,66	2	8,57	0,018*
Hematológicas	2	8,33	0	0,00	
Renales	1	4,16	1	2,85	
Total	24	100	35	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

*($p \leq 0,05$)

Tabla 19. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Grupo de Edades de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Grupo de Edades	Colonizados por <i>Candida</i> sp		No Colonizados por <i>Candida</i> sp		Chi-cuadrado
	Nº	%	Nº	%	
Adolescentes (12-19 años)	0	0,00	5	14,30	0,201
Adultos Joven (20-44 años)	9	37,50	17	48,60	
Adulto Mayor (45-59 años)	4	16,70	6	17,10	
Tercera Edad (60-74 años)	10	41,70	6	17,10	
Ancianos (75 y más años)	1	4,20	1	2,90	
Total	24	100	35	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

Tabla 20. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Género de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

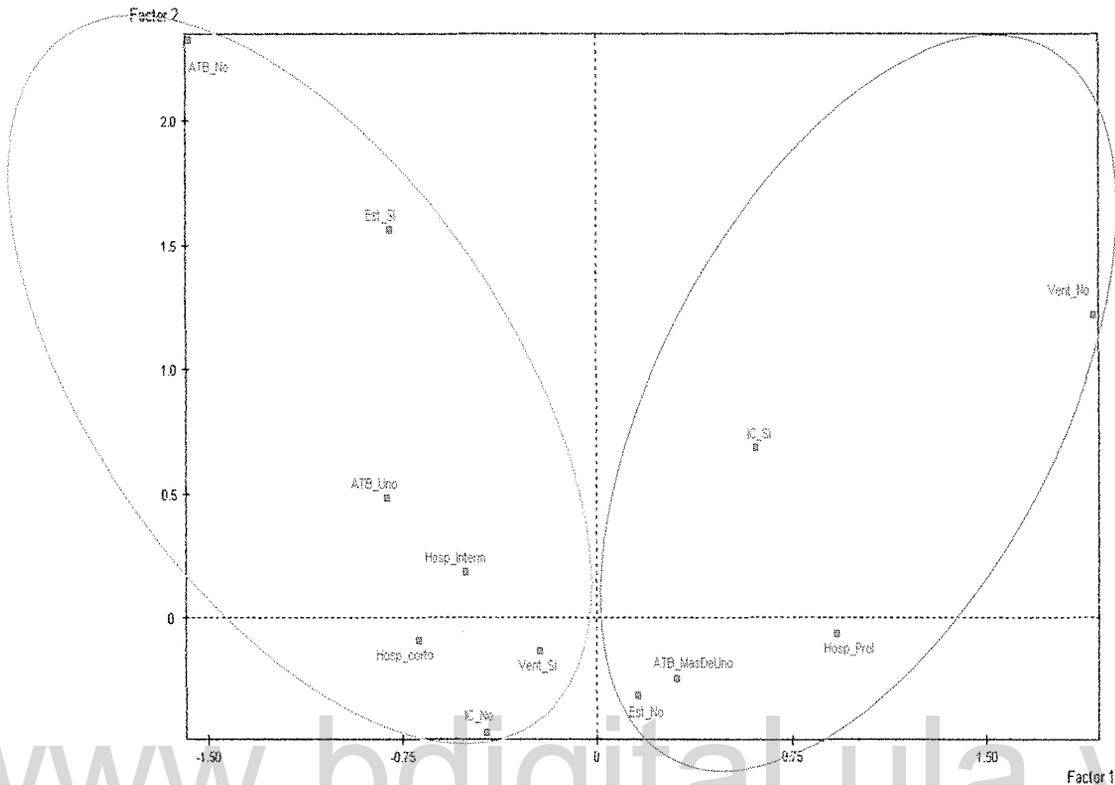
Género	Colonizados por <i>Candida</i> sp.		No Colonizados por <i>Candida</i> sp		Chi-cuadrado
	Nº	%	Nº	%	
Femenino	6	25,00	31	88,6	0,170
Masculino	18	75,00	4	11,4	
Total	24	100	35	100	

Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.

Tabla 21. Análisis Inferencial (Chi-cuadrado). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Nivel Socioeconómico de los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Nivel Socioeconómico	Colonizados por <i>Candida</i> sp.		No Colonizados por <i>Candida</i> sp		Chi-cuadrado
	N°	%	N°	%	
Clase alta	3	12,50	2	5,70	0,804
Clase media alta	6	25,00	11	31,40	
Clase media baja	7	29,20	8	22,90	
Clase obrera	6	25,00	9	25,70	
Clase marginal	2	8,30	5	14,30	
Total	24	100	35	100	

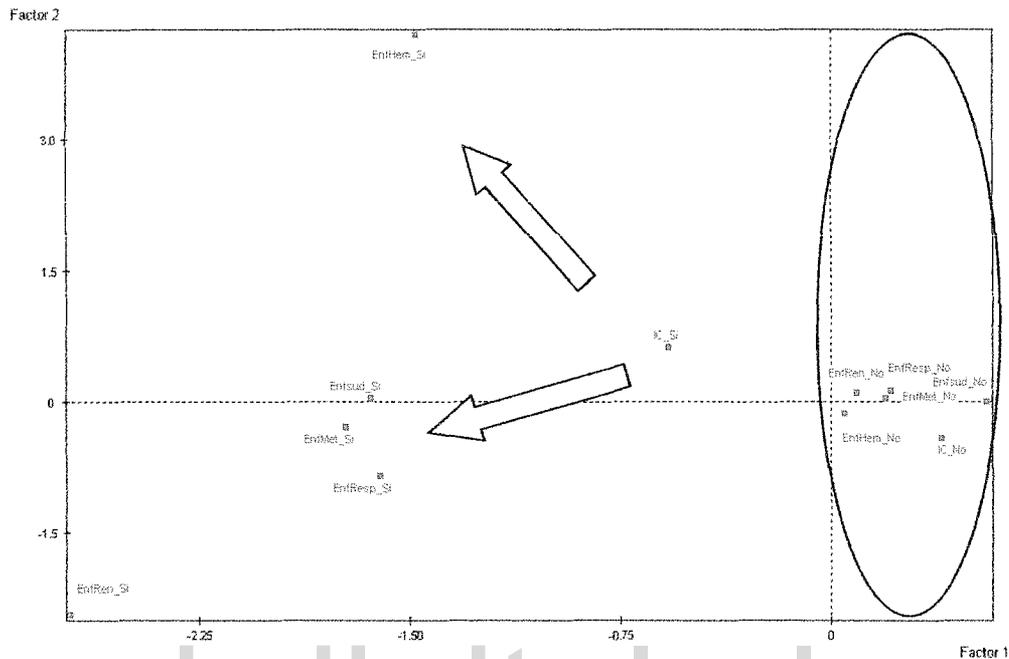
Nota: Datos tomados del instrumento de recolección.



