



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIFÚNGICOS EN PACIENTES
CON PERFORACIÓN ALTA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL Y
SUS DESENLACES CLÍNICOS EN UNA COHORTE DE SUJETOS
HOSPITALIZADOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:
OSCAR EMMANUEL POSADAS TRUJILLO

TUTOR DE TESIS:
Dr. GONZALO MANUEL TORRES VILLALOBOS



INCMNSZ

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título de tesis

Asociación entre el uso de antifúngicos en pacientes con perforación alta del tracto gastrointestinal y sus desenlaces clínicos en una cohorte de sujetos hospitalizados.

Autor: Oscar Emmanuel Posadas Trujillo

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

DR. MIGUEL ÁNGEL MERCADO DÍAZ

Director de Cirugía General del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

DR. RUBÉN CORTÉS GONZÁLEZ

Profesor titular del curso de Cirugía General del Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. GONZALO MANUEL TORRES VILLALOBOS

Tutor de Tesis

Jefe del servicio de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

I. TÍTULO.....	5
II. RESUMEN	5
III. INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO	Error! Bookmark not defined.
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
IV. JUSTIFICACIÓN.....	14
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	15
VI. METODOLOGÍA.....	16
DISEÑO	16
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	16
MÉTODO.....	16
VARIABLES Y DEFINICIONES	17
TAMAÑO DE MUESTRA.....	22
VII. RESULTADOS.....	22

VIII. DISCUSIÓN.....	34
IX. CONCLUSIONES.....	37
X. REFERENCIAS.....	38

I. TÍTULO

ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIFÚNGICOS EN PACIENTES CON PERFORACIÓN ALTA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL Y SUS DESENLACES CLÍNICOS EN UNA COHORTE DE SUJETOS HOSPITALIZADOS

II. RESUMEN

Antecedentes: La perforación alta del tracto gastrointestinal, produce una infección microbiológicamente distinta a otros sitios, siendo las especies predominantes bacterias grampositivas aerobias y anaerobias o *Candida spp.*, el aislamiento de esta última está asociado con un aumento de la morbimortalidad.

Si bien se recomienda el tratamiento para *Candida spp.* en pacientes con aislamiento en líquido peritoneal adquirido intrahospitalariamente; en el escenario adquirido en la comunidad, el uso de agentes antifúngicos de manera empírica sigue siendo controvertido. Además, la poca literatura existente es en el contexto de úlcera péptica perforada pero no por otras causas.

Objetivo: Determinar si existe una asociación favorable en los desenlaces de pacientes con perforación alta del tracto gastrointestinal de cualquier etiología con el uso empírico de antifúngicos.

Diseño: Estudio de cohorte observacional, retrospectiva, realizada en un sólo centro.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), un solo centro de tercer nivel. Los pacientes incluidos fueron adultos (≥ 18 años) hospitalizados entre enero de 1987 y diciembre de 2020 con perforación alta del tracto gastrointestinal por cualquier causa diagnosticada en las primeras 48 horas de su llegada.

La información demográfica, clínica y de laboratorio de los pacientes incluidos se recuperó de sus registros médicos en el expediente físico y electrónico correspondiente.

El desenlace principal (variable dependiente) fue la mortalidad a 30 días. Se analizaron otros desenlaces secundarios tales como requerimiento de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria y tasas de complicaciones asociadas como fuga de anastomosis o formación de colecciones y/o abscesos.

Se compararon el grupo que recibió tratamiento antifúngico y el que no, observando los desenlaces utilizando pruebas de asociación (prueba de T o prueba de U de Mann-Whitney, porcentajes y Chi cuadrada según la distribución de las variables). Se realizó un modelo multivariado por regresión logística para determinar la asociación entre el tratamiento antifúngico y los desenlaces principales, ajustado a variables confusoras.

Resultados: Entre los 172 pacientes incluidos, 96 no recibieron (Grupo 1) y 76 sí recibieron (Grupo 2) terapia antifúngica. Veinticuatro (13,9%) del total de pacientes incluidos murieron dentro de los 30 días: Ausencia Diabetes mellitus (p 0.002), no dosis altas de esteroide (p 0.046), menor tiempo de internamiento (p <0.001), menor edad (p <0.001) y ausencia de intubación prolongada (p 0.034) se asociaron de forma independiente con la mortalidad a 30 días. Entre los pacientes de los Grupos 1 y 2, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas a 30 días, el tiempo hasta la mortalidad, la necesidad de reintervención, la formación de abscesos, la fuga anastomótica, la estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos y la dependencia prolongada del ventilador mecánico entre pacientes con y sin tratamiento antifúngico.

Conclusión: El uso de antifúngicos de manera empírica no pareció producir ninguna ventaja clínica significativa en los diversos desenlaces incluida la mortalidad a 30 días.

III. INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La perforación alta del tracto gastrointestinal es toda aquella producida por arriba del ligamento de Treitz hasta el esfínter esofágico superior vista en un orden ascendente por lo cual incluye al propio esófago, estómago y al duodeno en todas sus porciones y por ende abarca una variedad de zonas anatómicas como mediastino, cavidad abdominal y retroperitoneo en el caso de duodeno.

Es una patología quirúrgica no poco frecuente y representa aproximadamente el 5-10% de la atención en urgencias a nivel global, además la peritonitis y mediastinitis secundarias que pueden llegar a generar comprende una urgencia quirúrgica común y se asocia con un alto grado de morbilidad y mortalidad cuya tasa notificada oscila entre el 17 y el 63%. (1)

La perforación requiere una lesión de espesor total de la pared intestinal; sin embargo, la lesión intestinal de espesor parcial como las producidas por electrocauterio durante el acto quirúrgico o las generadas por un traumatismo cerrado, puede progresar con el tiempo hasta convertirse en una lesión o perforación de espesor total, liberando posteriormente el contenido gastrointestinal hacia los diversos espacios y cavidades según la altura donde se produjo.

La lesión de espesor total y la posterior perforación del tracto gastrointestinal pueden deberse a una variedad de etiologías, que incluyen: instrumentación como puede suceder en procedimientos como Endoscopia o instilación de contraste en estudios radiológicos dinámicos. La instrumentación del tracto gastrointestinal es la principal causa de perforación iatrogénica y puede incluir endoscopia digestiva alta especialmente endoscopia rígida, colocación de stent, escleroterapia endoscópica, intubación nasogástrica, dilatación esofágica y cirugía. Para la instrumentación relacionada a la endoscopia, la incidencia de perforación aumenta con la complejidad del procedimiento, aconteciendo menos comúnmente con los procedimientos diagnósticos en comparación con los terapéuticos. Una tasa de perforación del 0.11 % para la endoscopia rígida contrasta con una tasa del 0.03 %

para la endoscopia flexible. (2)

Nuevamente para perforaciones de espesor total se incluye como factor de riesgo y causa el trauma siendo en este contexto tanto de origen contuso como penetrante. Otras causas frecuentes incluyen obstrucción intestinal, medicamentos u otras sustancias ingeridas como el caso de la lesión por cáusticos, los cuerpos extraños ya sean dispositivos médicos o ingeridos pueden provocar una perforación gastrointestinal. Los cuerpos extraños, como los objetos afilados, por ejemplo, palillos de dientes; los alimentos con superficies afiladas en particular huesos de pollo o espinas de pescado o más raramente el bezoar gástrico causan perforaciones con mayor frecuencia, en comparación con los implantes o dispositivos médicos desprendidos.

La enfermedad ulcerosa péptica es sin duda una de las causas más frecuentes como lo refleja su alta incidencia de 1 caso por cada mil habitantes, esta se complica con perforación aproximadamente en un 3 a 6 % por cada 100,000 habitantes y siendo la principal causa en individuos por encima de los 70 años.

Otro grupo interesante de pacientes serán los que se presentan con perforación secundaria a neoplasias las cuales además de causar perforación por penetración directa del tumor a través de la pared de la visera en cuestión o por obstrucción completa, generan isquemia por aumento de la presión intraluminal y posterior perforación.

