



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y
DESENLACES DE LOS PACIENTES CON CANDIDIASIS
INVASIVA PROFUNDA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. VENNY ALBERTO VENEGAS GÓMEZ

ASESOR/TUTOR:

DRA. MARIA FERNANDA GONZÁLEZ LARA
Médica Internista y subespecialista en Infectología.
Maestría en Ciencias Médicas
Jefa del Laboratorio de Microbiología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad de México, agosto 2022.



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.

TITULO DE TESIS:

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MICROBIOLÓGICAS Y DESENLACES DE LOS PACIENTES
CON CANDIDIASIS INVASIVA PROFUNDA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor titular del curso de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. María Fernanda González Lara
Tutora de tesis
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Venny Alberto Venegas Gómez
Residente de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ÍNDICE

I.	Agradecimientos.....	4
II.	Marco teórico y antecedentes.....	5
III.	Planteamiento del problema.....	11
IV.	Justificación.....	12
V.	Objetivos.....	12
VI.	Metodología.....	13
VII.	Comité de ética.....	18
VIII.	Resultados.....	19
IX.	Tablas y gráficos.....	23
X.	Discusión.....	28
XI.	Conclusiones.....	32
XII.	Referencias.....	33

I. Agradecimientos

A mi madre, mujer extraordinaria, cuyo apoyo ha sido incondicional en todo momento. Todo esto es el resultado de tu amor, cariño, esfuerzo, lágrimas y dedicación. Te amo siempre.

A la Doctora Fernanda, por su apoyo en este proyecto.

A mis amigos de la vida.

A ti...

II. Marco teórico y antecedentes

El género *Candida* abarca un espectro de alrededor de 200 especies [1]. Se han aislado estos microorganismos en animales, plantas, alimentos y como contaminantes en laboratorios [2]. De todas estas especies, aproximadamente 31 son patógenas para el ser humano [3]. *Candida spp.* es colonizador normal de piel y mucosas, e incluso puede encontrarse en pequeñas concentraciones en el tracto gastrointestinal de personas sanas [4]. Por otro lado, este mismo patógeno en determinadas circunstancias puede causar infecciones serias en humanos y llegar a poner en peligro la vida [5]. Las infecciones por *Candida* en humanos pueden presentarse desde infecciones locales, sobre todo en mucosas, hasta infecciones diseminadas que presentan gran afectación orgánica y se denomina candidiasis invasiva.

La candidiasis invasiva es la forma más agresiva del espectro de infección por *Candida spp.*, e incluye dos grandes grupos, a la candidemia, que se define como el aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivos, y a la candidiasis invasiva profunda (CIP), que se refiere a su aislamiento de sitios estériles en el cuerpo, ya sean órganos o cavidades [6,7]. Los factores de riesgo asociados a estas infecciones son la inmunosupresión, uso de antibióticos de amplio espectro, pacientes críticos con o sin ventilación mecánica, accesos venosos centrales, nutrición parenteral, cirugía abdominal reciente, pancreatitis necrotizante o cualquier tipo de diálisis [8].

Epidemiología

Se estima que la candidiasis invasiva tiene una incidencia anual de 750.000 casos y provoca más de 50,000 muertes alrededor del mundo [9]. La mortalidad de esta entidad es elevada, llegando a ser mayor al 30 % [10,11]. En México se estima que existe una prevalencia de 8.6 casos por 100,000 habitantes y ocupa el quinto lugar en frecuencia de todas las infecciones fúngicas [12].

La CIP en algunos estudios representa hasta el 60% de los casos de candidiasis invasiva, y en hasta el 32% de las ocasiones no se documenta candidemia. La afectación de la cavidad abdominal es la más frecuente

presentándose en el 80% de los casos, seguido de las infecciones pulmonares/pleurales con el 12% y en tercer lugar las infecciones de tejidos blandos con el 7 % [13]. Existen otros órganos o cavidades que pueden verse afectados, sin embargo, su frecuencia no ha sido bien establecida.