Factor 1: IC_Si: enfermos críticos colonizados, Hosp_Prol: tiempo de hospitalización prolongado, ATB_MasDeUno: enfermos críticos que recibieron más de dos antibióticos de amplio espectro, Est_No: enfermos críticos que no recibieron esteroides, Vent_No: enfermos críticos que no recibieron ventilación asistida.

Factor 2: IC_No: enfermos críticos no colonizados, Hosp_Corto: tiempo de hospitalización corto, Hosp_Interm: tiempo de hospitalización intermedio, ATB_Uno: enfermos críticos que recibieron un solo antibiótico, Est_Si: enfermos críticos que recibieron esteroides, Vent_Si: enfermos críticos que recibieron ventilación asistida

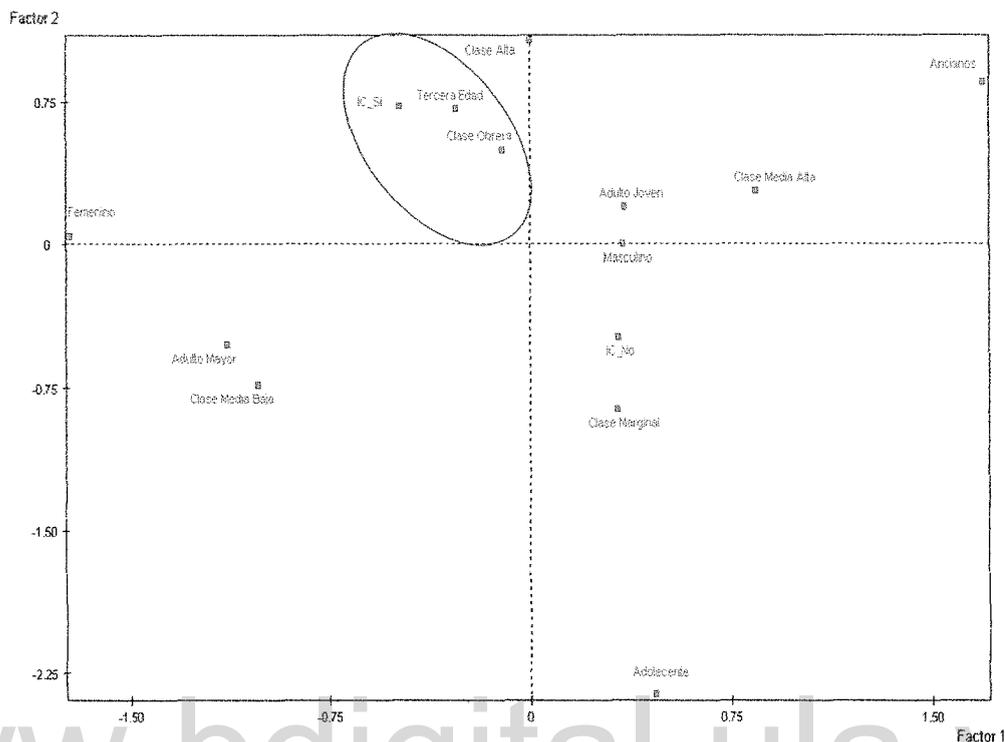
Figura 8. Análisis Multivariante (Análisis de Correspondencia Múltiple) Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida*, la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización y las Variables Intervinientes Administración de Antibióticos de Amplio Espectro, Tratamiento con Esteroides y Ventilación Asistida en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.



Factor 1: IC_No: enfermos críticos no colonizados, Enfsud_No: enfermos críticos sin enfermedades subyacentes, EnfHem_No: enfermos críticos que no presentaron enfermedades hematológicas, EnfRen_No: enfermos críticos que no presentaron enfermedades renales, EnrResp_No: enfermos críticos que no presentaron enfermedades respiratorias, EnfMet_No: enfermos críticos que no presentaron enfermedades metabólicas.

Factor 2: IC_Si: enfermos críticos colonizados, Enfsud_Si: enfermos críticos con enfermedades subyacentes, EnfHem_Si: enfermos críticos que presentaron enfermedades hematológicas, EnfRen_Si: enfermos críticos que presentaron enfermedades renales, EnrResp_Si: enfermos críticos que presentaron enfermedades respiratorias, EnfMet_Si: enfermos críticos que presentaron enfermedades metabólicas.

Figura 9. Análisis Multivariante (Análisis de Correspondencia Múltiple). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Interviniente Enfermedades Subyacentes en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.



Factor 1: IC_No: enfermos críticos no colonizados, Adolescente: 12-19 años, Ancianos: 75 y más años, Adulto Joven: 20-44 años, Clase Media Alta: enfermos críticos pertenecientes al nivel socioeconómico clase media alta, Clase Marginal: enfermos críticos pertenecientes al nivel socioeconómico clase marginal, Masculino: enfermos críticos pertenecientes al género masculino.

Factor 2: IC_Si: enfermos críticos colonizados, Tercera Edad: 60-74 años, Adulto Mayor: 45-59 años, Clase Alta: enfermos críticos pertenecientes al nivel socioeconómico clase alta, Clase Media Baja: enfermos críticos pertenecientes al nivel socioeconómico clase media baja, Clase Obrera: enfermos críticos pertenecientes al nivel socioeconómico clase obrera, Femenino: enfermos críticos pertenecientes al género femenino.

Figura 10. Análisis Multivariante (Análisis de Correspondencia Múltiple). Variable Dependiente Colonización por Especies de *Candida* y las Variables Intervinientes Grupo de Edades, Género y Nivel Socioeconómico en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Tabla 22. Análisis Inferencial (Regresión Logística). Variable Dependiente la Colonización por Especies de *Candida* y la Variable Independiente Tiempo de Hospitalización y la Variable Interviniente Administración de Antibióticos de Amplio Espectro en los Enfermos Críticos Hospitalizados en UCI y Trauma Shock del IAHULA. Agosto-Diciembre 2012.

