



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

T E S I S D E P O S G R A D O

**EPIDEMIOLOGÍA DE LAS CANDIDEMIAS EN PACIENTES CON CÁNCER
EN EL INCAN: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 11 AÑOS.**

PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA

PRESENTA:
DR. RODRIGO ENRIQUE VÁZQUEZ OLVERA.

ASESOR DE TESIS:
DRA. DORA PATRICIA CORNEJO JUÁREZ.

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA
CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y ESPECIALIZACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

**Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez.
Asesor de tesis
Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología**

**Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández
Médico especialista en Medicina Interna e Infectología
Profesora titular del Curso de Especialización en Infectología
Instituto Nacional de Cancerología**

**Dr Rodrigo Enrique Vázquez Olvera.
Autor de tesis
Residente de Infectología
Instituto Nacional de Cancerología**

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	3
2. JUSTIFICACIÓN.....	7
3. OBJETIVOS.....	7
a) OBJETIVO PRIMARIO.....	7
b) OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
a) Diseño de estudio.....	8
b) Criterios de inclusión.....	8
c) Criterios de exclusión	8
d) Análisis estadístico	8
e) Procedimiento	9
5. RESULTADOS.....	11
6. DISCUSIÓN.....	15
7. CONCLUSIONES.....	20
8. BIBLIOGRAFÍA.....	21
9. ANEXOS.....	26

1. ANTECEDENTES.

Las infecciones del torrente sanguíneo causada por *Candida sp.* (CBSI) son reconocidas como causa preponderante de morbilidad y mortalidad en el ambiente hospitalario. En los Estados Unidos es la tercera causa más frecuente de infección del torrente sanguíneo de origen nosocomial, con una tasa cruda de mortalidad cercana al 50% (1). Más de 90% de las infecciones invasivas por *Candida sp.* son causadas por 5 especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*. Aunque *C. albicans* es el aislamiento más frecuente, el resto de las especies en conjunto suman alrededor de 50% de los casos (2).

Existen factores de riesgo bien establecidos para el desarrollo de candidemia, tales como el ser portador de un catéter venoso central (CVC) de larga estancia, utilizar nutrición parenteral total, cirugía abdominal reciente, colonización por *Candida* y uso de antibióticos de amplio espectro, entre otros. Otros factores bien conocidos son las neoplasias de órgano sólido y las neoplasias hematológicas, dichos pacientes representan una gran proporción de los casos reportados en la literatura mundial. En un estudio realizado en 26 hospitales de corta estancia en París, de 3666 aislamientos de *Candida sp.*, se observó que 34.1% se originaron en pacientes con tumor sólido (45% de origen gastrointestinal) y 17.1% en pacientes con cáncer hematológico (41% linfoma). Aunque no se hospitalizaran en la unidad de cuidados intensivos, la tasa de supervivencia de estos pacientes fue menor comparada con aquellos pacientes sin malignidad (3).

Un estudio realizado en Taiwán entre 2009 y 2012, en 242 pacientes con cáncer y candidemia, se observó que la neoplasia más frecuente fue en pacientes con tumores de cabeza y cuello, seguido de tumores gastrointestinales y cáncer de pulmón. Las neoplasias hematológicas sólo se diagnosticaron en 10.7% de los casos. Es importante señalar que en 86% de los casos habían recibido tratamiento con algún inmunosupresor, y las enfermedades crónicas que más se asociaron con candidemia fueron diabetes y cirrosis (4).

Los trasplantes de células hematopoyéticas ya sean autólogos o alogénicos, así como las quimioterapias con altas dosis y fármacos mielosupresores son parte esencial del tratamiento no solo de enfermedades malignas hematológicas, sino también de algunos tumores sólidos como sarcomas, de células germinales y neuroblastoma (5). Más de 90% de los pacientes que reciben este tipo de quimioterapia, cursarán con algún tipo de infección. Aunque la principal forma de presentación será en forma de fiebre de origen desconocido, una proporción experimentará también enfermedades fúngicas invasivas.

La gran mayoría de las especies de *Candida* muestran susceptibilidad in vitro a los agentes antifúngicos. La incidencia de resistencia a fluconazol en Estados Unidos para *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* es del 2%, 5% y 4% respectivamente. En otras partes del mundo, los patrones de susceptibilidad pueden variar. Por ejemplo, en Taiwán, Australia y Bélgica la resistencia a fluconazol en *C. tropicalis* es mayor que la reportada en Estados Unidos, siendo del 11%, 17% y 20% respectivamente (10).

Aunque la mayoría de los aislamientos de *Candida* sp. siguen siendo susceptibles al fluconazol, se ha observado una tendencia al incremento en la resistencia adquirida o en la emergencia de especies de *Candida* naturalmente resistentes al fluconazol. Esto probablemente asociado al uso creciente de azoles ya sea como tratamientos empíricos o como profilaxis (11).

En un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en Texas entre 1998 y 2013, se identificaron 1395 episodios de candidemia en pacientes con cáncer. De los cuales se observó que 79 de ellos fueron secundarias a especies de *Candida* no *albicans*. Las proporciones de casos de candidemias por especies no *albicans* se incrementó gradualmente durante el periodo de estudio, y uno de los principales factores asociados fue el incremento en el uso extendido de equinocandinas, así como un aumento en los aislamientos de *C. kefyr* resistente a equinocandinas (6). La aparición de especies no *albicans* en los episodios de candidemia se asocia a un mayor riesgo de falla a tratamiento antifúngico por resistencias, además de incremento en la mortalidad comparada con las candidemias causadas por *C. albicans*. *C. glabrata* es la que mayor riesgo de mortalidad conlleva (7).

Aún con el uso de antifúngicos sistémicos, es posible el desarrollo de infecciones del torrente sanguíneo por *Candida* sp. Esta condición es conocida como “*breakthrough candidemia*” (BC, por sus siglas en inglés).

La tasa de aparición en pacientes con neoplasias hematológicas oscila entre 19 y 72%. Dentro de los factores de riesgo para su aparición son neutropenia y ser portador de CVC.

En un estudio realizado en Japón, entre diciembre de 2008 y diciembre de 2014, en 768 pacientes sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, se observaron 26 episodios de candidemia, de los cuales todos tenían tratamiento antifúngico sistémico, siendo micafungina el fármaco más utilizado en 17 casos. Todas las cepas recuperadas fueron *Candida* no *albicans* (8). Un dato relevante de este estudio es que 85% de los casos mantuvo sensibilidad a micafungina.

Aunque la resistencia a antifúngicos es un factor contribuyente a la aparición de BC, este estudio mostró también que la neutropenia grave con más de 5 días de duración, así como el uso de esteroides son factores de riesgo agregados para su aparición.