Tan solo 5 especies de *Candida* representan el 92% del total de las candidiasis invasivas, entre las que destacan, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*. El agente etiológico más frecuente es *C. albicans*, sin embargo, las especies de *C. no albicans* han tomado mayor relevancia en las últimas décadas por el incremento en su frecuencia y las resistencias a antifúngicos [3,14].

Las susceptibilidades a antifúngicos de las distintas especies de *Candida* se han estudiado a lo largo de los años. En el mundo, la tasa de susceptibilidad de *Candida* spp. a fluconazol es del 90.2%, en México ronda entre el 95-97% [3,15,16]. Algunas especies como *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii* han presentado un incremento de las resistencias a fluconazol, inclusive en algunos países encontrándose tasas de sensibilidad menores al 75%. La sensibilidad global a voriconazol es del 95% y no se ha mostrado un incremento en las resistencias en los últimos años [3].

Patogenia

Para que la CIP pueda desarrollarse se requiere la presencia de ciertos factores que predisponen a la infección. La disrupción de las barreras mucosas o cutáneas es un mecanismo importante en la patogenia de esta entidad, este indulto permitiría el ingreso del hongo a algún tejido, órgano o cavidad. Ejemplos comunes son la cirugía gastrointestinal, perforación de víscera hueca, colocación de dispositivos vasculares o el efecto citotóxico de la quimioterapia en la mucosa intestinal. La inmunosupresión es otro de los factores bien identificados ya que disminuye la respuesta inmune innata del cuerpo, esto puede favorecer a la extensión de la infección. Finalmente, el uso prolongado y repetido de antibióticos tiene un rol importante en la patogenia, ya que provoca una modificación en el microbioma normal del intestino el cual tiene un rol protector contra infecciones fúngicas. El daño del microbioma intestinal

permitiría la colonización y sobrecrecimiento de *Candida*, favoreciendo posteriormente a que se desarrolle un proceso infeccioso [6,17,18].

Una vez que *Candida* spp. se encuentra en un órgano, cavidad o sangre, existen distintos mecanismos del cuerpo humano para responder a la agresión. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) que se encuentran en las proteínas y carbohidratos de la membrana celular de *Candida* spp. son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrón (PPRs), entre los más importantes se encuentran los receptores tipo "toll" (TLRs) [19]. De estos receptores, los de mayor relevancia son TLR4 y TLR2 como responsables de montar una respuesta inmune. Los receptores TLR4 pueden inducir la respuesta inmune por dos vías, la vía del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) que posteriormente desencadenaría la producción de citocinas y quimiocinas. Por el otro lado, la vía que involucra al factor regulador de interferón 3 (IRF3), que induce la producción de interferón gamma. Los receptores TLR2 inducen una respuesta inflamatoria en menor medida que los TLR4, sin embargo, se ha visto que pudieran tener un rol en inducir una inmunosupresión en el huésped secundario a la liberación de IL 10 [20].

Los receptores de lecitina tipo-C son proteínas transmembrana que se encuentran en la superficie de las células, estas pueden reconocer a estructuras de la pared celular de algún patógeno y posteriormente iniciar la activación de la inmunidad innata. La Dectina 1 es un receptor el tipo lecitina tipo C que está expresado principalmente en macrófagos, linfocitos T, células dendríticas y neutrófilos. Este receptor tiene un rol importante en la respuesta innata a la infección por *Candida* spp. ya que reconoce específicamente a (1-3)- β -D-glucano de la pared celular, esto estimula la fagocitosis y activa vías dependientes de la proteína 9 reclutadora de caspasa (CARD9), como NF- κ B que estimulara la producción de IL-2, IL-10, IL-6 y IL-17 [20,21].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones sistémicas de la CIP pueden presentarse en forma de fiebre y/o escalofríos. Debido a que se pueden ver involucrados distintos sitios

del cuerpo humano, las manifestaciones clínicas dependen del sitio de afectación.