Finalmente, un grupo pequeño tendrá perforación espontánea como la producida en la rotura por esfuerzo del esófago, o síndrome de Boerhaave, que resulta de un aumento repentino de la presión intraesofágica combinada con presión intratorácica negativa como puede suceder durante un esfuerzo intenso o durante el vómito.

Debemos tener presente que el tracto gastrointestinal tiene un microbiota habitual que si bien puede variar entre los individuos se tiene conocimiento de acuerdo con el sitio del tracto donde nos encontremos cuales son las principales especies habitantes. Las exposiciones previas a la terapia antimicrobiana y al cuidado de la salud se asocian con cambios microbiológicos en el microbiota intestinal y, por ende,

es más probable que las infecciones intraabdominales en tales entornos involucren patógenos nosocomiales y otros microorganismos resistentes a los fármacos.

Por lo tanto, este tipo de perforaciones altas producen una infección microbiológicamente distinta a otros sitios, los microorganismos contaminantes responsables de las mediastinitis o peritonitis secundarias a la solución de continuidad de estas vísceras hueca son frecuentemente de índole polimicrobiana. Hasta hace poco, los principales patógenos eran los bacilos gramnegativos y las bacterias anaerobias. Últimamente, se están notificando microorganismos fúngicos como *Candida spp.*, tanto en procesos del intestino delgado como grueso, entre pacientes con infección adquirida en el hospital, exposición previa a antibióticos, condiciones inmunocomprometidas o con infección recurrente. El aislamiento de esta última está asociado con un aumento de la morbimortalidad.

Las manifestaciones clínicas dependen en cierta medida del órgano afectado y de la naturaleza del contenido liberado, así como de la capacidad de los tejidos circundantes para contener ese contenido tomando en cuenta el espacio anatómico previamente mencionado.

Los pacientes con perforación pueden quejarse de dolor torácico o abdominal en diversos grados como principal manifestación. El dolor repentino e intenso en el pecho o el abdomen después de la instrumentación o la cirugía es muy sugestivo de una perforación. Muchos pacientes buscarán atención médica con la aparición o el empeoramiento de un dolor torácico o abdominal significativo, pero un subconjunto de pacientes se presentará de forma tardía. Estos síntomas como dolor torácico, dolor abdominal o inclusive la presentación como una mediastinitis descendente o ascendente en el caso de *Cándida spp.* no difieren en gran medida de los cuadros derivados de una etiología bacteriana, que a menudo también está presente. (14)

Los pacientes que reciben agentes inmunosupresores o tienen una comorbilidad subyacente que genera este estado de inmunosupresión, se caracterizan por presentaciones poco llamativas de los cuadros infecciosos por defectos en el

sistema inmune innato y adaptativo, y algunos pueden tener poco o ningún dolor u otras manifestaciones. Existe poca literatura médica que hable acerca de la presentación clínica en este subgrupo poblacional, siendo la mayoría reportes de caso.

Las complicaciones incluyen invasión del torrente sanguíneo con sepsis y formación de abscesos en distintos sitios que son susceptibles en muchas ocasiones de manejo quirúrgico. Si la perforación gastrointestinal conduce o no a empiema, líquido libre y/o peritonitis difusa o está contenida, lo que resulta en la formación de un absceso o fístula, también depende en gran medida de la ubicación a lo largo del tracto gastrointestinal y de la capacidad del paciente para generar una respuesta inflamatoria al proceso patológico específico.

El riesgo de desarrollar una infección invasiva por *Cándida spp.*, va en relación con la presencia de candidemia, que ocurre principalmente en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos que requieren cuidados intensivos. Los pacientes en las unidades de cuidados intensivos representan el mayor número de episodios de candidemia en la mayoría de los hospitales. Las unidades quirúrgicas, especialmente las que atienden a pacientes con traumatismos y quemaduras, y las unidades neonatales también aportan tasas altas de este tipo de infecciones. Otros factores de riesgo comúnmente asociados con la candidiasis invasiva en pacientes de críticos incluyen: catéteres venosos centrales, nutrición parenteral total, antibióticos de amplio espectro, puntajes APACHE altos como reflejo de gravedad, lesión renal aguda, especialmente si requiere hemodiálisis, cirugía previa, particularmente cirugía abdominal, además claro de la propia perforación del tracto gastrointestinal y fugas anastomóticas. (4)

El tratamiento específico depende de la naturaleza del proceso patológico que provocó la perforación. Algunas etiologías son susceptibles de un abordaje no quirúrgico, mientras que otras requerirán cirugía. El tratamiento inicial de todo paciente incluye fluidoterapia intravenosa, cese de la ingesta oral y antibióticos de amplio espectro.

Si bien se recomienda el tratamiento para pacientes con aislamiento de *Cándida spp*, en líquido peritoneal o pleural adquirido intrahospitalariamente; en el escenario adquirido en la comunidad, el uso los agentes antifúngicos de manera empírica siguen siendo controvertido (19). La Surgical Infection Society y la Infectious-Diseases Society of America (IDSA) recomiendan el tratamiento antifúngico para las infecciones adquiridas en la comunidad solo en casos clínicamente graves. Sin embargo, estas recomendaciones no se basaron en ninguna evidencia de investigación sólida. Además, la poca literatura existente es en el contexto de úlcera péptica perforada pero no por otras causas. (3,5,13)

Varios estudios indican que el crecimiento de hongos en cultivos de cualquier índole incluido líquido pleural, peritoneal, tejido, urocultivo, entre otros; es un factor de riesgo para un peor resultado. Curiosamente, los estudios disponibles en la literatura no demuestran los beneficios clínicos del tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes. En comparación, el retraso en el tratamiento de la infección fúngicas detectada en el torrente sanguíneo son un predictor independiente de muerte.

Teniendo en cuenta que *Candida spp.* son flora gastrointestinal común y la discrepancia antes mencionada, también es posible que el crecimiento de hongos en el líquido peritoneal representa una colonización más que una verdadera infección, lo que puede explicar la mala correlación entre el tratamiento y el resultado. (20)

Aunado a ello los costos de medicamentos como Azoles, Equinocandinas o Anfotericina B disparan los gastos tan para los pacientes como hospitalarios de acuerdo a los diversos regímenes en los que se maneje para ambas partes; en un estudio de 2016 donde se buscó conocer el acceso y costos de diversos antifúngicos a nivel global se encontró que por ejemplo la anfotericina B no está autorizada y no está disponible en 22 de 155 (14,2%) y 42 de 155 (27,1%) países, respectivamente, lo que representa una población desatendida de 481 millones. El precio en dólares americanos diario de la anfotericina B desoxicolato varió de \$1 a \$171. El fluconazol se autorizó en los 141 países (88,6%) para los que se disponía de datos, aunque 2 países parecen depender totalmente del Programa de

Asociación Diflucanw, que está restringido a pacientes con VIH / SID, con su precio diario variando entre \$ 1 a \$ 31. (21)

Como se ha hecho notar en distinta literatura, las recomendaciones actuales sobre la utilización de terapia antifúngica empírica en el contexto de perforación alta del tracto gastrointestinal están basadas en trabajos con poblaciones heterogéneas y poco detalladas. La prevalencia de pacientes con presentación clínica grave o condiciones subyacentes que los catalogan como inmunosuprimidos en dichas series se desconoce ya que son pocos los trabajos que lo especifican.

Debido a esta falta de evidencia adecuada, existe una gran variación en la utilización de terapia empírica para los distintos grupos pacientes, el presente estudio se lleva a cabo para determinar, si existe una asociación en factores la gravedad o estado de presentación del cuadro, si las comorbilidades previas se deben tomar en cuenta, la frecuencia de cultivos no sanguíneos de hongos positivos y otros microorganismos implicados perforación y así valorar si el uso empírico de antifúngicos en estos pacientes impacta en sus desenlaces.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La causa de mortalidad en pacientes con perforación alta del tracto gastrointestinal es multifactorial, entre las cuales se incluyen, inflamación, sepsis, hipovolemia, entre otros.