Variables	% Probabilidad de Colonización por <i>Candida</i> sp	Valor de Significancia
Tiempo de Hospitalización	49,0	0,235
Administración de Antibióticos de Amplio Espectro	11,3	0,841
Total	59,3	

Discusión

En este estudio multivariante, dicotómico, multifactorial, bicategorico y multicategorico se confirmó la colonización por especies de *Candida* asociada al tiempo de hospitalización y factores clínico-epidemiológicos en enfermos críticos hospitalizados en UCI y trauma shock del IAHULA, durante el periodo de Agosto-Diciembre de 2012. Las variables intervinientes se consideraron con la finalidad de encontrar la correlación que existe entre la variable dependiente, el tiempo de hospitalización, la edad, el género y el nivel socioeconómico. Además, la administración de antibióticos, esteroides, ventilación asistida y la presencia de enfermedades subyacentes. Para tal fin, se utilizó un instrumento de recolección de datos clínico-epidemiológicos, la toma de muestra a través del aspirado endotraqueal, el hisopado oral y la recolección de orina, así como, los métodos convencionales y estandarizados para el aislamiento e identificación de las diferentes especies de *Candida*. También, se calculó el índice de colonización (IC) para la determinación de la colonización por especies de *Candida* en el grupo de estudio.

La colonización por especies de *Candida* asociada al tiempo de hospitalización prologado se ha considerado como un predictor de morbilidad en enfermos críticos. Por ello, conocer la situación epidemiológica actual puede ayudar a determinar los factores de riesgo y evadir la morbilidad por levaduras en este grupo de enfermos. En esta investigación se observó que de 59 enfermos críticos estudiados, 24 resultaron colonizados por especies de *Candida* obteniéndose una frecuencia de 40,7%. Este resultado es sustentado por Azoulay y cols. (2006), quienes alcanzaron una frecuencia de 39,7%. De igual manera, Iñiguez y cols. (2009) investigaron la colonización por *Candida* sp, obteniendo 45,5% de frecuencia, resultado que respalda lo obtenido en este estudio. Este hallazgo no es sustentado por los resultados

de Del Palacio y cols. (2009), ya que estos autores encontraron una frecuencia menor (15,8%). Mientras que León y cols. (2009), encontraron una frecuencia mayor (52,2%), lo cual no sustenta el resultado obtenido en esta investigación. Esto muestra que existe una variabilidad en la frecuencia de la colonización por especies de *Candida* y la prevalencia obtenida en estas investigaciones estuvo en el rango porcentual de 15,8% y 52,2%. Esta variabilidad posiblemente se deba a la influencia de factores endógenos y exógenos presentes en el enfermo crítico, como son: condiciones clínicas, estado inmunológico, tratamiento farmacológico, intervenciones médico-quirúrgicas y procedimientos invasivos, entre otros.

En cuanto a la distribución de las especies de *Candida* aisladas con mayor frecuencia, se encontró *C. albicans* (61,0%), seguido por *C. glabrata* (10,2%), *C. krusei* y *C. tropicalis* (5,1%) y por último *C. parapsilosis* y *C. lusitaniae* (1,7%). Resultados similares fueron reportados por Azoulay y cols. (2006), quienes encontraron que *C. albicans* fue la especie aislada principalmente (67,7%), seguido por *C. glabrata* (20%) y *C. tropicalis* (13%). También, León y cols. (2009), obtuvieron que *C. albicans* se aisló en 72,1%, seguida por *C. glabrata* (9,1%) y por último *C. tropicalis* (4,2%). Así mismo, Caggiano y cols. (2011), obtuvieron que la especie más frecuentemente aislada fue *C. albicans* (76,2%) seguida por las especies no *albicans*: *C. glabrata* (23,8%), *C. krusei* (19,0%), *C. parapsilosis* (9,5%) y *C. tropicalis* (4,7%). Los resultados obtenidos por los autores mencionados anteriormente, respaldan lo encontrado en esta investigación en cuanto al orden de frecuencia en las especies de *Candida* se refiere. Sin embargo, se observa una variabilidad en la frecuencia obtenida para la distribución de las diferentes especies de *Candida* en cuanto al valor porcentual se refiere. Esto posiblemente se deba a que las especies de *Candida* son de distribución cosmopolita y la especie predominante varía según la zona geográfica, es decir; podrían depender del clima y de la estación.

En cuanto al tiempo de hospitalización, se encontró que 50% de los enfermos críticos colonizados por especies de *Candida* tenían tiempos de hospitalización prolongados. Este hallazgo no es respaldado por Iñiguez y cols. (2009), quienes encontraron que a mayor tiempo de estancia hospitalaria, menor era el porcentaje de enfermos colonizados. Esto posiblemente se deba a la metodología implementada en dicho estudio, ya que estos autores incluyeron individuos con tratamiento antifúngico y consideraron colonización a la presencia de *Candida* en muestras no significativas, es decir, naturalmente no estériles. Mientras que en esta investigación se excluyeron a aquellos enfermos críticos que recibieron terapia antifúngica y se consideraron colonizados por especies de *Candida* a los enfermos críticos que presentaron un índice de colonización igual o mayor a 0,5 ($IC \geq 0,5$), calculado a partir de la presencia de las diferentes especies de *Candida*, aisladas en muestras naturalmente no estériles.

Al realizar el análisis estadístico Chi-cuadrado no se encontró relación o dependencia entre el índice de colonización por especies de *Candida* y el tiempo de hospitalización, ya que el valor fue $p=0,356$. Esto se evidenció al analizar la probabilidad de ocurrencia de colonización por especies de *Candida* a través de la regresión logística. Se observó que a mayor tiempo de hospitalización aumenta 49% el riesgo de colonización por especies de *Candida* en los enfermos críticos, pero no se encontró significancia estadística entre estas variables, ya que el valor obtenido fue $p=0,235$. Sin embargo, al realizar el estudio multivariante a través del análisis de correspondencia múltiple, se encontró una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los enfermos críticos con tiempo de hospitalización prolongado. Este resultado es respaldado por Del Palacio y cols. (2009), quienes encontraron que la colonización por esta levadura en enfermos críticos osciló entre 5 y 15% en los primeros días de estancia hospitalaria, ascendiendo al 50 y 80% en estancias prolongadas. Además, los datos

publicados por Caggiano y cols. (2011), informaron que entre 50 y 70% de los enfermos críticos se colonizaron por especies de *Candida* y observaron que dicha colonización aumenta progresivamente hasta 92% en un tiempo de hospitalización mayor de 15 días. Esto posiblemente se deba a las condiciones de atención y manipulación del enfermo crítico, a la administración y uso sostenido de antibióticos de amplio espectro, así como, al daño de las barreras anatómicas debido a intervenciones invasivas (uso de catéteres, tubos endotraqueales, drenajes, sondas) durante la estadía de hospitalización en UCI.