Aunque es mucha la información con la que se cuenta en centros de Europa y Norteamérica no ocurre de igual forma en los países de Latinoamérica, principalmente en México. La experiencia acumulada en el país se limita a reportes individuales emitidos por ciertos centros que han desarrollado interés por el tema y sus hallazgos no podrían ser más relevantes.

En un estudio realizado durante un periodo de vigilancia de 3 años, en la ciudad de Monterrey, se observó que de 398 aislamientos de *Candida sp.* 68% estaba asociado a especies no *albicans*, de los cuales 37.9% fueron causados por *C.*

parapsilosis. La edad mayor a 65 años se encontró como factor de riesgo para el aislamiento de *C. glabrata*. La mayoría de los aislamientos de *C. albicans* fueron sensibles a fluconazol. (9)

2. JUSTIFICACIÓN.

La inquietud por realizar el presente trabajo surge de la poca información que se cuenta actualmente en la literatura acerca de la epidemiología de las candidemias en pacientes con cáncer en México.

3. OBJETIVOS.

a) OBJETIVO PRIMARIO.

Determinar cuáles fueron los factores de riesgo que se asociaron con el desarrollo de candidemia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) entre 2010 y 2020.

b) OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1. Describir la mortalidad de los pacientes que desarrollaron candidemia.
2. Describir las especies de *Candida sp.* que se identificaron durante el periodo de estudio.
3. Describir el patrón de susceptibilidad a antifúngicos entre las candidemias recuperadas durante el periodo de seguimiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

a) DISEÑO DEL ESTUDIO.

El presente es una serie de casos, retrospectiva, observacional y descriptiva.

b) CRITERIOS DE SELECCIÓN.

1. Pacientes que desarrollaron candidemia, es decir; aislamiento de *Candida sp.* en al menos un hemocultivo, ya sea de origen periférico o central.
2. Todo paciente con seguimiento posterior al evento de candidemia (desde el día del aislamiento (día 0) hasta el día 30.

c) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Paciente con expediente clínico incompleto.
2. Paciente con desenlace no conocido para el episodio de candidemia.
3. No se encuentra registro en INCANet del aislamiento microbiológico.

d) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas fueron evaluadas mediante prueba de Chi cuadrada y prueba de exacto de Fisher. Se calcularon para las variables paramétricas y no paramétricas continuas media, mediana, desviación estándar (SD) así como rangos Inter cuartiles. (IQR).

Para comparar las variables continuas, utilizamos t de student o ANOVA para las variables paramétricas. Se utilizó Prueba Mann-Whitney para comparar las variables no paramétricas.

Para identificar factores de riesgo independiente para mortalidad a 30 días se realizó un análisis de regresión logística multivariado. Del análisis univariado, aquellos factores de riesgo con valores de $p < 0.1$ se utilizaron para el modelo multivariado. Calculamos el Odds Ratio (OR) así como los intervalos de confianza para todas aquellas asociaciones emergentes, consideramos estadísticamente significativas aquellas que tuvieron un valor de $p < 0.05$. Los datos fueron analizados mediante el software estadístico STATA (ver.14)

e) PROCEDIMIENTO.

Desde el 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2020 se analizaron los aislamientos de *Candida sp* en el INCan. Se incluyeron para análisis sólo aquellos provenientes de hemocultivos.

Definimos Infección del torrente sanguíneo asociada a *Candida* (CBSI) a la presencia *Candida sp.* en al menos un hemocultivo, ya sea proveniente de catéter venoso central (CVC) o de muestra periférica, en presencia de fiebre u otro signo clínico de infección.

Se revisaron de forma retrospectiva los registros médicos y de laboratorio de cada paciente. Se registraron variables demográficas, microbiológicas y relacionadas con la enfermedad neoplásica y su evolución. Se codificaron las siguientes variables: edad, género comorbilidades, tipo de cáncer y estadio clínico, antecedentes de cirugías previas, hospitalización en los tres meses previos, régimen de quimioterapia aplicado, antimicrobianos aplicados en el mes previo,

uso de esteroides, nutrición parenteral, presencia de neutropenia severa (≤ 500 cell/mm³), días de neutropenia, ventilación mecánica, si portaban CVC, especie de candida aislada, retiro de catéter, presencia de infección profunda, días de estancia en hospitalización, puntuación de “*quick Sequential Organ Failure Assessment Score*” (qSOFA- por sus siglas en inglés), puntuación en la escala de Karnofsky, tratamiento antifúngico instaurado después del aislamiento, si se modificó el mismo y el motivo y días totales de tratamiento antifúngico.

La toma de hemocultivos se llevó a cabo en los medios de cultivo líquido por equipo BD Phoenix™ (EUA). Al detectarse crecimiento se realizó tinción de Gram, e identificación por cromoagar y por espectrometría de masas (MALDI-TOF-MS, Microflex, Bruker, USA), posteriormente se confirmaba mediante métodos automatizados (Automated Phoenix™, USA. En cuanto a la sensibilidad a fármacos, esta comenzó a realizarse en el INCAN desde 2015 mediante Fungitest (Bio-Rad™, France) y desde 2020 mediante Vitek®2 (bioMérieux, France).

Se clasificaron a las CBSI de la siguiente manera: a) Secundarias cuando se documenta foco primario u origen de la candidemia. b) Relacionadas a catéter cuando se obtuvo la misma especie de candida tanto de origen central como periférico, con un tiempo de crecimiento diferencial de más de dos horas. Siempre en el contexto de síndrome infeccioso compatible. Fue necesario que no hubiera otro origen posible además del catéter. 3) Desconocido o primario cuando no se cumplió alguno de los criterios antes mencionados.

Definimos Sepsis severa como la presencia de sepsis con signos clínicos y de laboratorio congruentes con disfunción orgánica, hipoperfusión, acidosis láctica, oliguria o alteraciones del estado de despierto. Choque séptico a la presencia de hipotensión refractaria a la hidratación intravenosa y con uso de vasopresores (18).

El desenlace principal fue mortalidad, la cual fue evaluada a las 72 h y a los 30 días del aislamiento de candida.