Algunos autores han encontrado asociación entre mejores resultados si se da tratamiento posterior a aislamientos en cultivo de ascitis u otros sitios fuera del torrente sanguíneo, sin embargo, la evidencia es escasa.

La eficacia de la terapia antifúngica empírica en esta población de pacientes sigue sin demostrarse. Las diferencias en la enfermedad adquirida en la comunidad frente a la adquirida en el hospital requieren una mayor aclaración, así como las estrategias de manejo para pacientes con comorbilidades importantes o una enfermedad de mayor gravedad. Con una mayor conciencia de los riesgos de la terapia antifúngica, un análisis de costo-beneficio puede definir mejor su utilidad, de igual manera del seguimiento, mejorando las tasas de eventos adversos de los medicamentos, los patrones de resistencia emergentes y la disbiosis.

Hasta donde tenemos conocimiento no existen estudios que evalúen la asociación entre dar tratamiento antifúngico empírico en todo paciente con perforación alta de tracto gastrointestinal por cualquier causa y mortalidad por dicho evento.

IV. JUSTIFICACIÓN

Además de los factores de riesgo clásicos, debido a los avances modernos en los estudios diagnósticos invasivos y no invasivos, tratamientos médicos y quirúrgicos; y el acceso a todos ellos, actualmente existe una mayor incidencia y prevalencia de pacientes en los que se detecta una perforación alta del tracto gastrointestinal. El correcto conocimiento de la presentación y curso clínico en este grupo es de vital importancia para un manejo oportuno. Es necesario contar con evidencia científica que norme el abordaje diagnóstico y terapéutico en estos pacientes con el fin de evitar un tratamiento excesivo o insuficiente que agregue morbimortalidad al cuadro.

A pesar de las recomendaciones a nivel mundial de la Surgical Infection Society y la Infectious-Diseases Society of America (IDSA) sobre el uso de antifúngicos solo en casos graves, al momento no existe evidencia de buena calidad sobre su utilidad en otros grupos, sin embargo en la mayoría de centros se continua dando tratamiento empírico en todos los grupos de pacientes sin hacer distinción a las comorbilidades subyacentes, la causa y sitio de la perforación, la agresividad del cuadro clínico u otras variables previas.

La mala correlación entre positividad de aislamientos, costos y resultados hace pensar que se debe justificar bien su uso, por lo que se buscarán los datos clínicos y paraclínicos que muestren ser estadísticamente significativos para malos desenlaces y así tener un mejor grado de evidencia para saber a qué pacientes dar tratamiento antifúngico.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La terapia antifúngica empírica mejora los desenlaces en los pacientes con perforación alta del tracto gastrointestinal?

HIPÓTESIS

El uso de terapia antifúngica empírica en pacientes con perforación alta del tracto gastrointestinal no tiene impacto en los desenlaces y no debería usarse de forma rutinaria.

OBJETIVOS

Objetivo Principal:

- Determinar si existe una asociación favorable en la mortalidad a 30 días, en pacientes con perforación alta del tracto gastrointestinal de cualquier etiología con el uso empírico de antifúngicos.

Objetivos secundarios:

- Determinar si el uso de antifúngicos tiene asociación con otros desenlaces, tales como: Mayores tasas de reoperación, complicaciones y estancia intrahospitalaria.
- Describir y encontrar las posibles diferencias en la presentación clínica, tratamiento médico-quirúrgico y evolución de los pacientes con y sin comorbilidades y/o inmunosupresión que cuente con diagnóstico de perforación alta del tracto gastrointestinal.
- Proponer que pacientes se pueden beneficiar del uso de una terapia antifúngica en el contexto de perforación alta del tracto gastrointestinal.

VI. METODOLOGÍA

DISEÑO

Estudio de cohorte observacional retrospectivo realizado en un solo centro.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes consecutivos hospitalizados en el INCMNSZ hospitalizados entre enero de 1987 y diciembre de 2020 con perforación alta del tracto gastrointestinal por cualquier causa diagnosticada en las primeras 48 horas de su llegada y/o inicio de síntomas si ya se encontraba ingresado por otra causa, que cumplan los siguientes criterios:

1. Edad mayor de 18 años de cualquier género
2. Pacientes con seguimiento completo del evento de perforación en el Instituto
3. Expediente clínico completo físico y/o electrónico

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no continuaron el seguimiento del evento dentro del Instituto por cualquier causa (Traslado a otra institución y/o alta voluntaria)
2. Pacientes con información incompleta o discordante dentro del expediente clínico físico y/o electrónico.

MÉTODO

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados por perforación alta del tracto gastrointestinal por cualquier causa (enfermedad ulcerosa péptica, trauma, espontánea, cáncer, postoperatoria, postendoscópica, espontánea, etcétera) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición durante el periodo comprendido entre enero de 1987 y diciembre de 2020, la

búsqueda se realizó a través del sistema de codificación de diagnósticos de acuerdo a CIE 9 y 10 en la base del archivo clínico del Instituto para la obtención de los registros y expedientes de pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio.

Al ser incluidos los sujetos de investigación, se diseñó una base electrónica para la recolección y codificación de datos con apartados para información demográfica, ausencia o presencia de criterios de inmunosupresión, signos vitales y manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, hallazgos laboratoriales, aislamientos durante el internamiento incluidos *Cándida* en cualquier sitio fuera del torrente sanguíneo y el resto de microorganismos en cualquier sitio incluido hemocultivos, si se llevó a cabo algún procedimiento quirúrgico como parte del manejo o se optó por un manejo conservador. De toda la información recabada y codificada en nuestra base se respetó el principio de confidencialidad.

VARIABLES Y DEFINICIONES

Variable Dependiente (principal).

Mortalidad a 30 días (variable cualitativa, nominal): Decesos dentro de los primeros 30 días relacionados con el evento de perforación ya sea por un procedimiento invasivo o como curso del padecimiento.

Variable Independiente (principal):

Administración de tratamiento antifúngico completo (Dicotómica, Si/No): Presencia o ausencia de tratamiento antifúngico completo definido como un lapso mayor o igual a 96 horas, se incluyen dentro de este los grupos a los cuales es susceptible de manejo *Cándida spp*, estos comprenden Equinocandinas, Azoles y Anfotericina B.

OTRAS VARIABLES:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Número de registro	Número de identificación de un expediente clínico.	Nominal
Edad (años)	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la valoración médica presente.	Dimensión discreta
Sexo	Características fisiológicas y anatómicas que distinguen mujeres de hombres.	Dicotómica
IMC	Índice de masa corporal (peso kilogramos / talla en metros cuadrados).	Dimensión continua
Sitio de perforación	Lugar anatómico dentro del tracto gastrointestinal donde existe documentada solución de continuidad de espesor total documentado por estudio radiológico, endoscópico o visualización directa.	Nominal
Comorbilidades*	Enfermedades previamente padecidas por el paciente hasta el momento del diagnóstico de perforación. Se encuentran codificadas en un catálogo de la base de datos.	Nominal
Signos vitales	Hallazgos a la exploración física de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial sistólica y diastólica, temperatura axilar.	Dimensión discreta continua
Síntomas de perforación al ingreso	Datos referidos por el paciente presentes durante ingreso (dolor abdominal, dolor torácico, náusea, vómito, fiebre o escalofríos).	Dicotómica (sí/no)