En la afección gastrointestinal/peritoneal habitualmente se presenta con cuadro de dolor abdominal sugerente de peritonitis. Generalmente son pacientes que tienen el antecedente de un procedimiento quirúrgico reciente o presentaron perforación de víscera hueca [22]. En la tomografía de abdomen se pueden encontrar abscesos o colecciones intraabdominales. También se puede presentar con un cuadro clásico de pancreatitis aguda que posteriormente se ve complicada con una pancreatitis necrotizante asociada a *Candida* [23]. El compromiso hepático o esplénico habitualmente se identifica posterior a realizar una tomografía o resonancia abdominal. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas como dolor abdominal, náusea, anorexia y vómito [24].

La afectación pulmonar y pleural puede venir acompañada de disnea, hipoxemia, taquipnea y dolor torácico [25]. En la tomografía de tórax no existe un patrón específico, pueden encontrarse consolidaciones, infiltrados bilaterales difusos, nódulos centrolobulillares, patrón de árbol en gemación y hasta el signo del halo asociado a vidrio deslustrado [26]. El mediastino igualmente puede verse involucrado, ocurre usualmente posterior a un procedimiento de cirugía torácica. Las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre, inestabilidad del esternón, o eritema de la pared torácica [27].

El compromiso renal puede presentarse en forma de abscesos o pielonefritis enfisematosa que se identifican en estudios de imagen. Las manifestaciones clínicas son dolor abdominal o en flanco, sensibilidad en el ángulo costovertebral o hematuria [2,28].

Cuando existe involucro articular por *Candida* spp. se puede acompañar de dolor en la articulación afectada, edema, limitación de la movilidad o eritema. La afectación de más de una articulación puede ocurrir en el 31% de los casos. Los factores de riesgo más importantes son el antecedente de cirugía intraarticular o traumatismo. Habitualmente existe una elevación de los parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y el volumen de sedimentación globular (VSG) [29].

Los sitios donde se localiza la osteomielitis por *Candida* spp. incluyen las vértebras y discos intervertebrales, muñeca, fémur y columna cervical. Los pacientes suelen presentar dolor sordo en el sitio afectado, asociado a eritema, edema y sensibilidad. La afectación muscular puede presentarse con dolor en el músculo afectado, en estudios de imagen se pueden identificar la presencia de abscesos donde posteriormente se aísla alguna especie de *Candida* [2].

El ojo también es un sitio que es afectado, las especies de *Candida* pueden ingresar al ojo posterior a un traumatismo o cirugía, o bien por diseminación hematogena. Se presenta clínicamente en forma de coroiditis, retinitis o endoftalmitis. Los pacientes suelen presentar disminución de la agudeza visual o visión borrosa. Los hallazgos clásicos en el fondo de ojo cuando existe afectación coriorretiniana es la presencia de lesiones focales, infiltrativas, redondas de aspecto blanco-amarillentas. Cuando progresa la afectación ocular se puede ver involucrado el vítreo, la presencia de miodesopsias, dolor, fotofobia y ojo rojo son síntomas que hagan que se sospeche. En el fondo de ojo se pueden observar colonias vítreas flotantes, redondas de apariencia algodonosa, “bolas de algodón”, estos son hallazgos característicos de infección ocular por *Candida* por lo que permiten apoyar el diagnóstico [30].

Las manifestaciones clínicas y hallazgos físicos de la endocarditis por *Candida* spp. no son distintas a la endocarditis bacteriana habitual. Puede presentarse de con hemorragias en astilla, nódulos de Osler, lesiones de Janeway, hepatoesplenomegalia, aneurismas micóticos, émbolos sépticos arteriales o pulmonares y si hay complicaciones valvulares importantes datos clínicos de falla cardiaca como disnea, edema y la presencia de estertores pulmonares [2,31].

Diagnóstico

El diagnóstico de CIP se realiza con el aislamiento de *Candida* spp. en cultivo de una muestra obtenida mediante un procedimiento estéril de un de un sitio normalmente estéril que muestra una anomalía clínica o radiológica compatible con un proceso infeccioso [7]. Los cultivos de sangre o del tejido o sitio de infección suelen ser poco sensibles para el diagnóstico, en ocasiones menor al 50%, esto permite que un porcentaje importante de los casos de CIP no

identifique [32,33]. Existen ensayos diagnósticos no invasivos como la detección de (1-3)- β -D-glucano (BDG) y la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) que tienen una sensibilidad del 66% y 89% respectivamente. La combinación de RCP o BDG junto con los cultivos ayuda a mejorar el rendimiento diagnóstico de la CIP [34].