5. RESULTADOS.

Dentro del periodo de estudio, se tomaron 37766 hemocultivos, reportando 5950 positivos. De estos, se aislaron levaduras en 166 (2.8%). Excluimos 11 por ser levaduras diferentes a *Candida sp.* En cinco de los pacientes no contamos con expediente clínico completo y tres fallecieron el mismo día del aislamiento, motivo por el cual fueron excluidos. (Figura 1)

De 147 pacientes con aislamiento positivo, se obtuvo información demográfica y clínica: 43.5% de los pacientes fueron hombres, con una edad media de 46.7 años (SD \pm 17.8) (Tabla 1)

El 53.1% de los pacientes (n=78) tenían neoplasia hematológica, mientras que 46.9% tenían tumor sólido (n=69). La mayoría de los pacientes tuvieron diagnóstico reciente de cáncer al momento de la candidemia (80 pacientes, 54.5%), seguidos por aquellos con progresión de la enfermedad (34 pacientes, 23.1%). El 9.5% (14 pacientes) se encontraban en recaída, 3.4% (5 pacientes)

enfermedad estable y solo 9.5% (14 pacientes) contaban con remisión completa. Cinco pacientes fueron sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, de los cuales cuatro fueron autólogos y uno alogénico.

Entre las comorbilidades que se registraron, la lesión hepática aguda y la lesión renal aguda fueron las más frecuentes (20.4% y 22.5% respectivamente). Dos pacientes con neoplasias hematológicas, tuvieron diagnóstico de infección por VIH, mientras que sólo un paciente con tumor sólido presentó dicho antecedente. Se documentó el uso de esteroides en 60 pacientes (40.8%); 56.4% tenían neoplasia hematológica (n=44).

En 41 pacientes se presentó bacteriemia en los 14 días previos a la candidemia, con mayor frecuencia recuperamos enterobacterias.

En más de la mitad de los pacientes se utilizaron antimicrobianos de amplio espectro (67.3%), en 46.3 % se les prescribió algún carbapenémico, cefalosporinas en 24.5% y aminoglucósidos en 15% ($p \leq 0.001$).

El aislamiento más frecuente fue *C. albicans* en 36.7% del total, seguido por *C. glabrata* (27.2%). *C. tropicalis* ocupó el tercer lugar (19.7%), pero fue la especie más frecuente en los casos de candidemia sin foco documentado (22 pacientes, 75.9%). (Figura 2)

Los casos de candidemia de origen desconocido fueron los más frecuentes (n=60, 40.8%), seguidos por las causas secundarias (n=47, 31.9%) y aquellas asociadas a catéter en el 27% (n=40). (Figura 3).

Ciento veintidós pacientes tenían instalado un CVC al momento de la candidemia. En 40 de ellos se atribuyó al catéter el origen de esta. *C. glabrata* fue la especie que más se aisló en este contexto (32.4%, $p=0.295$)

Se administró quimioterapia en el mes previo al aislamiento en 56.5% de los pacientes (n=83). *Candida albicans* fue la especie más aislada en este grupo (n=29).

En 63 pacientes encontramos neutropenia grave, de los cuales fue prolongada en 26 (17.7%) de ellos. *C. tropicalis* y *C. albicans* fueron los aislamientos más frecuentemente encontrados (23 y 20 pacientes, respectivamente) ($p<0.001$)

Las pruebas de susceptibilidad a antifúngicos comenzaron a realizarse desde 2015. Contamos con información de 61 aislamientos. Cincuenta y siete de estas se realizaron mediante Fungitest y cuatro mediante Vitek®2. Se encontró sensibilidad a 5-fluorocitosina en 59 de 61 aislamientos (96.7%), para AmB-D en 57 de 58 (98.3%) y para Fluconazol 43 de 57 (75.4%). Nueve de 57 aislamientos mostraron sensibilidad intermedia a fluconazol (15.8%) y 5/57 (8.8%) fueron resistentes. Solo en cuatro aislamientos se les realizó pruebas de susceptibilidad a caspofungina y micafungina, todos fueron sensibles. Acorde a la especie de *Candida*, todas las *C. albicans* fueron pansusceptibles. Hubieron 4 de 16 aislamientos de *C. glabrata* (25.5%) resistentes a fluconazol, 3 de 11 de *C.*

tropicalis (27.2%), 5 de 9 de *C. parapsilosis* (55.6%), y 2 de 4 de otras especies de *Candida* (50%) fueron resistentes.

Ciento veintisiete pacientes recibieron terapia antifúngica (86.4%). El fármaco más utilizado fue caspofungina (76 pacientes), seguido de anfotericina B (30 pacientes) y fluconazol (20 pacientes).

La causa más frecuente de modificación del tratamiento antifúngico fue el desescalamiento posterior a la identificación de la especie de *Candida* (56 pacientes). El fármaco al que más frecuentemente se modificó fue fluconazol. El tiempo medio de tratamiento fue de 14 días.

Venticuatro pacientes (16.3%) fallecieron en las primeras 72 horas; y 165 (51%) en los 30 días posteriores al aislamiento. En el análisis de mortalidad global, *C. albicans* fue el principal aislamiento (n=30, 40%), seguido de *C. glabrata* (n=22, 29.3%). En el análisis de Kaplan Meier se observó que la mayor supervivencia fue para aquellos que tuvieron aislamiento de *C. parapsilosis* (64.3%) y la menor para otras especies de *Candida* (40%), aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.48$). (Figura 4).

En el análisis univariado, aquellos pacientes con cáncer en progresión o recaída, desarrollo de neutropenia prolongada, puntuación de Karnofsky < 70, candidemia de origen desconocido o CBSI, que cursaron con sepsis grave o choque séptico, sin retiro de línea central a las 72 h del aislamiento, o que no recibieron tratamiento adecuado para la candidemia por al menos 48 horas,

presentaron mayor mortalidad a 30 días (tabla 4). En el análisis multivariado se observó que los principales factores de riesgo para mortalidad a 30 días fueron: neutropenia grave, Karnofsky <70 puntos, sepsis severa o choque séptico, y haber recibido tratamiento antifúngico adecuado por más de 48 horas.

6. DISCUSIÓN

Las CBSI son un problema parcialmente explorado en los pacientes con cáncer. El presente estudio agrega información, en población de América Latina, y específicamente en pacientes con cáncer.

Aunque comparado con las bacteriemias, la proporción de pacientes con candidemia es menor, el impacto económico de dicho diagnóstico es importante ya que prolonga los días de estancia hospitalaria, la ocupación de camas en unidades de cuidado intensivo, además de retardar la oportunidad de tratamiento antineoplásico oportuno (13).