Con relación a la administración de antibióticos de amplio espectro en los enfermos críticos colonizados, se obtuvo 79,2% de frecuencia. Según el estadístico Chi-cuadrado, no se encontró relación o dependencia entre la colonización por especies de *Candida* y la administración de antibióticos de amplio espectro, ya que con un 95% de confianza se obtuvo un valor $p=0,699$. Sin embargo, al analizar a través de la regresión logística, se observó que a mayor número de antibióticos de amplio espectro administrados, la probabilidad de riesgo de colonización por especies de *Candida* aumenta 11%; pero se obtuvo un valor $p=0,841$; lo cual reveló que no hay significancia estadística entre estas variables. Este hallazgo no es respaldado por Iñiguez y cols. (2008), ya que estos autores analizaron los factores de riesgo para la colonización por especies de *Candida* y encontraron significativo la administración de antibióticos de amplio espectro. La diferente prevalencia obtenida por otros autores y este estudio podría estar relacionado con el número de enfermos incluidos en este estudio (59), respecto al número de individuos (198) estudiados en la investigación de Iñiguez y cols. (2008).

Al realizar el estudio multivariante, a través del análisis de correspondencia múltiple, se observó una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los individuos con administración de más de dos

antibióticos de amplio espectro. Este hallazgo es sustentado por Caggiano y cols. (2011), quienes refirieron que entre los factores predisponentes más frecuentes para la colonización por especies de *Candida* se encontraba la administración de antibióticos de amplio espectro. Lo mismo, afirmaron Rello y cols. (1998), quienes encontraron que 86,5% de los enfermos colonizados estudiados recibieron terapia antimicrobiana. Esto posiblemente se deba a las condiciones adicionales o patologías asociadas que pudiesen presentar los enfermos críticos, como infecciones bacterianas que requieran de tratamiento antimicrobiano. Aunado a esto, influye el tiempo prolongado de terapia antimicrobiana al que está sometido este grupo de enfermos.

En cuanto a la administración de esteroides en los enfermos críticos colonizados en este estudio, se obtuvo una frecuencia de 20,8%. Con 5% de significancia estadística se obtuvo un valor $p=0,510$; por lo tanto, no se encontró relación o dependencia entre la colonización por especies de *Candida* y la administración de esteroides. Esto se mostró al desarrollar el análisis de correspondencia múltiple, ya que se encontró una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los enfermos críticos que no recibieron esteroides. Este hallazgo no fue respaldado por Caggiano y cols. (2011), Rello y cols. (1998) e Iñiguez y cols. (2009), quienes al analizar los factores de riesgo para colonización por especies de *Candida* encontraron significativo el uso de esteroides. Lo obtenido en esta investigación puede estar asociado a la baja frecuencia de administración de esteroides en el grupo de estudio, pues solo 5 individuos recibieron esta terapia.

En este estudio se evidenció que la ventilación asistida estuvo presente en 79,2% de los enfermos críticos colonizados. Según el estadístico Chi-cuadrado, con 95% de confianza se obtuvo un valor $p=0,025$, lo cual reveló que hay relación estadísticamente significativa entre la colonización por especies de *Candida* y la presencia de ventilación asistida. Esto es respaldado por Azoulay y cols. (2006), quienes encontraron una mayor

colonización por estas levaduras en aquellos enfermos que recibieron ventilación asistida. De igual manera, los autores Iñiguez y cols. (2008), al analizar los factores de riesgo para la colonización en enfermos críticos encontraron significativo la ventilación mecánica. Tal vez, esto se deba al proceso de microaspiración de las secreciones orofaríngeas, ya que estas se sitúan en la superficie del tubo endotraqueal. Así mismo, en forma gradual, las especies de *Candida* tienen la capacidad de formar biopelículas que benefician su adherencia al material inerte y les permite resistir a condiciones hostiles en el ambiente. De esta manera, las diferentes especies de *Candida* pueden ingresar por vía exógena al enfermo crítico a través de las vías aéreas del sistema de ventilación asistida.

Por otro lado, en este estudio se obtuvo una frecuencia de 41,7% de enfermedades subyacentes presentes en los enfermos críticos colonizados. Se encontró relación estadísticamente significativa entre la colonización por especies de *Candida* y la presencia de enfermedades subyacentes, ya que con 95% de confianza, el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,018$. Al realizar el análisis multivariante, a través del análisis de correspondencia múltiple, se observó una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los enfermos críticos que presentaron enfermedades subyacentes. Se evidenció que sólo los enfermos críticos colonizados por especies de *Candida* tenían enfermedades subyacentes al compararse con los no colonizados que presentaron ausencia de las mismas. Este hallazgo es respaldado por Caggiano y cols. (2011), quienes afirmaron que las enfermedades de base son un factor predisponente para la colonización por dicha levadura. Esto posiblemente se deba al estado crítico, debilitado o de inmunosupresión presente en el enfermo a consecuencia de los procesos fisiopatológicos asociados estas enfermedades.

En este estudio se obtuvo que los enfermos pertenecientes a la tercera edad, tuvieron una mayor frecuencia de colonización por especies de

Candida (41,7%). Lo mismo se evidenció al realizar el análisis de correspondencia múltiple, ya que se observó una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los individuos con edades comprendidas entre 60 y 74 años. Sin embargo, estadísticamente no se encontró relación o dependencia entre la colonización por especies de *Candida* y el grupo de edades, ya que según el estadístico Chi-cuadrado, con 5% de significancia estadística, el valor fue $p=0,201$. Este hallazgo no es sustentado por los resultados de Iñiguez y cols. (2008) y León y cols. (2009), quienes informaron que el promedio de edad significativo en que obtuvieron mayor frecuencia de colonización por especies de *Candida* fue 62 y 60 años, respectivamente. Este hallazgo puede estar asociado al número de enfermos incluidos en esta investigación (59) al ser comparado con las investigaciones de Iñiguez y cols. (2008) y León y cols. (2009), quienes incluyeron un total de individuos de 198 y 1.765, respectivamente.