Tratamiento

La selección del tratamiento antifúngico inicial dependerá de la gravedad de la enfermedad, comorbilidades, epidemiología local y la exposición previa a antifúngicos [18].

El tratamiento de la candidiasis invasiva profunda con afectación gastrointestinal/peritoneal, pulmonar, renal y mediastinal es muy similar. En ambos casos se debe incluir un adecuado control del foco infeccioso en caso de ser necesario. Como primera línea con o sin neutropenia se recomienda una equinocandina (anidulafungina: dosis carga 200 mg y posteriormente 100 mg/día; caspofungina: dosis carga 70 mg y posteriormente 50 mg/día). Como segunda línea se encuentra fluconazol (800 mg/kg dosis carga y posteriormente 400 mg día) podría considerarse de primera línea cuando se tenga estabilidad clínica y nunca en pacientes con neutropenia. La duración del tratamiento será de 7-14 días y deberá estar determinada por la respuesta clínica. La transición de equinocandina a fluconazol se puede realizar dentro los 5 primeros días, siempre y cuando la especie de *Candida* se sensible a fluconazol (*C. krusei* presenta resistencia intrínseca a fluconazol) y exista estabilidad clínica. En caso de aislamiento de *C. glabrata* se debe considerar mantener equinocandina o en caso de mejoría clínica y sensibilidad a azoles administrar dosis altas de fluconazol (800 mg/día), otra alternativa es voriconazol a dosis de 200-300 mg dos veces al día. La Anfotericina B liposomal es una alternativa en caso de existir resistencias [35].

El tratamiento empírico se podrá considerar en aquellos pacientes con evidencia clínica de infección abdominal y la presencia de algún factor de riesgo como perforaciones gastrointestinales, cirugía gastrointestinal reciente, fugas anastomóticas o pancreatitis necrotizante [36].

El manejo de la osteomielitis por *Candida* spp. consta de fluconazol (400 mg/día). Se debe considerar manejo quirúrgico cuando haya déficit neurológico, inestabilidad de la columna, abscesos grandes o persistencia de síntomas pese a tratamiento. La duración del tratamiento debe ser de 6-12 meses **[35,37]**.

En la afectación articular se debe realizar drenaje quirúrgico de la articulación y en caso de que exista una prótesis articular se debe retirar. El manejo antifúngico consta de fluconazol (400 mg/día) por 6 semanas o alguna equinocandina por dos semanas seguido de 4 semanas de fluconazol **[35,38]**.

El tratamiento para la afección ocular por *Candida* spp. deberá ser individualizado. Cuando existe coriorretinitis sin afección del vítreo, se debe usar como primera línea fluconazol (800 mg dosis carga, posteriormente 400-800 mg/día) o voriconazol (400 mg dosis carga dos veces al día por 2 días y posteriormente 300 mg dos veces al día) con una duración de 4-6 semanas. En caso de resistencias, considerar Anfotericina B liposomal. Si existe compromiso de la mácula o existe coriorretinitis con afección del vítreo (vitritis) se debe agregar antibiótico intravítreo con anfotericina o voriconazol **[35,39]**. La vitrectomía deberá considerarse en caso de vitritis ya que puede disminuir complicaciones tardías **[40]**.

En la endocarditis por *Candida* spp. el tratamiento inicial es anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg) con o sin flucitosina (25 mg/kg 4 veces al día) o dosis altas de equinocandinas (anidulafungina 200 mg/día o caspofungina 150 mg/día). En caso de tener estabilidad clínica y susceptibilidades a fluconazol o voriconazol se puede ajustar tratamiento a 400-800 mg/día o 200-300 mg dos veces al día respectivamente. Cuando existe afectación valvular se debe realizar recambio quirúrgico de la misma. La duración del tratamiento en estos casos debe ser de al menos 6 semanas posterior al reemplazo valvular y extenderse en caso de existir complicaciones como abscesos valvulares. Para las válvulas protésicas una vez terminado el tratamiento antifúngico inicial, se recomienda mantener manejo supresor crónico con fluconazol (400-800mg/día) para disminuir el riesgo de recurrencias **[35,41]**.