No observamos alguna predilección por alguna variable demográfica dentro de la población de estudio, sin embargo, si encontramos que existen algunos factores de riesgo, ya reportados previamente en la literatura, que se asocian con incremento en la probabilidad de desarrollar CBSI. Aquellos pacientes con diagnóstico reciente de cáncer, en quienes se inició tratamiento antineoplásico por primera vez así como la presencia de neutropenia grave y prolongada tuvieron

mayor riesgo. Otros factores de riesgo encontrados, fueron el ser portador de un CVC, recibir nutrición parenteral, antecedente de cirugía reciente, además de uso de antimicrobianos de amplio espectro. No encontramos relación entre CBSI y el uso de corticosteroides, aunque es un factor de riesgo que se ha reportado previamente en la literatura (12).

Un fenómeno observado en los últimos 20 años, no solo en la región de América latina, sino a nivel mundial ha sido el cambio en la distribución de las especies de *Candida* recuperadas en hemocultivos (14). Gradualmente las especies no albicans son aisladas con mayor frecuencia. El aumento en el uso de antifúngicos como profilaxis en la población de pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico mielosupresor, e inclusive el mal uso de los mismos se ha asociado a este cambio (19). Sin embargo, en este estudio no logramos establecer alguna relación entre el antecedente de prescripción de antifúngicos y el desarrollo posterior de CBSI, tampoco se correlacionó con la especie recuperada.

En nuestra región, más de 80% de las CBSI son causadas por tres especies: *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. En nuestro estudio se observó que aunque *C. albicans* continúa siendo la especie más frecuente, apenas ocupa 36.7% de los aislamientos; la segunda especie más frecuentemente aislada fue *C. glabrata* en 27.2% y en tercer lugar *C. tropicalis* en 19.7 %. *C. glabrata* es una especie que en estudios previos ha sido identificada en pacientes con comorbilidad, además de población añosa, nosotros no encontramos que

alguna variable demográfica o antecedente de enfermedad se asociara con su recuperación, sin embargo, observamos que fue más frecuente su aislamiento en aquellos pacientes con neutropenia grave. Observamos también que los puntajes de qSOFA además de los episodios de sepsis grave y choque séptico fueron más frecuentes en estos pacientes. *C. tropicalis* fue más frecuentemente aislada en pacientes con neoplasias hematológicas.

En nuestra serie, los pacientes con tumores sólidos correspondieron a 46.9%, siendo el cáncer gastrointestinal la neoplasia más frecuente. En otra serie, los tumores de cabeza y cuello fueron las causas más frecuentes. Solo dos pacientes de nuestra serie tuvieron esta patología. Nuestra distribución es similar a otras series reportadas de pacientes con CBSI y cáncer, donde la malignidad más frecuentemente encontrada es la de origen hematológico. El diagnóstico de malignidad hematológica más frecuente fue la leucemia aguda (n=44, 56.4%)

Las CBSI de origen desconocido ocurrieron principalmente en pacientes con neutropenia. Varios factores parecen contribuir a este fenómeno, entre los cuales se encuentra la lesión del epitelio e inflamación de la pared intestinal secundaria al uso de quimioterapia citotóxica, la modificación de la microbiota intestinal por uso de antimicrobianos favorecen la translocación de *Candida sp.* desde el intestino a la sangre (16, 17). La respuesta clínica es desfavorable, aun a pesar de la institución oportuna del tratamiento antifúngico (15).

El primer antifúngico utilizado en nuestro estudio fue caspofungina en 60% de los casos, seguido por anfotericina B deoxicolato en 24%, y fluconazol en 16%. Fluconazol fue el fármaco que más se utilizó en el desescalamiento (94.4%). La sensibilidad a fluconazol fue absoluta entre los aislamientos de *C. albicans*, solo hubo resistencia en el 8.8% de los aislamientos identificados en otras especies de *Candida*.

La mortalidad a 72 horas fue de 16.3%, mientras que la mortalidad a 30 días fue de 51%. Comparado con otros estudios internacionales, la mortalidad de nuestra serie fue similar. Aunque en otros reportes la mortalidad no suele asociarse con el tipo de *Candida sp* aislada, si encontramos que la mortalidad a 30 días fue más baja en aquellos pacientes con aislamiento de *C. parapsilosis* (35.7%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Veintidós pacientes (15%) tuvieron candidemia persistente, entre los cuales solo a siete se les realizó ecocardiograma transtorácico. Ninguno tuvo datos compatibles con endocarditis, y no hubo correlación entre la especie de *Candida* y la candidemia persistente.

Los factores de riesgo encontrados para mortalidad a 30 días en nuestra población, fueron puntuaciones de Karnofsky menores a 70 puntos, retardo en el inicio de tratamiento antifúngico de más de 48 horas, además de la presencia de sepsis grave y/o choque séptico. El retraso en el tratamiento antifúngico adecuado, es uno de los principales factores asociados a mortalidad por

candidemia reportado a nivel mundial (20, 21). Uno de los factores que contribuyen al inicio tardío de la terapia antifúngica adecuada es el tiempo inherente de identificación de más 72 horas mediante métodos de cultivo habituales (hemocultivos). Aunque existen ciertas puntuaciones que estratifican el riesgo de presentar un episodio de candidemia ("*Candida score*"), estos no han sido validados en pacientes con enfermedades neoplásicas. Además, comparado con la sensibilidad del 81 % y la especificidad del 74% en su validación inicial, se han implementado otras escalas de pero los resultados en sensibilidad son aún más bajos (37%) (23). Actualmente existe un modelo de riesgo que se encuentra pendiente de validarse en esta población de pacientes, los datos preliminares parecen prometedores (22).

El choque séptico es el factor de predicción de mortalidad más frecuentemente encontrado en la literatura médica además del retraso en el tratamiento antifúngico.

Las limitaciones de nuestro estudio están relacionadas con las propias de un estudio observacional y retrospectivo, además que el origen de los pacientes fue de un solo centro. La sensibilidad para antifúngicos solo se realizó a partir de 2015, por lo que solo tenemos información acerca del patrón de resistencia en 41.5% de los aislamientos. Aunque la exposición a equinocandinas ha sido limitada por el desescalamiento oportuno y la vigilancia en el uso de

antimicrobianos que se realiza en nuestra sede, solo tuvimos sensibilidad a estos fármacos en cuatro aislamientos.

Una de las principales ventajas de nuestro estudio es que los pacientes analizados son una población cautiva en nuestro centro, por lo que fue posible realizar un seguimiento completo y que por las características de nuestra población, nuestros hallazgos pueden extrapolarse a otros centros con características similares.