Respecto al género, en esta investigación se encontró una mayor colonización por especies de *Candida* en el género masculino, obteniéndose una frecuencia relativa de 75%, aunque estadísticamente no se encontró relación o dependencia entre estas variables, ya que con 5% de significancia se obtuvo un valor de $p=0,170$. Este resultado no es respaldado por las investigaciones realizadas por Iñiguez y cols. (2008), Hernández y cols. (2009), León y cols. (2009), Biswal y cols. (2010) y Caggiano y cols. (2011), quienes refirieron que el género más colonizado por esta levadura de manera significativa, fue el masculino (70,5%). En primera instancia, no se encuentra explicación que justifique la diferencia de la prevalencia de la colonización por especies de *Candida* con respecto al género.

En cuanto a los indicadores socioeconómicos, en este estudio se encontró que los enfermos críticos colonizados por especies de *Candida* pertenecían a la clase media baja con una frecuencia 29,2%. Sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre estas variables,

ya que el valor del estadístico Chi-cuadrado fue $p=0,804$. Según el análisis de correspondencia múltiple, se observó una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los enfermos críticos que pertenecían a la clase obrera. Esta variable no se pudo discutir con los resultados de otros autores, ya que no se encontraron investigaciones que incluyeran el nivel socioeconómico.

Finalmente, los resultados obtenidos en esta investigación mostraron que la colonización por especies de *Candida* en enfermos críticos no está asociada al tiempo de hospitalización y a la administración de antibióticos, pero, si se relaciona con la ventilación asistida y enfermedades subyacentes. Además, predominó en el género masculino y en individuos de la tercera edad. Estos resultados refuerzan los conocimientos sobre la epidemiología actual de la colonización por las especies de *Candida*. Por lo tanto, la vigilancia epidemiológica debe ser constante para así mejorar las herramientas de prevención. Por ello, es indispensable resaltar la necesidad de emplear las principales medidas de prevención a través de programas de promoción para instaurar conciencia de esta problemática. También, estos resultados podrían fomentar las medidas convenientes tanto epidemiológicas como diagnósticas para el control de la colonización. Por tal razón, se insta a los investigadores interesados en este problema a continuar con la búsqueda e indagación a través del diseño propuesto en este estudio.

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. Se confirmó a través del índice de colonización (IC) que el 40,7% de los enfermos críticos ingresados en este estudio estaban colonizados por especies de *Candida*, entre las cuales predominó *C. albicans* (61,0%), respecto a las especies *no-albicans*.
2. No se verificó la relación de dependencia entre el índice de colonización y el tiempo de hospitalización; lo cual rechaza la hipótesis de investigación. Sin embargo, el análisis de correspondencia múltiple mostró una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en aquellos enfermos que presentaron un tiempo de hospitalización prolongado. Adicionalmente, el modelo matemático de regresión logística mostró que a mayor tiempo de hospitalización, aumenta 49% el riesgo de colonización por estas levaduras en los enfermos críticos.
3. En este estudio se confirmó a través del test de independencia (Chi-cuadrado) que no existe asociación directa entre el índice de colonización y el uso de antibióticos de amplio espectro, esteroides, la edad, el género y el nivel socioeconómico. Sin embargo, el análisis de correspondencia múltiple mostró una tendencia relacionada con el uso de más de dos antibióticos de amplio espectro, con el grupo de edades entre 60 y 74 años, con el género masculino y con el nivel socioeconómico (clase obrera).

4. Se confirmó a través del análisis de correspondencia múltiple una tendencia a la colonización por especies de *Candida* en los individuos con enfermedades subyacentes y que recibieron ventilación asistida. Esta tendencia fue reforzada por el test de independencia (Chi-cuadrado) a través del cual se encontró relación dependiente entre estas variables.

Recomendaciones

1. La variabilidad de la prevalencia de la colonización por especies de *Candida* hace necesario que en investigaciones afines se ajuste el cálculo de la muestra, con el fin de acercarse más a la realidad del problema. Por lo tanto, se sugiere nuevos estudios de colonización con tamaño de muestra ajustado a la prevalencia reportada en la literatura.
2. Es conveniente desarrollar investigaciones con un diseño longitudinal sobre la colonización por especies de *Candida*, realizando cultivos micológicos de varios sitios anatómicos en diferentes intervalos de tiempo, para conocer el Índice de Colonización (IC) en diferentes momentos durante un periodo de tiempo prolongado.
3. Es apropiado realizar una investigación proyectiva con el fin de diseñar un plan de acción sobre el control de la colonización por especies de *Candida* en las áreas de UCI y Trauma Shock del IAHULA. Pues, la prevalencia de colonización por estas levaduras encontrada en este estudio reveló el por qué debería realizarse este tipo de investigación.
4. En las áreas de UCI y Trauma Shock IAHULA es conveniente elaborar un plan de vigilancia epidemiológica de la colonización por especies de *Candida* con el fin de mantener una fuente primaria de información

sobre la situación de este problema y a la vez, evaluar el rendimiento de las medidas de control de esta problemática.

5. Es conveniente promocionar los estudios sobre la colonización por especies de *Candida*, en los cuales se incluyan variables intervinientes como el género y el nivel socioeconómico; ya que estas podrían intervenir indirectamente en la variabilidad de la frecuencia de este fenómeno. A la vez, esto permitirá que mejore la fuente de sustentación respecto a estas características en investigaciones posteriores.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alayo, E., Calatroni, M., Caldera, J., Carballo, M., Colella, M. y cols. (2010). *Microbiología Médica*. En Capítulo 26. 1ra ed. Caracas: Universidad Central de Venezuela.
- Álvarez, F.; Palomar, M.; León, C.; Olaechea, P. y cols. (2012). Indicaciones del tratamiento antifúngico en pacientes ingresados en servicios de medicina intensiva. *Enfermedad Infecciosa Microbiológica Clínica*, 22(5).
- Azoulay, E., Timsit, J., Tafflet, M., Lassence, A. y cols. (2006). *Candida* Colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas* ventilador-associated pneumonia. *Chest*, 129.
- Biswas, D., Agarwal, S., Sindhvani, G. y Rawat, J. (2010). Fungal colonization in patients with chronic respiratory diseases from Himalayan region of India. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 9(28).
- Blanco, C. (2009). Candidemia y Candidiasis diseminada en pacientes no neutropénicos (PNN). Trabajo de ascenso no publicado. Universidad Ib-Salud, Palma de Mallorca, España.
- Blanco, M., Sancristán, B., Lucio, L., Blanco, J. (2010). La hidrofobicidad de la superficie celular como indicador de otros factores de virulencia en *Candida albicans*. *Revista Iberoamericana de Micología*, 27(4).
- Bonilla, Y., Moreno, V., Muñoz, B., Palma, G. (2012). Adherencia in vitro de *Candida albicans* en tres diferentes acondicionadores de tejidos usados en prostodoncia total. *Revista Odontológica Mexicana*, 16(1).
- Caggiano, G., Puntillo, F., Coretti, F., Giglio, M y cols (2011). *Candida* Colonization Index in Patients Admitted to an ICU *Internacional Journal of Molecular Sciences*, 12