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Estudios de laboratorio	Valores de estudios de laboratorio preoperatorio incluyendo: leucocitos, creatinina, PCR.	Dimensional continua
Clasificación de severidad al ingreso	Categorización del estado de gravedad al ingreso gravedad de la enfermedad utilizando las puntuaciones de la Evaluación de la salud aguda y fisiológica crónica (APACHE) II y SOFA.	Numérica discreta
Aislamiento de <i>Cándida spp.</i>	Presencia de <i>Cándida spp.</i> En líquido inflamatorio, pus o tejido en cavidad abdominal, pleural o mediastinal, reportado por el departamento de microbiología como positivo de acuerdo con los estándares de su laboratorio. (No se incluye positividad en torrente sanguíneo).	Dicotómica (sí / no) / Nominal (aislamiento microbiológico)
Otros antibióticos	Presencia o ausencia de tratamiento antibiótico diferente a antifúngicos y tiempo de duración.	Dicotómica (sí / no) Nominal (tipo de antibiótico) Dimensional discreta (días)
Otros aislamientos	Presencia de algún patógeno diferente a <i>Cándida spp.</i> , en líquido inflamatorio, pus o tejido en cavidad abdominal, pleural o mediastinal; torrente sanguíneo, vía urinaria, líquido cefalorraquídeo, líquido biliar, piel o algún otro sitio o líquido corporal reportado por el departamento de microbiología como positivo de acuerdo con los estándares de su laboratorio.	Dicotómica (sí/no) Nominal, aislamiento microbiológico
Procedimiento quirúrgico	Cualquier técnica de resolución quirúrgica de la perforación como tratamiento puente o definitivo incluyendo colocación de drenajes, resecciones, anastomosis, transposición de otros sitios del tracto gastrointestinal, parche de epiplón.	Dicotómica (Si/No)

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Manejo conservador	Cualquier terapéutica que no implique un manejo dentro de quirófano, incluye tratamiento por radiología intervención, endoscópico y/o manejo médico.	Dicotómica (Si/No)
Mortalidad global	Decesos más allá de los treinta días por cualquier causa posterior al diagnóstico de perforación derivado de la misma y/u otros padecimientos adquiridos durante la hospitalización y/o complicación de las comorbilidades de base.	Dicotómica (Si/No)
Estancia hospitalaria	Días transcurridos desde el diagnóstico de perforación y el egreso del paciente. Se consideró prolongada >14 días	Dimensional continua
Ventilación mecánica invasiva	Días transcurridos desde la colocación de un dispositivo para vía área infraglótico definitiva más uso de ventilador, hasta el retiro de ambos. Se consideró prolongada >14 días.	Dicotómica (Si/No)
Reoperación	Nuevo procedimiento quirúrgico realizado en el quirófano posterior a uno previo ya sea por falla o complicaciones derivados del primero o del padecimiento actual.	Dicotómica (Si/No)
Fuga de anastomosis	Salida de material de contraste documentado por algún estudio de imagen en el caso de pacientes que se operaron y se creó alguna unión dentro del tracto gastrointestinal.	Dicotómica (Si/No)
Colección/absceso	Formación de contenido de densidad líquida con formación de pared documentada por estudio de imagen meritorios de manejo quirúrgico y/o intervencionista como complicación de un procedimiento previo con o sin fuga previa documentada.	Dicotómica (Si/No)

OTRAS DEFINICIONES IMPORTANTES:

* Comorbilidades incluidas:

o Consumo excesivo de alcohol (hombres > 30 g de alcohol / mujeres > 15 g de alcohol / día, durante 1 año).

o Cirrosis hepática (documentada por biopsia o fibroscan).

o Diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con la última definición de la American Diabetes Society (ADA).

o Enfermedad renal crónica [tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <60 ml / min / 1,73 m²].

o Tumores sólidos de cualquier tipo.

o Enfermedades hematológicas de cualquier tipo.

o Infección por VIH: Positividad por pruebas ELISA con confirmación por Western-blot o carga viral positiva con o sin evento definitorio de SIDA.

- **Pacientes inmunocomprometidos:** Pacientes mayores a 18 años valorados por sospecha de apendicitis aguda con 1 o más de los siguientes: malignidad sólida o hematológica activa, infección por VIH / SIDA, tratamiento con prednisona ≥ 10 mg o su equivalente, receptores de quimioterapia o radioterapia dentro de las dos semanas previas al diagnóstico, receptores de trasplante sólido o hematológico con uso crónico de inmunosupresión, enfermedades autoinmunes o del tejido conectivo con uso crónico de inmunosupresión, defectos congénitos o adquiridos de la inmunidad celular o humoral.

Variables confusoras:

Se consignaron aquellas variables confusoras que pudieran afectar el riesgo de mortalidad a 30 días: edad, comorbilidades existentes, año en el que se trató el paciente, sitio donde se llevó a cabo el manejo (incluyendo si estuvo o no en unidad

de cuidados intensivos) tratamientos e intervenciones otorgados durante la hospitalización incluyendo actos quirúrgicos o manejo conservador como endoscopia o radiología intervención.

TAMAÑO DE MUESTRA

De acuerdo con los estudios que encontramos en la literatura con un diseño metodológico similar a este proyecto de investigación, se tomó en cuenta la media y la desviación estándar de la variable de mortalidad a 30 días entre grupos que fueron pareados mediante score de propensión y variables de gravedad (APACHE II).

Se utilizó el programa G power 3.1 para el cálculo del tamaño muestral, empleamos la fórmula de diferencia de media entre dos grupos dependientes (pareados) contemplando un α de 0.05 y un β de 0.95, obteniendo un tamaño muestral de 15 sujetos por grupo.

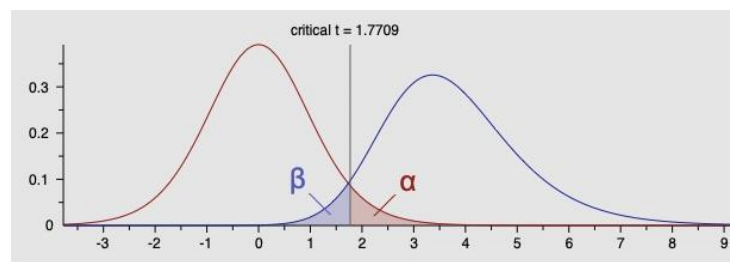


Fig.1 Gráfica de distribución de la variable objetivo (Mortalidad a 30 días) para el cálculo de tamaño muestral

Al no existir un estudio previo con las características de la población incluida en la presente investigación se considera como un estudio piloto por lo que se recalculó el poder posterior al análisis de datos y poder visualizar su valor real como se verá en la siguiente sección.

Análisis estadístico

Se usó la prueba de Lilliefors para verificar la distribución de normalidad de las variables. La estadística descriptiva fue expresada como medianas (con rango intercuartilar) para las variables cuantitativas y número (%) para las variables categóricas.

Para el desenlace principal se dividió a la población en dos grupos: Tratamiento con antifúngicos completo (al menos 4 días) y sin tratamiento antifúngico, para el análisis univariado, en las variables nominales se usaron porcentajes y prueba de Chi cuadrada, mientras que las variables numéricas continuas se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney y t de Student.

Las variables con un valor de p menor que 0.1 en el análisis univariado se ingresaron en un modelo de regresión logística múltiple para identificar predictores independientes de mortalidad a 30 días, ajustado a variables confusoras. Los análisis fueron realizados con SPSS 28 (IBM Corporation, California, E.E.U.U.).

Consideraciones Éticas

El presente trabajo mantuvo apego a la declaración de Helsinki. Dado el diseño metodológico observacional y retrospectivo del presente estudio, no existieron riesgos potenciales a los pacientes. A través de la codificación de los datos por medio del número de registro institucional, se mantuvo el principio de confidencialidad de la información de los pacientes.