7. CONCLUSIONES

Concluimos que derivado de los resultados obtenidos a través de este estudio, la proporción de CBSI fue similar entre los pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos. La mortalidad más alta se encontró en aquellos pacientes con neutropenia grave, pobre estado funcional y sepsis grave o choque séptico. Desafortunadamente, son factores que no es posible modificar, dado que su presencia es consecuencia directa a la pérdida de los mecanismos de adaptación de estos pacientes, ante las intervenciones médicas realizadas en orden de modificar la historia natural del cáncer padecido por ellos. Es posible que la administración temprana de antifúngicos a aquellos pacientes que muestren el perfil de riesgo mostrado en esta serie contribuya a disminuir la mortalidad de estos pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Corzo-Leon DE, Alvarado-Matute T, Colombo AL, Cornejo-Juarez P, Cortes J, Echevarria JI, Guzman-Blanco M, Macias AE, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Ponce-de-Leon A, Queiroz-Telles F, Santolaya ME, Thompson-Moya L, Tiraboschi IN, Zurita J, Sifuentes-Osornio J. Surveillance of *Candida* spp bloodstream infections: epidemiological trends and risk factors of death in two Mexican tertiary care hospitals. *PLoS One*. 2014 May 15;9(5):e97325. doi: 10.1371/journal.pone.0097325. PMID: 24830654; PMCID: PMC4022628.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26679628; PMCID: PMC4725385.
3. Lortholary, O., Renaudat, C., Sitbon, K., Desnos-Ollivier, M., Bretagne, S., Dromer, F., & French Mycoses Study Group (2017). The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive care medicine*, 43(5), 652–662. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4743>

4. Tang, H. J., Liu, W. L., Lin, H. L., & Lai, C. C. (2014). Epidemiology and prognostic factors of candidemia in cancer patients. *PloS one*, 9(6), e99103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099103>
5. Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, Penack O, Ruhnke M, Weissinger F, Cornely OA, Maschmeyer G. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2020 Oct 20:1–16. doi: 10.1007/s00277-020-04297-8.
6. Jung, D. S., Farmakiotis, D., Jiang, Y., Tarrand, J. J., & Kontoyiannis, D. P. (2015). Uncommon Candida Species Fungemia among Cancer Patients, Houston, Texas, USA. *Emerging infectious diseases*, 21(11), 1942–1950. <https://doi.org/10.3201/eid2111.150404>
7. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, Boktour M, Abbas J, Girgawy E, Hachem RY, Kontoyiannis DP, Raad II. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med*. 2002 Apr 1;112(5):380-5.
8. Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Nakamura S, Yamagoe S, Ohno H, Miyazaki Y, Abe M, Yuasa M, Kaji D, Kageyama K, Nishida A, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto G, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Taniguchi

- S, Yoneyama A. Clinical and Microbiological Characteristics of Breakthrough Candidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Japanese Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Mar 24;61(4):e01791-16.
9. González GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2008 Sep;46(9):2902-5. doi: 10.1128/JCM.00937-08. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18632907; PMCID: PMC2546732.
 10. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1;73(suppl_1):i4-i13. doi: 10.1093/jac/dkx444. PMID: 29304207.
 11. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, Kristensen L, Leitz C, Lemming LE, Nielsen L, Olesen B, Rosenvinge FS, Røder BL, Schønheyder HC. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Aug;19(8):E343-53. doi: 10.1111/1469-0691.12212. Epub 2013 Apr 22. Erratum in: *Clin Microbiol Infect.* 2013 Aug;19(8):E376. PMID: 23607326.
 12. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from

- the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695-703. doi: 10.1086/599039.
13. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. *Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 841-850.
14. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, Boktour M, Abbas J, Girgawy E. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112: 380-5. doi: 10.1016/s0002-9343(01)01130-5
15. Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al; FUNGINOS; Allfun French Study Groups. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care* 2020; 24: 109. doi: 10.1186/s13054-020-2766-1.
16. Wardill HR, Bowen JM. Chemotherapy-induced mucosal barrier dysfunction: and updated review on the role of intestinal tight junctions. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7: 155-61.
17. Peterson DE, Cariello A. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin Oncol* 2004; 31 (Suppl 8): 35-44.
18. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45: 129-138. doi: 10.5152/TJAR.2017.93753.

19. Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, Nadali G, Potenza L, Russo D, Tumbarello M, Nosari A, Aversa F; SEIFEM (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne) Group.; Other Authors:. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev.* 2017 Mar;31(2):17-29. doi: 10.1016/j.blre.2016.09.002.
20. González-Lara MF, Torres-González P, Cornejo-Juárez P, Velázquez-Acosta C, Martínez-Gamboa A, Rangel-Cordero A, et al. Impact of inappropriate antifungal therapy according to current susceptibility breakpoints on *Candida* bloodstream infection mortality, a retrospective analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 753. doi: 10.1186/s12879-017-2846-2.
21. Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N. The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. *Am J Ther* 2009; 16: 508-11. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181a1afb7.
22. Yoo J, Kim SH, Hur S, Ha J, Huh K, Cha WC. Candidemia Risk Prediction (CanDETEC) Model for Patients With Malignancy: Model Development and Validation in a Single-Center Retrospective Study. *JMIR Med Inform.* 2021 Jul 26;9(7):e24651. doi: 10.2196/24651. PMID: 34309570; PMCID: PMC8367162.
23. Laine ME, Flannery AH, Moody B, Thompson Bastin ML. Need for expanded *Candida* Score for empiric antifungal use in medically critically ill patients? *Crit Care* 2019 Jul 04;23(1):24.

9. ANEXOS.

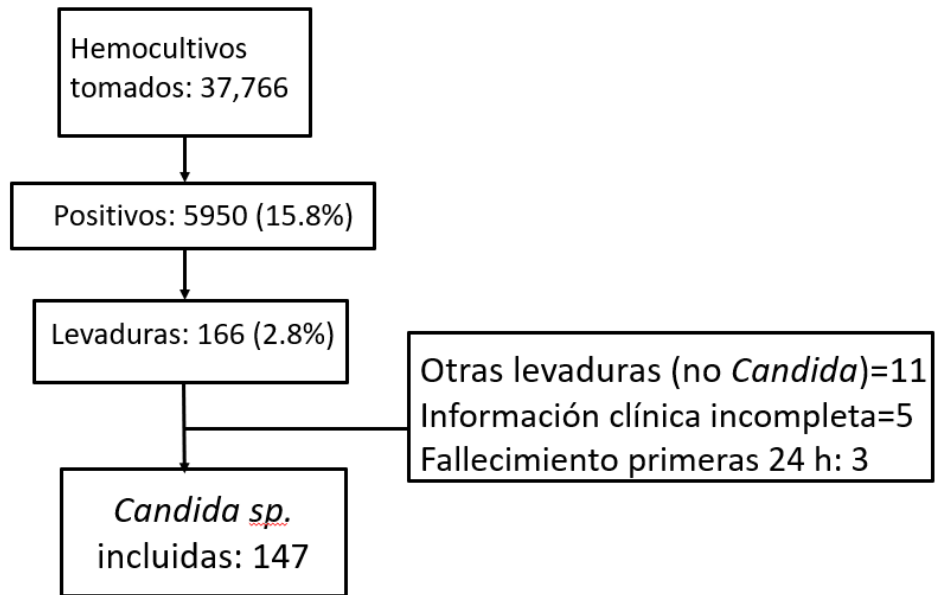


Fig. 1 Diagrama de flujo del estudio.