- Cárdenes, C. (2000). Levaduras del género *Candida* de procedencia clínica. Tesis de Doctorado no publicada. Universidad de La Laguna, Tenerife-España.
- Castel, A y Quintana, E. (1997). *Infecciones en el paciente Crítico*. España: Springer
- Castrillón, L., Palma, A. y Padilla, M. (2010). Importancia de las biopelículas en la práctica médica. *Revista Mexicana de Dermatología*, 54(1).
- Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (2000). Publicada en Gaceta Oficial Extraordinaria N° 5.453 de la República Bolivariana de Venezuela. Caracas.
- Cuéstara, M., Alhambra, A. y Del Palacio, A. (2006). Diagnóstico microbiológico tradicional de la candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. *Revista Iberoamericana de Micología*, 23.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (59ª Asamblea General). Seúl, Corea; Octubre 2008.
- Del Palacio, A., Villar, J., Alhambra, A. (2009). Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Revista Iberoamericana de Micología*, 26(1).
- Dolande, M.; Reviákina, V. y Panizo, M. (2007). Manual de identificación y pruebas de susceptibilidad de las levaduras a los antifúngicos. Instituto de Higiene "Rafael Rangel". Caracas.
- Fanello, S., Bouchara, P., Sauteron, M., Delbos, V., Parot, E., Marot, A., Moalic, E., Le Flohic, A. y Brangerd, B. (2006). Predictive value of oral colonization by *Candida* yeasts for the onset of a nosocomial infection in elderly hospitalized patients. *Journal of Medical Microbiology*, 55.
- Ferreira, F., Bota, D., Bross, A., Mélot, C. y Vincent, J. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 286(14).

- Forbes, B., Sahm, D., Weissfeld, A. (2004). *Diagnóstico Microbiológico*. En Capítulo 8. 11ª Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Goldstein, E. y Hoeprich, P. (1972). Problem in the diagnosis and treatment of systemic candidiasis. *Journal of Infection Disease*, 125(2).
- Hernández, B., Prieto, M., Curiel, E y cols. (2009). Perfil clínico-epidemiológico y taxonómico de la candidiasis sistémica en una unidad de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva* 33(3).
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2010). *Metodología de la Investigación*. 3ra ed. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Hernández, S., González, A. y Rueda, F. (2010). Capacidad de adhesión de cepas de *Candida albicans* aisladas de una población de niños portadores sanos. *Revista Odontológica Latinoamericana*, 2(2).
- Hurtado de Barrera, H. (2010). *El proyecto de investigación. Comprensión Holística de la Metodología y la Investigación*. Sexta edición.
- Íñiguez, R., Morales, C., y Rivera, M. (2009). Colonización por *Candida* en enfermos en estado crítico. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 7(2).
- Kanaus, W., Draper, E., Wagner, D. y Zimmerman, J. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13.
- Knaus, W., Wagner, D. (1989). Multiple systems organ failure: epidemiology and prognosis. *Critical Care Clinic*, 5(2).
- Koneman E., Allen S., Dowell V. (2008). *Diagnóstico Microbiológico Texto y Atlas a Color*. 6ta ed. USA: Editorial Médica Panamericana.
- León, C., Álvarez, F., Ruiz, S., León, M., Nolla, J y cols (2009). Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 28.
- Linares, M. y Solís, F. (2007). Guía práctica de identificación y diagnóstico en Micología. Identificación de levaduras. En Capítulo 11. *Revista Iberoamericana de Micología*.
- Lovesio, C. (2008). *Medicina Intensiva*. 6ta ed. Murcia: Editorial Corpus.

- Mendoza, M. (2005). Importancia de la Identificación de Levaduras. *Revista Venezolana de Microbiología*, 25.
- Noriega, M., Vázquez, G., Carrillo, R. (2008). El espectro de la Candidiasis en la Unidad de Terapia Intensiva. *Revista de Investigación Médica Sur, México* 15(3).
- Normand, S., François, B., Dardé, M. y cols (2005). Oral nystatin prophylaxis of *Candida* spp. colonization in ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med*, 31.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 2012. Temas de salud: Enfermedades de base. Citado on line: www.who.int/es/
- Parella, S. y Martins, F. (2006). *Metodología de la Investigación Cuantitativa*. 2da ed. Caracas: FEDUPEL.
- Panizo, M., Reviákina, V., Dolande, M. y Maldonado, B. (2002). Aislamiento de levaduras en muestras clínicas. Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (1996-2001). *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 22(1).
- Pardi, G. (2002). Algunas consideraciones sobre *Candida albicans* como agente etiológico de candidiasis bucal. *Acta Odontológica Venezolana*, 40 (1).
- Pérez, A. (2012). *Guía Metodológica para Anteproyectos de Investigación*. 3ra ed. Caracas: FEDUPEL.
- Pérez, C.; Hernández, Y.; Colella, M.; Roselló, A.; Hartung, C.; Olaizola, C. y Mata, S. (2004). Identificación de *Cryptococcus sp.*, mediante el auxonograma modificado por Araujo. *Kasmera*, 32.
- Petri, M.; König, J. y Moecke, H. (1997). Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 nonneutropenic patients. *Intensive Care Medicine*, 23.
- Pittet, D.; Monod, M.; Suter, M., Frenk, E. y Auckenthaler, R. (1994). *Candida* Colonization and Subsequent Infections in Critically Ill Surgical Patients. *Annals of Surgery*, 20(6).