VII. RESULTADOS

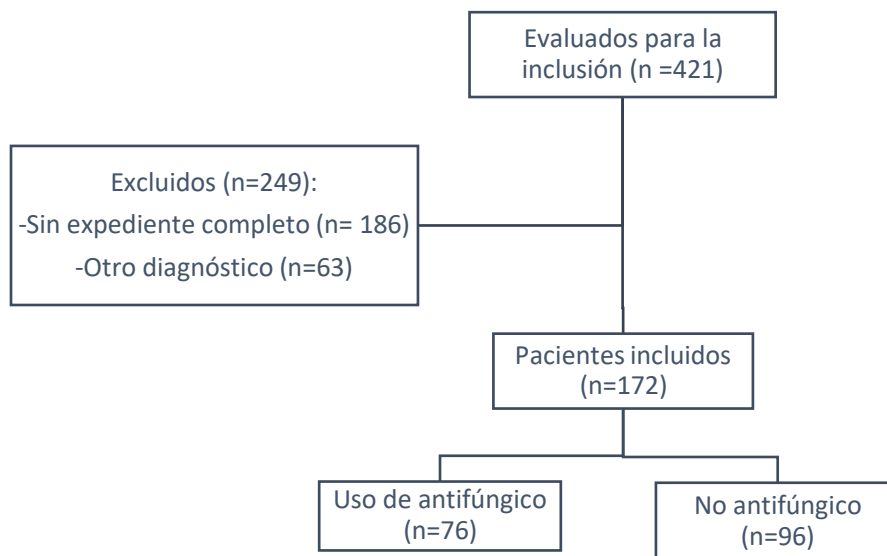


Fig.2 Flujograma de selección de pacientes

Durante el periodo de enero de 1987 a diciembre de 2020 se encontraron 421 pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición catalogados con algún diagnóstico en relación con perforación alta del tracto gastrointestinal de acuerdo con la clasificación del CIE 9 y CIE 10 manejados en la base del archivo clínico del Instituto.

De estos fueron excluidos 249 (59.14 %) pacientes por carecer de algún criterio de inclusión, 186 (44.18 %) pacientes por no tener expediente clínico completo y 63 (14.96 %) pacientes por tener otro diagnóstico distinto con el cuál estaban catalogados (ej. perforación baja como íleon o colon), al final fueron incluidos 172 (40.85 %) pacientes en el estudio.

De estos 172 pacientes, 76 (44.18%) recibieron tratamiento antifúngico empírico completo y 96 (55.81%) no recibieron tratamiento antifúngico (ver Figura 2).

Las características basales del total de la cohorte pueden observarse en la Tabla 1. La mediana de edad de la cohorte fue de 55 años (18-92) de los cuales 51.7 % fueron mujeres y 48.3 % fueron hombres.

El sitio más frecuente de perforación fue estómago en un 40.1 % y la causa más frecuente de eventos se debió a instrumentación en un 55 % seguida de úlcera péptica en un 32%. (ver Gráfica 1-2).

Las comorbilidades más frecuentes fueron alcoholismo, Diabetes Mellitus, tumores sólidos y consumo de dosis altas de esteroides cuyas prevalencias son 34.9%, 15.7%, 16.9 y 14%, respectivamente.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y laboratoriales de la cohorte al ingreso a hospitalización y/o momento de diagnóstico de perforación.

Característica	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad (rango)	57.1 (18-91)	55(18-92)	0.016
Sexo (femenino, porcentaje)	44 (47.8)	39 (48.8)	0.513
IMC (media)	24.08	24.37	0.834
Comorbilidades			
Alcoholismo	26 (28.3)	34 (42.5)	0.056
Cirrosis Hepática	5 (5.4)	3 (3.8)	0.726
Diabetes Mellitus	15 (16.3)	12 (15)	0.837
ERC	2 (2.2)	5 (6.3)	0.253
VIH	0 (0)	1 (1.3)	0.465
Tumores sólidos	14 (15.2) ^a	15 (18.8) ^b	0.548
Enfermedad hematológica	0 (0)	0 (0)	<0.01
Uso de altas dosis de esteroide	10 (10.9)	14 (17.4)	0.271
Receptor órgano sólido	0 (0)	0 (0)	<0.01

Características clínicas y de laboratorio basales			
Fiebre $\geq 38^{\circ} \text{C}$	21 (22.8)	42 (52.5)	0.000
Taquicardia (FR ≥ 100 lpm)	41 (44.6)	51 (63.7)	0.014
Choque ^c	23 (25)	21 (26.3)	0.863
Dolor abdominal, torácico, mediastinitis (rango) ^d	72 (78.3)	69 (86.3)	0.233
Leucocitos mm ³	11.5 (0-38.8)	13.6 (2.7-41.6)	0.575
PCR mg/dL	3.69 (0-28)	10.2 (0-33)	0.009
Lesión Renal Aguda	16(17.4)	17(21.3)	0.327
APACHE II	9 (0-35)	12 (0-60)	0.420
SOFA	2.6 (0-12)	3.2 (0-14)	0.573

^a Incluye cáncer de tiroides en 2 pacientes, tumor neuroendocrino de páncreas de alto grado en un paciente, cáncer gástrico en 2 pacientes, adenocarcinoma de esófago en 3 pacientes, cáncer de mama en 2 pacientes, cáncer de vejiga en 1 paciente, cáncer de colon en 1 paciente, cáncer de laringe en 1 paciente, hepatocarcinoma en 1 paciente, disgerminoma en 1 paciente

^b Incluye adenocarcinoma de páncreas en 3 pacientes, cáncer gástrico en 3 pacientes, colangiocarcinoma en 2 pacientes, tumor neuroendocrino de duodeno moderadamente diferenciado en un paciente, hepatocarcinoma en 2 pacientes, adenocarcinoma de próstata en 1 paciente, Insulinoma en 1 paciente, cáncer de mama en una paciente, cáncer basocelular en 1 paciente, melanoma en 1 paciente

^c TAM < 60 mmHg, PAS < 90 mmHg o uso de agentes inotrópicos.

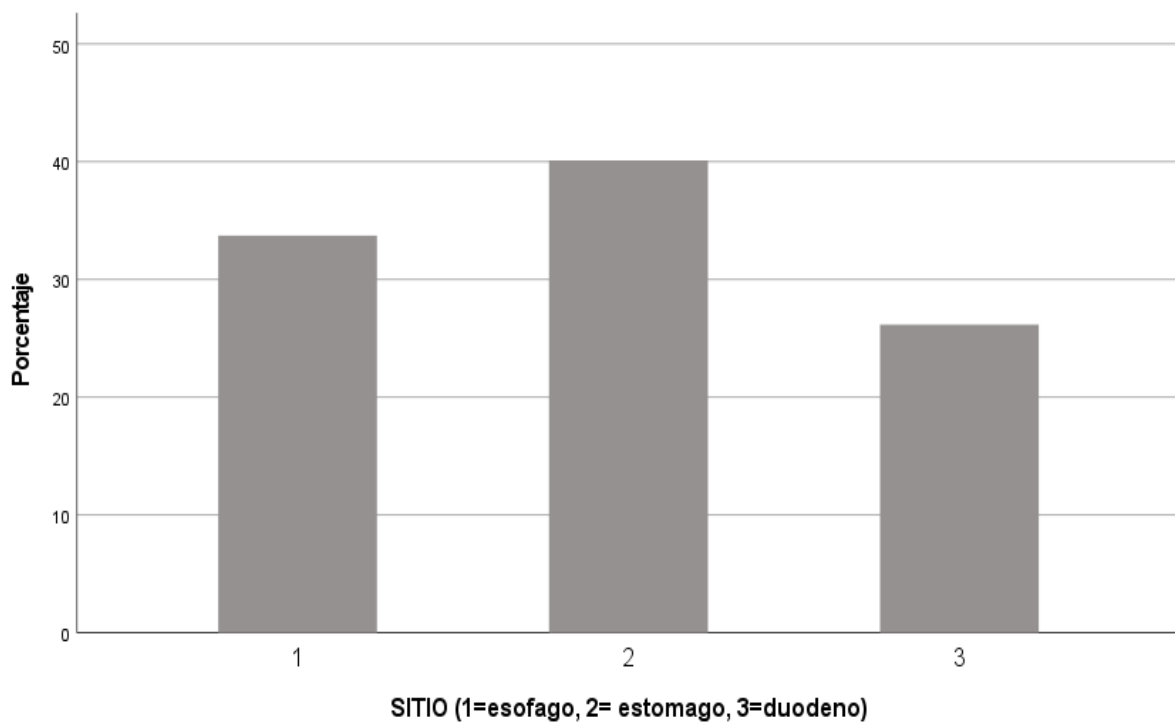
^d Síntomas desde inició de cuadro hasta momento de diagnóstico.