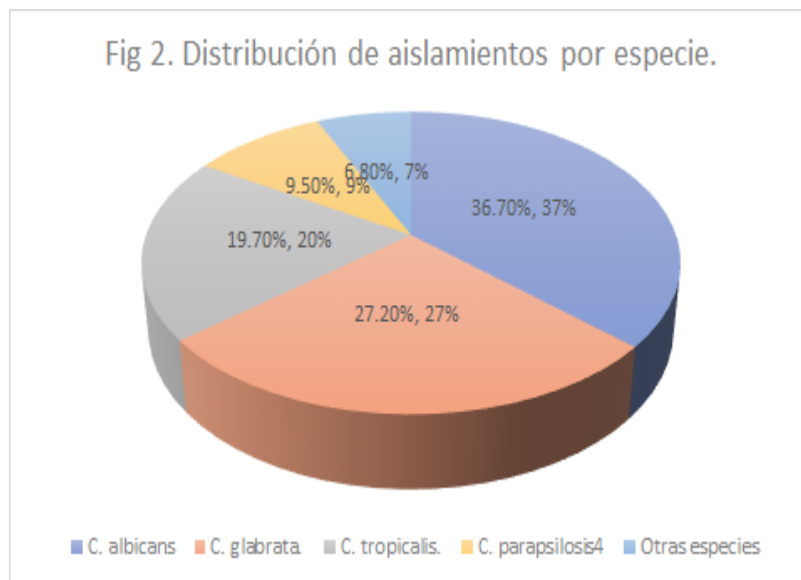


FIG. 3 DISTRIBUCIÓN ACORDE AL ORIGEN

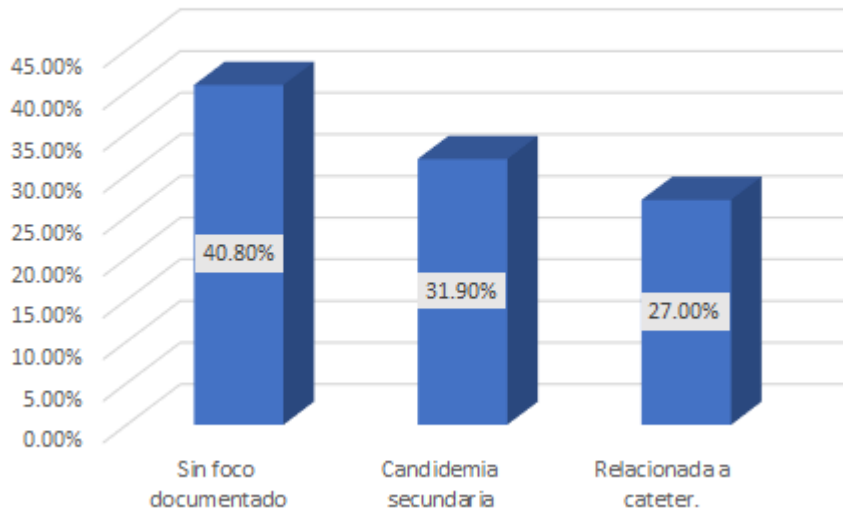


FIG 4 Estimados de mortalidad de Kaplan Meier para las diferentes especies de *Candida*: prueba de log-rank.

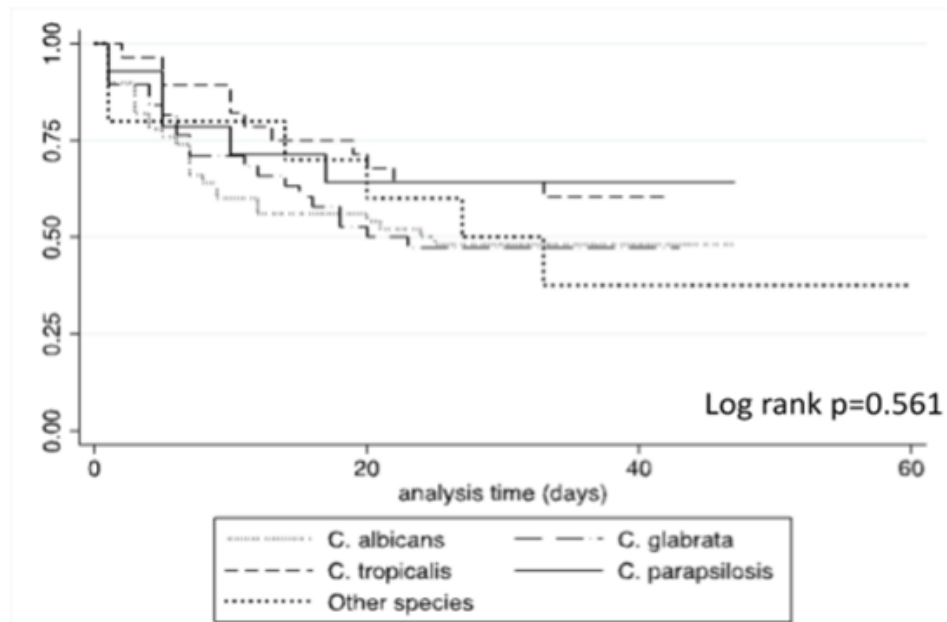


Tabla 1. Características demográficas y factores de riesgo para candidemia, dividido en pacientes con malignidad hematológica y tumor sólido.