- Reagan, D., Pfaller, M., Hollis, R. y Wenzel, R. (1990). Characterization of the sequence of colonization and Nosocomial Candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *Journal Clinic of Microbiology*, 28.
- Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española*. 22da ed. Madrid: Espasa.
- Rello, J.; Esandi, M.; Díaz, E, Mariscal, D., Gallego, M. y Vallès, J. (1998). The Role of *Candida* sp Isolated From Bronchoscopic Samples in Nonneutropenic Patients. *Chest*, 114
- Roig, T. (2008). Infección por especies de *Candida* durante los cuidados intensivos neonatales. *Revista Cubana de Pediatría*, 80(3).
- Runco, R. y Van Gelderen, A. (2007). Candidosis en pacientes HIV o con otras inmunodeficiencias secundarias en hospitales de la ciudad de Tucumán (Argentina). *Boletín Micológico*, 22.
- Sandoval, G., Barbosa, G. y Sabanero, M. (2009). Biología del proceso de adhesión de *Sporothrix schenckii* y otros micopatógenos de humanos hacia los tejidos hospederos. *Investigación y Ciencia*, 43.
- Solomkin, J.; Flohr, A. y Simmons, R. (1982). Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Archive of Surgery*, 117(10).
- Villar, L., Díaz, F., Céspedes, J., Torres, A. y De Bedout, C. (2004). Prevalencia y patrones de sensibilidad al Fluconazol de las especies de *Candida* aisladas en pacientes de Unidades de Cuidado Intensivo de Bucaramanga, Colombia. *Infectología*, 8(3).
- Vincent, J., Bihari, D., Suter, P., Bruining, H. y cols (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee.. *JAMA*. 274(8).
- Wey, S.; Mori, M.; Pfaller, M.; Woolson, R.; y Wenzel, R. (1989). Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Archive International of Medicine*, 149(10).

Zaragoza, R., Gimeno, C., Peman, J. y Salavert, M. (2007) *Microbiología Aplicada al Paciente Crítico*. 1ra ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS
www.bdigital.ula.ve

ANEXO 1
[Consentimiento (Previa Información)]

**COLONIZACION POR ESPECIES DE *Candida* EN ENFERMOS CRÍTICOS DEL
IAHULA**

Investigador Principal: _____ Fecha: _____

Nombre del Paciente: _____ Fecha: _____

Su familiar ha sido seleccionado a participar en un estudio que tiene como objetivo general confirmar la colonización por especies de *Candida* asociada al tiempo de hospitalización y factores clínico-epidemiológicos en enfermos críticos hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

La investigación consiste en realizar cultivos para hongos de diferentes muestras (Orina, aspirado endotraqueal e hisopado oral) a los enfermos que se encuentran hospitalizados en la UCI o Trauma Shock, con la finalidad de determinar el grado de colonización por *Candida*. Esto debido a que se desconocen las especies del género *Candida* que colonizan a estos enfermos y dependiendo de las condiciones clínicas y epidemiológicas que presente el mismo, pudieran causar infección pulmonar o sistémica.

Sus derechos son los siguientes:

- 1) La decisión de que el enfermo participe en dicho estudio, es completamente voluntaria.
- 2) Ud. puede decidir si el paciente participa o no, o puede retirarlo de la investigación sin perjuicio para el mismo.
- 3) Ud. será informado de cualquier cambio o nueva información que ocurriese durante el estudio y que pueda afectar la participación de su familiar.

Si usted está de acuerdo que el enfermo participe en el estudio, se realizarán los siguientes procedimientos:

1. Inicialmente se le llenará una ficha clínica-epidemiológica y estratificación social con datos pertinentes al estudio, como son nombre completo, edad, género, procedencia, nivel de estudios de los padres, fuente de ingreso, tipo de vivienda, enfermedades de base, administración de medicamentos, entre otros.
2. Se le tomará muestras de aspirado endotraqueal, orina e hisopado oral.

Todos estos procedimientos formará parte de la investigación y se revertirá en su beneficio ya que ayudan al médico a realizar un diagnóstico más exacto de la colonización por levaduras del género *Candida* y la elección del tratamiento adecuado en caso de que presente infección por estos hongos. Si el médico considera que el paciente requiere de un cuidado especial, será atendido como es

debido. Si el paciente pudiera descompensarse durante el procedimiento, el estudio no se le realizará.

Beneficios:

- ✓ El estudio será gratuito
- ✓ La información que se obtenga con esta investigación puede ayudar al paciente o a otros, debido a que se conocerá con exactitud que especie de *Candida* puede colonizarlos y el tratamiento del mismo será dirigido a la especie específica.
- ✓ Esto permitirá una mejor sobrevida, menores complicaciones y días de hospitalización.

Sin embargo, pueda que no haya mayor beneficio adicional para el paciente con este estudio.

Las diferentes muestras tomadas serán trasladadas a la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, de la ULA. Allí serán procesadas para el aislamiento de las levaduras y la posterior identificación de las especies de *Candida* aisladas.

Ud. es libre de preguntar sobre este estudio y los derechos en este proyecto de investigación. Cualquier otra pregunta puede dirigirse a: Dra. Celina Pérez de Salazar (Micólogo) Telef: 0426-8024855.

DECLARACIONES DEL FAMILIAR:

Los propósitos y procedimientos de este proyecto me han sido explicados y los he comprendido bien. He sido informado acerca de todos los riesgos y beneficios que pueden resultar y los he comprendido. He sido informado de que pueden ocurrir eventos inesperados. Yo estoy de acuerdo en que mi familiar participe como individuo en este proyecto. Yo estoy enterado de que puedo suspender la participación en cualquier momento.

Nombre del familiar del paciente: _____
Firma del familiar del paciente: _____ Fecha: _____

Nombre del Testigo: _____
Firma del Testigo: _____ Fecha: _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR:

Yo le he explicado a la persona arriba nombrada la naturaleza y objetivos de los procedimientos arriba descritos y los riesgos previstos, los beneficios y los riesgos que pueden presentarse. Le he preguntado si tenía alguna duda sobre los procedimientos a realizarse en su familiar y he contestado esas preguntas con mi mayor capacidad.