Grupo 1: Sin antifúngicos, Grupo 2: Con antifúngicos. APACHE II Z Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; IMC Índice de Masa Corporal; lpm latidos por minuto; TAM significa tensión arterial media; PAS significa presión sistólica, PCR significa Proteína C reactiva.

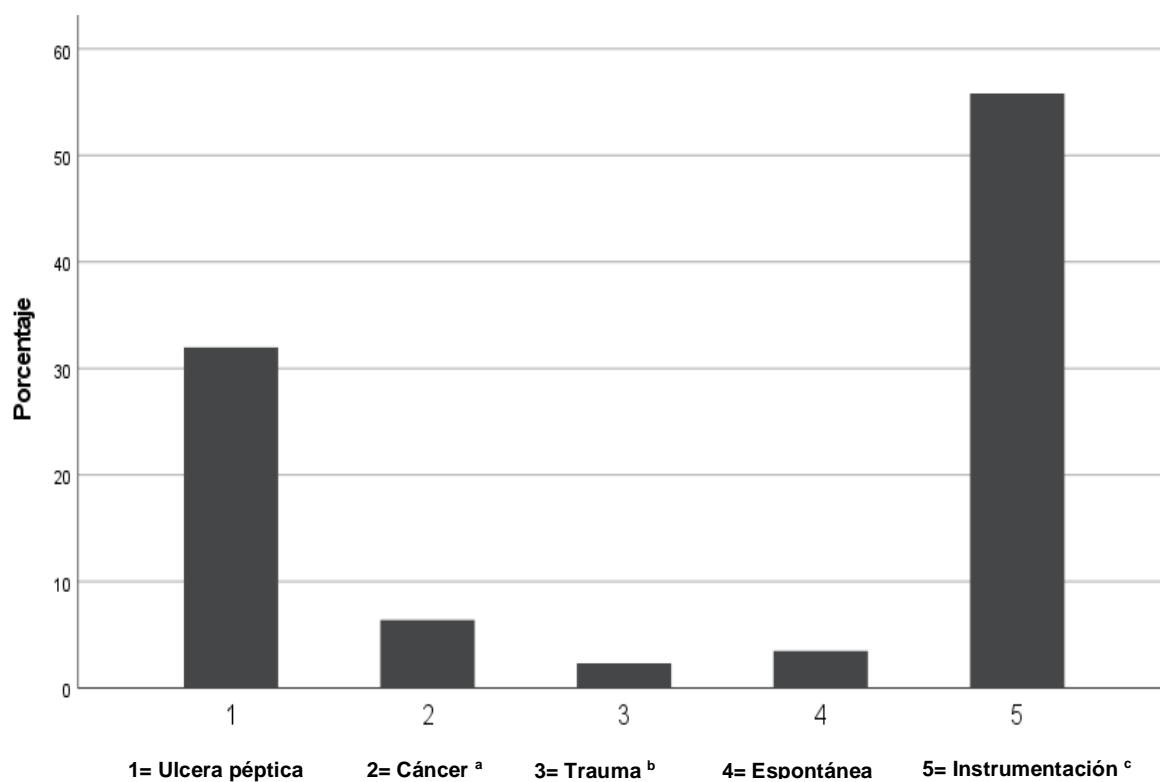
Los leucocitos y la PCR al ingreso fueron de 12.55 mm³ (0-41.6) y 6.98 mg/dL (0-33) respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos con y sin antifúngico para leucocitos, por el contrario, existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con concentraciones mayores de PCR en el grupo con antimicóticos (*p* de 0.009).

La fiebre y la taquicardia se mostraron como variables clínicas al ingreso con significancia estadística para ambos grupos mostradas como proporciones más altas de fiebre (55,2% vs 21.87%, $p < 0.001$) y taquicardia (67,1% vs 42,7%, $p 0.014$), lo cual refleja mayor grado de gravedad clínica entre los pacientes del Grupo 2 que entre los del Grupo 1.

Para el resto de las características clínicas y laboratoriales, no existió diferencia estadísticamente significativa entre el grupo 1 y 2. Se encontró estado de choque (27.63 % frente a 23.95 %, $p 0.863$), lesión renal aguda (16.6% frente a 17.7%, $p 0.327$), puntuaciones APACHE II altas (> 20 puntos; 10.4 % vs.65.7 %, $p 0.420$) y puntuaciones de SOFA altas (>9 puntos, 6.25 % vs.6.57 %, $p 0.573$) (ver Tabla 1).



Gráfica.1 Porcentaje de distribución de pacientes de acuerdo con el sitio de perforación



Gráfica.2 Porcentaje de distribución de pacientes de acuerdo con la causa de perforación

^a Incluye 3 pacientes con perforación esofágica secundaria a adenocarcinoma de esófago, 6 pacientes con perforación gástrica de los cuales una fue secundaria a un adenocarcinoma de páncreas metastásico y las otras 5 por primario de estómago, y 2 perforaciones duodenales por cánceres metastásicos de páncreas.

^b Incluye 2 pacientes por trauma penetrante y no penetrante, un paciente con perforación secundaria a espina de pescad y un paciente con síndrome de Boerhaave.

^c Incluye las secundarias a procedimientos endoscópicos (panendoscopia, CPRE, USE) y cirugía (Miotomía, Funduplicatura, Bypass, LAPE)

Desenlace principal: Mortalidad a 30 días

Un total de 24 pacientes (13.95%) fallecieron dentro de los primeros 30 días posteriores al diagnóstico, 8 pacientes recibieron tratamiento con antifúngicos y los otros restantes que fueron 17 no lo recibieron.

Entre los pacientes que recibieron terapia antifúngica y los que no recibieron tratamiento no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas a 30 días con una p de 0.232 (Tabla 2) lo cual se representa mejor en la curva de supervivencia de Kaplan Meier (Figura 3).

Tabla 2. Tabla cruzada de asociación entre mortalidad a 30 días y uso de terapia con antifúngicos.

Paciente con mortalidad en los primeros 30 días	Pacientes sin antifúngicos	Pacientes con antifúngicos	Significación exacta (unilateral)
<i>Recuento de pacientes</i>	15	9	p 0.232
<i>Porcentaje dentro de los pacientes que recibieron antifúngicos al menos 4 días</i>	16.3%	13.3%	

De todos los 24 pacientes fallecidos sin importar el grupo al que pertenecían, 22 recibieron tratamiento quirúrgico y 2 manejo conservador, el optar por cualquiera de las dos opciones no influyo en la tasa de mortalidad a 30 días, con una significancia estadística para ambos rubros con p 0.082, tampoco al dividir el manejo operatorio por subgrupos como procedimiento de control de daños, un procedimiento por etapas o una terapia definitiva.

Con relación a mortalidad más allá de los treinta días, está se presentó en un total de 5 pacientes, de los cuales 3 presentaron perforación esofágica y dos a nivel duodenal, cuatro de esos pacientes recibieron tratamiento antifúngico, al compararlos con el único paciente que no recibió terapia con antifúngicos; no existió significancia unilateral entre las variables con una p de 0.143.