Características	Total n=147 (%)	Malignidad hematológica. N=78 (53.1)	Tumor sólido N=69 (46.9)	P
Género masculino	64 (43.5)	39(50)	25 (36.2)	0.09
Edad media (años ± d.e.) ^a	46.7 ± 17.8	39.8 ± 17.4	54.5 ± 14.8	<0.001
Estadio clínico del cáncer				<0.001
Diagnóstico reciente	80 (54.5)	51 (65.4)	29 (42.1)	
Progresión	34 (23.1)	8 (10.2)	26 (37.7)	
Recaída	14 (9.5)	11 (14.1)	3 (4.3)	
Remisión parcial/E. estable	5 (3.4)	2 (2.6)	3 (4.3)	
Remisión completa	14 (9.5)	6 (7.7)	8 (11.6)	
TCPH ^b	5(3.4)	5 (6.4)	-	n/a
Comorbilidades				
VIH	3 (2)	2 (2.6)	1 (1.4)	1.0
Hipertensión sistémica	16 (10.1)	1 (1.3)	15 (21.7)	<0.001
Diabetes mellitus	18 (12.2)	6 (7.7)	12 (17.4)	0.08
Enfermedad renal	33 (22.5)	11 (14.1)	21 (30.4)	0.01
Enfermedad hepática.	30 (20.4)	20 (25.6)	10 (14.5)	0.105
Esteroides	60 (40.8)	44 (56.4)	16 (23.2)	<0.001
Candiduria ⁱ	26 (17.7)	13 (16.7)	13 (18.8)	0.730
Bacteriemia durante los 14 días previos	41 (27.9)	25 (32)	16 (23.2)	0.231
Antibióticos de amplio espectro	99 (67.3)	58 (74.3)	41 (59.4)	0.05
Cefalosporinas	36 (24.5)	18 (23.1)	18 (26.1)	0.671
Aminoglucósidos	22 (15)	20 (25.6)	2 (2.9)	<0.001
Carbapenémicos	68 (46.3)	39 (50)	29 (42)	0.333
Piperacilina/tazobactam	16 (10.9)	13 (16.7)	3 (4.3)	0.01
Vancomicina	23 (15.6)	12 (15.4)	11 (15.9)	0.926
Fluoroquinolonas	9 (6.1)	5 (6.4)	4 (5.8)	1.0

^a Media ± desviación estándar. ^bTCPH= Trasplante de células hematopoyéticas, (cuatro trasplante autólogo y uno alogénico). ^d Durante los tres meses previos. ^e Durante el mes previo. ^hMedia (Rango Intercuartil). ⁱ Durante la semana antes o después de CBSI.

Tabla 2. Características clínicas relacionadas con enfermedad oncológica, con candidemia, se incluyen factores de riesgo, tratamiento antifúngico clasificados por especie de Candida identificada.

Características	Total (n = 147)	C. albicans (n=54, 36.7%)	C. glabrata (n=40, 27.2%)	C. tropicalis (n=29, 19.7%)	C. parapsilosis (n=14, 95%)	Other Candida species (n=10, 6.8%) ^a	P
Sin foco documentado	60 (40.8)	20 (37.1)	10 (25)	22 (75.9)	3 (21.4)	5 (50)	<0.001
Candidemia secundaria	47 (31.9)	18 (33.3)	21 (52.5)	2 (6.9)	5 (35.7)	1 (10)	<0.001
Relacionada a cateter.	40 (27)	16 (29.6)	9 (22.5)	5 (17.2)	6 (42.9)	4 (40)	0.335
Candidemia secundaria*							
Foco abdominal	38 (60)	15 (27.7)	18 (45)	2 (6.9)	6 (42.9)	1 (10)	0.002
Cabeza y cuello	4 (5.7)	1 (1.9)	3 (7.5)	0	0	0	n/a
Foco urinario	2 (2.9)	1 (1.9)	1 (2.5)	0	0	0	n/a
Empiema	2 (2.9)	1 (1.9)	1 (2.5)	0	0	0	n/a
Fascitis necrotizante	1 (1.4)	1 (1.9)	0	0	0	0	n/a
Neoplasias hematológicas	78 (53.1)	27 (50)	16 (40)	23 (79.3)	6 (42.9)	6 (60)	0.01
Leucemia	44 (29.9)	15 (27.8)	5 (12.5)	16 (55.2)	5 (35.7)	3 (30)	0.004
Linfoma	27 (18.4)	8 (14.8)	8 (20)	7 (24.1)	1 (7.1)	3 (30)	0.493
Otro ^b	7 (4.8)	4 (7.4)	3 (7.5)	0	0	0	n/a
Tumor sólido	69 (46.9)	27 (50)	24 (60)	6 (20.7)	8 (57.1)	4 (40)	0.01
Gastrointestinal	28 (19)	7 (3)	11 (27.5)	3 (10.3)	4 (28.6)	3 (30)	0.185
Ginecológico	24 (16.3)	12 (22.2)	8 (20)	2 (6.9)	2 (14.3)	0	n/a
Urológico	8 (5.4)	5 (9.3)	1 (2.5)	0	1 (7.1)	1 (10)	n/a
Otro ^c	8 (5.4)	3 (14.8)	3 (7.5)	1 (3.4)	1 (7.1)	0	n/a
Quimioterapia	83 (56.5)	29 (53.7)	19 (47.5)	24 (82.8)	5 (35.7)	6 (60)	0.01
Neutropenia grave (<50 /mm ³)	63 (42.9)	20 (37)	12 (30)	23 (79.3)	2 (14.3)	6 (60)	<0.001
Neutropenia prolongada (>7 días)	26 (17.7)	8 (14.8)	7 (17.5)	7 (24.1)	0	4 (40)	n/a