Nombre del investigador: _____
Firma del investigador: _____ Fecha: _____

ANEXO 2
[Instrumento de Recolección de datos]

Número de Identificación: CCHM _____

I PARTE

A. Identificación del paciente

Nombres: _____
Apellidos: _____
Edad: _____
Dirección: _____ _____
Teléfono: _____
Familiar cercano: _____
Teléfono: _____

Fecha de ingreso al hospital: _____

Fecha de toma de muestra: _____

II PARTE

B. Criterios de Inclusión:

B1. Enfermo crítico sin tratamiento antifúngico Si () No ()

B2. Mayores de 12 años de edad..... Si () No ()

III PARTE

A. Criterio de Exclusión:

C1. Menores de 12 años de edad..... Si () No ()

C2. Pacientes críticos con tratamiento antifúngico..... Si () No ()

IV PARTE

C. Tiempo de Hospitalización:

D1. Menor de 3 días (corto)..... Si () No ()

D2. Entre 4 y 7 días (intermedio)..... Si () No ()

D3. 8 días y más (prolongado)..... Si () No ()

V PARTE

E. Tratamientos:

E1. Antibiótico de amplio espectro.....Si () No ()

Cuál? _____

E2. Más de 2 antibióticos.....Si () No ()

Cuáles? _____

E3. Terapia inmunosupresora.....Si () No ()

Cuál? _____

E4. Terapia esteroidea.....Si () No ()

Cuál? _____

E5. Nutrición parenteral.....Si () No ()

E6. Ventilación asistida.....Si () No ()

VI PARTE

G. Enfermedad Subyacente:

G1. Diabetes.....Si () No ()

G2. Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).....Si () No ()

G3. Hematológicas.....Si () No ()

Cuál(es)? _____

G4. Respiratorias.....Si () No ()

Cuál (es)? _____

G5. Renales.....Si () No ()

Cuáles? _____

VIII PARTE

H. Grupo de Edades:

H1. Entre 12 y 19 años (Adolescentes).....Si () No ()

H2. Entre 20 y 44 años (Adulto joven).....Si () No ()

H3. Entre 45 y 59 años (Adulto mayor).....Si () No ()

H4. Entre 60 y 74 años (Tercera edad).....Si () No ()

H5. Mayores de 75 años (Ancianos).....Si () No ()

IX PARTE

I. Género

I1. Femenino.....Si () No ()

I2. Masculino.....Si () No ()

X PARTE J. Nivel Socio Económico:

J1. PROFESIÓN DEL JEFE DE LA FAMILIA..... Si () No ()

1. Universitario
2. Técnico
3. Empleado o pequeño comerciante
4. Obrero especializado
5. Obrero no especializado

J2. INSTRUCCIÓN DE LA MADRE..... Si () No ()

1. Universitario o equivalente
2. Secundaria completa o Técnico superior
3. Secundaria incompleta o Técnico inferior
4. Educación primaria o alfabeto
5. Analfabeta

J3. FUENTE DE INGRESO.....Si () No ()

1. Rentas
2. Ganancias-beneficios-honorarios
3. Sueldo (mensual)
4. Salario (semanal-diario-por tareas)
5. Donaciones-trabajos ocasionales

J4. ALOJAMIENTO.....Si () No ()

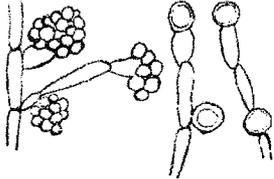
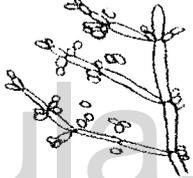
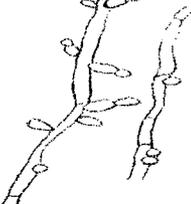
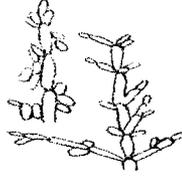
1. Optimo con lujos
2. Optimo sin lujos
3. Buenas condiciones sanitarias (espacios reducidos)
4. Algunas deficiencias sanitarias (c/s espacios reducidos)
5. Condiciones inadecuadas (rancho)

Clasificación: 1. Clase alta (0-6 pts) 2. Media alta (7-9 pts) 3. Media baja (10-12 pts) 4. Obrera (13-15 pts) 5. Marginal (16-20 pts)

Puntaje: _____

ANEXO 3

[Características de las Principales Especies de *Candida* en CHROMagar Candida® y Filamentación en Agar Harina de Maíz]

Especies de <i>Candida</i>	CHROMagar Candida® (Color de las Colonias)	Filamentación en Agar Harina de Maíz
<i>C. albicans</i>	Verdes	
<i>C. parapsilosis</i>	Beige	
<i>C. tropicalis</i>	Azules	
<i>C. krusei</i>	Rosadas	
<i>C. glabrata</i>	Moradas	

Fuente: Materán, Pérez y Hernández (2013)

ANEXO 4
Cicloheximida]

Tabla Estandarizada para las Pruebas de Auxonograma y Resistencia a la

Especies de <i>Candida</i>	Resistencia a la Cicloheximida	AUXONOGRAMA													
		Glucosa	Maltosa	Sacarosa	Inositol	Lactosa	Celobiosa	Rafinosa	Melobiosa	Eritritol	Ramnosa	Dulcitol	Trehalosa	Xilosa	Galactosa
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
<i>C. dubliniensis</i>	+	+	+	+	-	-	-	-	+/-	-	-	+/-	+	+/-	+
<i>C. famata</i>	+/-	+	+	+	-	+/-	+	+	+/-	+/-	+/-	-/+d	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+/-	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	+/-	+	+	+	-	-	+/-	+	+/-	-	+/-	+/-	+	+	+
<i>C. haemulonii</i>	+	+	+	+	-	-	-	-/+d	-	-	-/+d	+	+	-/+d	+d
<i>C. intermedia</i>	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+/-	+/-	+	+	+
<i>C. kefyr</i>	+	+	-	+	-	+/-	+/-	+	-	-	-	+/-	+d/-	+d	+d
<i>C. krusei</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. lusitaniae</i>	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+/-	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
<i>C. pelliculosa</i>	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+/-	+/-
<i>C. pulcherrima</i>	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
<i>C. rugosa</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+/-	+
<i>C. tropicalis</i>	-	+	+	+/-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
<i>C. utilis</i>	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-
<i>C. zeylanoides</i>	+	+	-	-	-	-	-/+d	-	-	-	-	-	+	-	-/+d

Fuente: Guarro y cols (2000)

Leyenda: +: positivo; -: negativo; +/-: positivo o negativo; +d: positivo débil; +d/-: positivo débil o negativo
-/+d: negativo o positivo débil