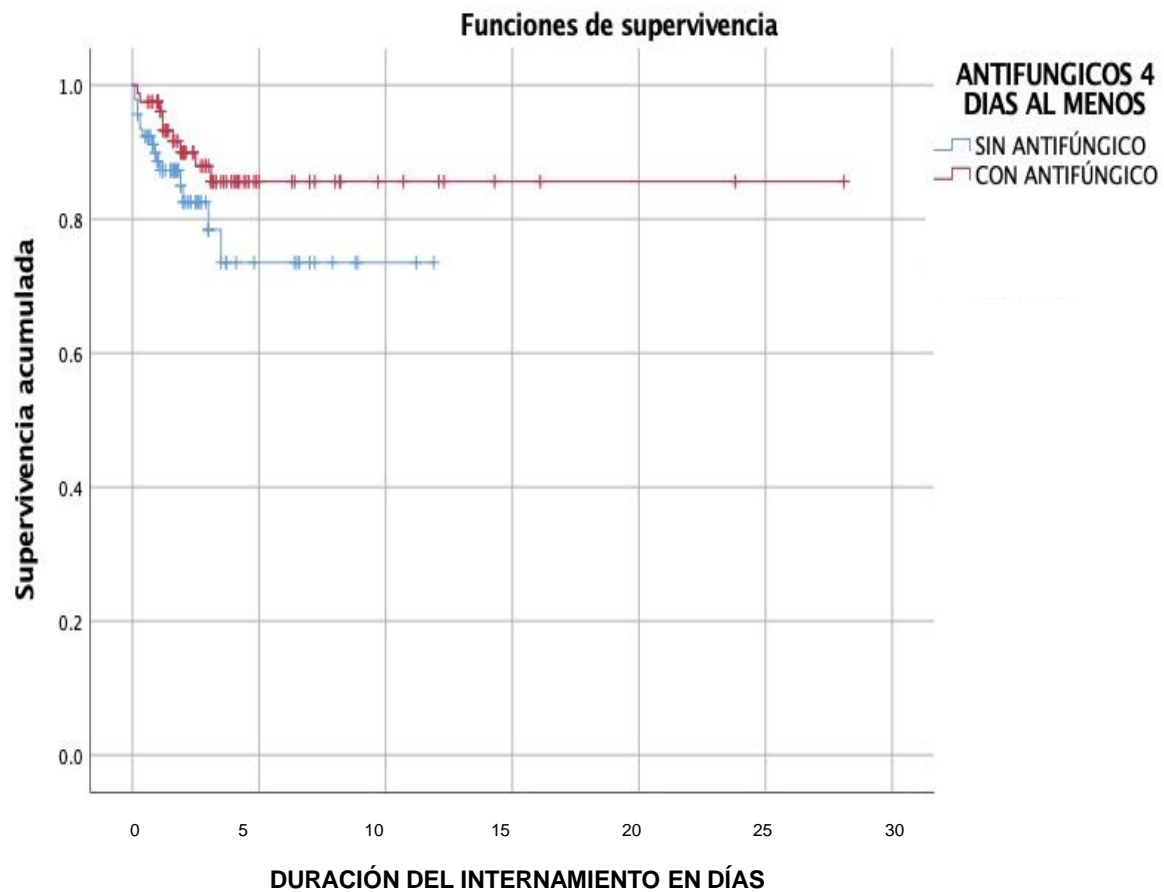


Fig.3 Sobrevida a 30 días comparado por grupos de tratamiento

Los factores de riesgo para la mortalidad bruta a 30 días encontrados en el análisis multivariado fueron los siguientes: Menor tiempo de internamiento (IC 1.093-1.900, p 0.000), menor edad (IC 0.762-0.981, p <0.001), dosis alta de esteroide (0.69-0.793 p 0.046), ausencia de intubación prolongada (p 0.034) así como no padecer Diabetes Mellitus (p 0.002). (Tabla 3, Gráfica 3).

Tabla 3. Análisis multivariado de las características demográficas, tratamiento y desenlaces como predictores de mortalidad a 30 días.

Característica	B	OR	p
Edad	-0.146	1.44	0.000
Sexo	0.749	2.115	0.690
IMC	0.086	1.090	0.320
Sitio de perforación	-1.031	0.350	0.794
Comorbilidades			
Alcoholismo	2.209	9.102	0.298
Cirrosis Hepática	-4.123	0.016	0.162
Diabetes Mellitus	5.012	150.27	0.002
ERC	-2.706	0.067	0.990
VIH	16.85	-	0.516
Tumores sólidos	-0.869	0.419	0.645
Enfermedad hematológica	-	-	-
Uso de altas dosis de esteroide	3.717	41.125	0.046
Receptor órgano sólido	-	-	-
Características clínicas y de laboratorio basales			
Fiebre $\geq 38^{\circ}$ C	1.066	2.905	0.477
Taquicardia (FR ≥ 100 lpm)	1.920	6.820	0.298
Choque	0.768	2.155	0.693
Dolor abdominal, torácico, mediastinitis	-0.629	0.533	0.813
Leucocitos mm ³	-0.052	0.949	0.712

PCR mg/dL	-0.107	0.899	0.294
Lesión Renal Aguda	-1.686	0.185	0.161
APCHE II	-0.114	0.892	0.381
SOFA	-0.385	0.681	0.164
Antifúngicos al menos 4 días	-2.491	0.083	0.223
Otros desenlaces			
Duración del internamiento	0.365	1.441	0.000
Estancia prolongada en terapia intensiva	-5.401	0.005	0.125
Intubación prolongada	8.147	-	0.034
Fuga de anastomosis	1.466	4.33	0.652
Colecciones y/o abscesos	-0.878	0.416	0.652

Otros desenlaces secundarios

Entre los pacientes que recibieron tratamiento antimicótico y los que no, no se encontraron diferencias con significancia estadística para la necesidad de reintervención (p 0.314), fuga de anastomosis (p 0.65), días en terapia intensiva (p 0.112), estancia prolongada en Unidad de cuidados intensivos (p 0.327) y dependencia prolongada de la ventilación mecánica (p 0.333), sin embargo para el análisis univariado comparando tratamiento y su efecto en la formación de colecciones, fístula y/o abscesos; se encontró que los pacientes que recibieron alguna de las diversas opciones de antifúngicos tuvieron una menor tasa de estos eventos al compararlos con los pacientes a quienes no se les administró (p <0.001).

Los pacientes que recibieron tratamiento con antimicóticos de manera empírica (n = 76) tuvieron una mediana de duración de la terapia de 12.1 días (media \pm DE: 7,4 \pm 8,7). La duración de la terapia fue similar para aquellos con cultivos positivos para *Candida spp* (n = 72; duración media 12.2 días; media \pm DE: 6,8 \pm 5,6).

VIII. DISCUSIÓN

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio retrospectivo y por tanto la serie más grande en evaluar los desenlaces clínicos en pacientes con perforación alta del tracto gastrointestinal haciendo una comparativa en quienes recibieron y no tratamiento antifúngico completo, al igual que ser el primero en su tipo en comparar la presentación clínica y curso por diversas causas de origen de la perforación. Estudiamos de manera comparativa un grupo de 172 pacientes valorados en el transcurso de treinta y tres años dentro del INCMNSZ.

Con los avances médicos actuales, estudios diagnósticos paraclínicos más sensibles y específicos, así como un mayor conocimiento de la fisiopatología de las perforaciones, lo cual ha llevado a una disminución de la morbimortalidad en este grupo de pacientes, su manejo sigue siendo un reto para el gremio médico incluido clínicos y quirúrgicos; y en lo que respecta a la terapia con antimicóticos, las recomendaciones, a menudo contradictorias, han dado lugar a una gran variabilidad en las prácticas relacionadas, incluido dentro de nuestro Instituto como se puede ver en nuestro análisis donde ambos grupos fueron comparables en cantidad de pacientes incluidos.

Los pacientes que presentan esta clase de perforaciones están destinados en la mayoría de los casos al desarrollo de mediastinitis y/o peritonitis que requiere intervención quirúrgica para el control del foco y terapia antimicrobiana para tratar la infección (9,13,14). En la gran parte de estos cuadros siempre una infección polimicrobiana causada por microbios que incluyen bacterias y *Candida spp.* que normalmente colonizan el tracto gastrointestinal superior (14,20).

Diferenciar entre colonización y una infección activa puede ser extremadamente difícil basándose solo en cultivos de sitios no estériles. *Candida spp* puede ser parte de la flora normal en el esófago, estómago y el duodeno, por lo tanto, su aislamiento en perforaciones en estos sitios puede no ser sorprendente y no se traduce necesariamente en peritonitis o una mediastinitis por *Candida*, que son entidades

completamente distintas.