Tratamiento antifúngico previo	31 (21.1)	11 (20.4)	5 (12.5)	6 (20.7)	5 (25.7)	4 (40)	0.049
Cirugía previa	57 (38.8)	24 (44.4)	20 (50)	5 (17.2)	7 (50)	1 (10)	0.006
Nutrición parenteral	34 (23.1)	19 (35.2)	5 (12.5)	4 (13.8)	5 (35.7)	1 (10)	0.028
Catéter venoso central	122 (83)	44 (81.5)	34 (85)	23 (79.3)	12 (85.7)	9 (90)	0.08
Duración hospitalización (días)	25.3 ± 16.5	23.6 ± 15.9	20.5 ± 16.4	31.2 ± 15.4	30.7 ± 17.3	29.9 ± 16.8	0.991
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)	63 (42.9)	21 (38.9)	20 (50)	12 (41.4)	8 (57.1)	2 (20)	0.320
Tiempo de estancia UCI (días) ^d	9.7 ± 7.8	9.9 ± 4.5	7.8 ± 6.5	10.1 ± 8.9	11.2 ± 9.7	17 ± 12	0.624
Ventilación mecánica.	51 (34.7)	19 (35.2)	15 (37.5)	8 (27.6)	7 (50)	2 (20)	0.480
qSOFA ≥2	37 (25.2)	9 (16.7)	18 (45)	4 (13.8)	3 (21.4)	3 (30)	0.01
Sepsis severa	58 (39.5)	21 (38.9)	16 (40)	13 (44.8)	5 (35.7)	3 (30)	0.065
Infección profunda	29 (19.7)	12 (22.2)	7 (17.5)	7 (24.1)	1 (7.1)	2 (20)	0.342
Tratamiento antifúngico ≥2 días	101 (68.7)	30 (55.6)	30 (75)	23 (79.3)	12 (85.7)	6 (60)	0.06
Duración terapia antifúngica (días) ^h	14 (6, 18)	11 (3, 16)	12 (7, 18)	17 (10, 20)	14 (4, 15)	19 (12, 24)	0.01
1 ^{er} tratamiento antifungico	127 (86.4)	46(85.2)	33 (82.5)	27 (93.1)	14 (100)	7 (70)	0.185
Caspofungina	76 (51.7)	22 (40.7)	25 (62.5)	15 (51.7)	9 (64.3)	5 (50)	0.247
Anfotericina B desoxicolato	30 (20.4)	13 (24.1)	6 (15)	10 (34.5)	1 (7.1)	0	n/a
Fluconazol	20 (13.6)	11 (20.4)	2 (5)	1 (3.5)	4 (28.6)	2 (20)	0.026
Posaconazol	1 (0.7)	0	0	1 (3.5)	0	0	n/a
2 ^{do} tratamiento antifungico	56 (38.1)	25 (46.3)	11 (27.5)	13 (44.8)	3 (21.4)	4 (40)	0.232
Fluconazol	34 (23.1)	18 (33.3)	6 (15)	7 (24.1)	1 (7.1)	2 (20)	0.126
Anfotericina B desoxicolato	11 (7.5)	4 (7.4)	2 (5)	3 (10.3)	1 (7.1)	1 (10)	0.06
Caspofungina	8 (5.4)	3 (14.8)	1 (2.5)	2 (6.9)	1 (7.1)	1 (10)	0.146
Anfotericina B liposomal	1 (0.7)	0	0	1 (3.5)	0	0	n/a

Posaconazol	1 (0.7)	0	1 (2.5)	0	0	0	n/a
Voriconazol	1 (0.7)	0	1 (2.5)	0	0	0	n/a
Motivo de cambio a segundo tratamiento ⁱ							
Desescalamiento	36 (64.3)	18 (33.3)	8 (20)	8 (27.6)	1 (7.1)	1 (10)	0.135
Escalada	8 (14.3)	3 (14.8)	2 (5)	1 (3.5)	1 (7.1)	1 (10)	n/a
Otra infección fúngica	5 (8.9)	0	1 (2.5)	3 (10.3)	0	1 (10)	n/a
Falla	4 (7.1)	2 (3.7)	0	0	1 (7.1)	1 (10)	n/a
Toxicidad hepática	2 (3.6)	1 (1.9)	0	1 (3.5)	0	0	n/a
Otra razón	1 (1.8)	1 (1.9)	0	0	0	0	n/a
Mortalidad a las 72 h	24 (16.3)	13 (24.1)	6 (15)	2 (6.9)	1 (7.1)	2 (20)	0.226
Mortalidad a los 30-días	75 (51)	30 (55.6)	22 (55)	12 (41.4)	5 (35.7)	6 (60)	0.487

*Los porcentajes fueron obtenidos de los casos secundarios. ^aOtras especies: una *C. dubliniensis*, una *C. haemulonii*, una *C. lusitaniae*, una *C. utilis*. ^bOtras malignidades hematológicas: Cinco pacientes con mieloma múltiple y dos con síndrome mielodisplásico. ^cOtros tumores sólidos: dos con cáncer de tiroides, dos con tumores germinales, uno con sarcoma, uno con cáncer de lengua, uno con cáncer de pulmón y uno con neoplasia de sistema nervioso central. ^dMedia ± Desviación estándar. ^eDurante los tres meses previos. ^fDurante los 15 días previos. ^gDurante los 15 días previos. ^hMediana (Rango intercuartil). ⁱEl porcentaje fue obtenido del número de los pacientes que recibieron un segundo tratamiento antifúngico.

Tabla 3. Análisis Univariado y multivariado de mortalidad a 30 días en 147 pacientes con Infección de torrente sanguíneo por *Candida sp.*

Característica	Univariado			Multivariado	
	Vivo (n=72, 49%)	Muerto (n = 75, 51%)	P	OR (95% CI)	P
Edad <60 años	58 (80.6)	53 (70.7)	0.163	-	-
Edad ≥ 60 años	14 (19.4)	22 (29.3)			
Tumor sólido	37 (51.4)	32 (42.7)	0.289	-	-
Malignidad hematológica	35 (48.6)	43 (57.3)			
Diagnóstico reciente, remisión completa o parcial	54 (72)	45 (60)	0.052	1 2.68 (0.93 – 7.68)	0.066
Progresión o recaída	18 (25)	30 (40)			
Neutropenia	51 (70.8)	33 (44)	0.001	1 3.16 (1.18 – 8.42)	0.021
Neutropenia grave	21 (29.2)	42 (56)			
Puntuación de Karnofsky ≥70	43 (59.7)	24 (32)	0.0007	1 3.75 (1.47 – 9.52)	0.005
Puntuación de Karnofsky <70	29 (40.3)	51 (68)			
Sepsis	56 (77.8)	33 (44)	<0.001	1 3.96 (1.53 – 10.19)	0.004
Sepsis severa o choque séptico	16 (22.2)	42 (56)			
<i>Candida albicans</i>	24 (33.3)	30 (40)	0.402	-	-
<i>Candida sp.</i>	48 (66.7)	45 (60)			
CBSI asociada a catéter.	29 (40.3)	11 (14.7)	0.0007	1 2.44 (0.75 – 7.87)	0.134
CBSI de origen secundario o desconocido	43 (59.7)	64 (85.3)			
Infección fúngica no profunda	58 (80.6)	60 (80)	0.932	-	-
Infección fúngica profunda	14 (19.4)	15 (20)			
Retraso tratamiento antifúngico ≥2 días	62 (86.1)	39 (52)	<0.001	1 3.99 (1.34 – 11.84)	0.01
Inicio de tratamiento antifúngico <2 días	10 (13.9)	36 (48)			
Sin modificación al tratamiento antifúngico.	62 (86.1)	65 (86.7)	1	-	-
Antifúngico modificado (desescalamiento o toxicidad)	10 (13.9)	10 (13.3)			
Retiro de catéter en las primeras 48 h ^a	36 (58.1)	16 (26.7)	<0.001	1 1.54 (0.58 – 4.1)	0.384
Sin retiro de catéter.	26 (41.9)	44 (73.3)			

^a El porcentaje se obtuvo de 122 con catéter venoso central (70 retirados y 52 sin retiro).