Si bien se tiene reporte de algunas series pequeñas en el contexto de úlcera péptica en las que el aislamiento de especies de *Candida* de la ascitis de pacientes con peritonitis se asoció con una mayor tasa de mortalidad en este grupo de pacientes, estos proporcionaron poca información sobre la necesidad de una terapia antifúngica de la terapia antifúngica y no se incluyeron casos a comparación de nuestra serie con causas heterogéneas y severidad clínica / inmunodeficiencias subyacentes, adquisición de peritonitis tanto en entornos comunitarios como hospitalarios. La alta mortalidad asociada encontrada puede estar relacionada con el sesgo de selección en varios de estos estudios, ya que no se informó el denominador.

Encontramos que menos de una décima de la población total de nuestro estudio (9.8%) tenía cultivos positivos, lo que respalda aún más el posible sesgo de selección en otros estudios. Cabe destacar que dentro del grupo con aislamiento de *Candida* y muerte dentro de nuestra cohorte esta no tuvo una correlación significativa, en total dos pacientes de los que tuvieron mortalidad contaban con aislamiento positivo lo que representa un 1.1%. La mayoría de los aislamientos de *Candida* que crecieron a partir algún sitio fuera del torrente sanguíneo, fueron sensibles y susceptibles a Azoles y las Equinocandinas y los que recibieron Anfotericina B fue de acuerdo la disponibilidad de la época en la que se trató a el paciente.

Dentro de los patógenos aislados en nuestros pacientes en diversos tipos cultivos incluido ascitis, líquido pleural, mediastino y otros tejidos se incluyeron *Pseudomonas spp*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp*, *E. coli* y *Klebsiella spp*, estos son consistentes con los patógenos que se han notificado previamente en pacientes con esta entidad. Nuestros datos mostraron que los resultados de los pacientes bajo el control adecuado de la fuente y el tratamiento con antibióticos no se vieron significativamente influenciados por la terapia antifúngica adicional.

Dentro de las fortalezas de nuestra serie además de la inclusión de diversas causas

de la perforación, tenemos también una variedad de pacientes con comorbilidades subyacentes que pueden modificar el curso natural de la enfermedad, si bien el INCMNSZ es un centro de tercer nivel donde el personal médico está acostumbrado a la valoración constante de pacientes inmunosuprimidos, el aumento en la prevalencia de inmunosupresión a nivel mundial hace necesario concientizar a la comunidad médica sobre los cuadros atípicos que presentan estos pacientes en torno a una patología tan común como es esta.

Con relación a las variables confusoras existió una adecuada distribución de estas en los dos grupos de pacientes sin que existiera un sesgo atribuible a ellas lo cual proporciona otro dato de solidez a este estudio.

Para minimizar los posibles factores de confusión, nuestra evaluación del papel desempeñado por la terapia antifúngica en pacientes con perforación alta del tracto gastrointestinal se incluyó mediante un modelo de análisis multivariado. Además, el emparejamiento en poblaciones equiparables redujo el posible sesgo potencial.

Las limitaciones de este estudio incluida su naturaleza retrospectiva, comprenden la asignación de pacientes no aleatorizados y la inevitable falta de datos, que siempre son inherentes a un estudio de esta naturaleza, así como el enfoque no estandarizado del manejo de estos pacientes incluido el año en el que se trató y los bemoles que ello implica, el área hospitalaria donde recibió el manejo y el manejo para control de fuente incluido cirugía y manejo conservador.

Una exploración más profunda de los subgrupos de pacientes que pudieran beneficiar del tratamiento antifúngico no fue factible debido a la poca cantidad de pacientes con antecedente de algún criterio de inmunosupresión de base.

Sin embargo, la importancia de este estudio recae en ser el primero en su tipo, abriendo la posibilidad a estudios con mayor tamaño muestral que permitan validar los datos encontrados y fortalecer la propuesta para seleccionar de manera adecuada a los pacientes que se benefician de recibir un tratamiento antifúngico empírico tomando en cuenta todos los factores previamente analizados.

IX. CONCLUSIONES

En conclusión, el uso de terapia antifúngica empírica para pacientes con perforación alta del tracto gastrointestinal varía significativamente entre cirujanos e instituciones, lo que indica una falta de consenso y destaca la brecha en el conocimiento sobre la utilización adecuada de estos agentes.

En este estudio, el uso de antifúngicos de manera empírica no pareció producir ninguna ventaja clínica significativa en los diversos desenlaces incluida la mortalidad a 30 días, incluso en los cuadros con aislamiento de *Candida spp.*, sin importar la causa o sitio de perforación, por lo que se debe desaconsejar el uso rutinario de terapia antifúngica empírica en este contexto.

La indicación de la terapia antifúngica podría reservarse para pacientes que están críticamente enfermos y / o severamente inmunosuprimidos, aunque se necesitan más ensayos clínicos para identificar subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse del uso de terapia antifúngica.

X. REFERENCIAS

1. Nassour I, Fang SH. Gastrointestinal perforation. *JAMA Surg* 2015; 150:177.
2. Kavic SM, Basson MD. Complications of endoscopy. *Am J Surg* 2001; 181:319.
3. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:133.
4. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002;137: 1341e6
5. Wei-Sin Li, Chen-Hsiang Lee, Jien-Wei Liu. Antifungal therapy did not improve outcomes including 30-day all-cause mortality in patients suffering community-acquired perforated peptic ulcer-associated peritonitis with *Candida* species isolated from their peritoneal fluid. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017 Jun;50(3):370-376.
6. Galinos Barmparas et al. Empiric antifungals do not decrease the risk for organ space infection in patients with perforated peptic ulcer. *Trauma Surg Acute Care Open* 2021 May 19;6(1): e000662
7. Y-S Shan 1, H-P Hsu, Y-H Hsieh, E D Sy, J-C Lee, P-W Lin. Significance of intraoperative peritoneal culture of fungus in perforated peptic ulcer. *Br J Surg.* 2003 Oct;90(10):1215-9.

8. Tarasconi, A., Coccolini, F., Biffl, W.L. et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg* 15, 3 (2020).
9. Lee SC, Fung CP, Chen HY, Li CT, Jwo SC, Hung YB, See LC, Liao HC, Loke SS, Wang FL, Lee JC. Candida peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002 Sep;44(1):23-7.
10. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O; AmarCand study group. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of Candida spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jul;17(7):1061-7.
11. Infectious Diseases Society of Taiwan. Guidelines for antimicrobial therapy of intra-abdominal infections in adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41:279e81.
12. Crofts TJ, Park KG, Steele RJ, Chung SS, Li AK. A randomized trial of nonoperative treatment for perforated peptic ulcer. *N Engl J Med* 1989; 320:970e3.
13. Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. Candida peritonitis: an update on the latest research and treatments. *World J Surg* 2011; 35:2650e9.
14. Hasibeder W, Halabi M. Candida peritonitis. *Minerva Anestesiol* 2014; 80:470e81.

15. Huston JM, Kreiner L, Ho VP, Sanders JM, Duane TM. Role of Empiric Anti-Fungal Therapy in the Treatment of Perforated Peptic Ulcer Disease: Review of the Evidence and Future Directions. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019 Dec;20(8):593-600.
16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving sepsis campaign. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552.
17. Wiederhold NP. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist* 2017; 10:249–59. 10.2147/IDR.S124918
18. Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, Gurr SJ. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science* 2018; 360:739–42.
19. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA, Ceresoli M, Chiara O, Coccolini F, De Waele JJ, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg* 2017; 12:22.
20. Sandven P, Giercksky KE. Yeast colonization in surgical patients with intra-abdominal perforations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:0475–81.
21. Matthew Kneale, Jennifer S. Bartholomew, Emma Davies, and David W. Denning. Global access to antifungal therapy and its variable cost. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Dec;71(12):3599-3606.
22. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, Munoz P, Cristini F, Andoniadou A, Viale P, et al. A research agenda on

the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013; 39:2092–106.
10.1007/s00134-013-3109-