III. Planteamiento del problema

La CIP es una entidad que ha sido poco estudiada, la epidemiología que habla sobre candidiasis invasiva suele representar únicamente al espectro de la candidemia y no incluyen de manera representativa a la candidiasis invasiva profunda. Se estima que puede ser más prevalente de lo que se piensa y que hasta en la mitad de los casos no se llega al diagnóstico [32]. En algunos centros la candidiasis invasiva profunda representa el 60% de los casos de candidiasis invasiva en el área de terapia intensiva, y más de la mitad de los casos no se encontraba candidemia asociada [13].

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, las especies más frecuentes y el desenlace de los pacientes con candidiasis invasiva profunda?

IV. Justificación

Actualmente no existen estudios epidemiológicos en México que hayan estudiado a la CIP. La utilidad y aplicabilidad del presente estudio radica en que se obtendrán datos epidemiológicos en población mexicana de esta entidad, además de que se podrán reconocer los principales desenlaces asociados a CIP. Lo anterior, permitirá obtener información que ayude a identificar de mejor manera a los pacientes con factores de riesgo relacionados con CIP, repercutiendo en un diagnóstico y tratamiento oportuno. Así mismo, se podrán obtener datos sobre la microbiología local de las especies de *Candida* y los patrones de resistencia a antifúngicos a lo largo de 5 años, esto podrá contribuir a mejorar las estrategias terapéuticas y a la vigilancia microbiológica de las especies de *Candida*.

Hipótesis

Los pacientes con candidiasis invasiva profunda frecuentemente serán inmunosuprimidos, con patología gastrointestinal y alta mortalidad.

V. Objetivos

Objetivo principal: describir las características clínicas, microbiológicas y desenlaces de los pacientes con CIP.

Objetivos secundarios:

- Reconocer la distribución de las distintas especies de *Candida* en las CIP y su variación en el tiempo.
- Identificar la prevalencia de resistencia a antifúngicos de las cepas de *Candida* aisladas.
- Identificar los factores de riesgo que se asocian a mortalidad en los pacientes con CIP.

VI. Metodología

Se realizó una búsqueda y extracción de datos a partir de los cultivos positivos con desarrollo de *Candida* spp. reportado en el Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” del año 2015 al 2019. Se analizaron un total de 446 aislamientos de *Candida* spp. en 288 pacientes a lo largo de 5 años. Se eliminaron todos los casos en los que la muestra microbiológica no se haya aislado de un sitio estéril o que la muestra se haya considerado contaminante por el clínico. Se obtuvieron un total de 274 aislamientos de *Candida* spp. en 239 pacientes. Posteriormente, se realizó revisión del expediente clínico para la extracción de los datos de las variables estudiadas.

Finalidad del estudio: descriptivo. Control de asignación de los factores de estudios: observacional. Secuencia temporal: longitudinal. Inicio en relación con el desenlace: retrospectivo.

Tamaño de muestra: se realizará muestreo por conveniencia de acuerdo con el número de cultivos positivos con desarrollo de *Candida* spp. en sitios estériles reportado en el Laboratorio de Microbiología entre 2015 a 2019.

Variables:

Variable dependiente principal: la CIP se define de acuerdo con el grupo EORTC/MSGERC (7) si cumple uno de los siguientes criterios:

1. Examen histopatológico, citopatológico o examinación microscópica directa de un sitio normalmente estéril, obtenido por aspiración con aguja o biopsia que muestra células en gemación compatibles con la especie *Candida*.
2. Aislamiento de *Candida* spp. por cultivo de una muestra obtenida mediante un procedimiento estéril de un de un sitio normalmente estéril que muestra una anomalía clínica o radiológica compatible con un proceso infeccioso.

Se consideró afección ocular por *Candida* al diagnóstico realizado por un oftalmólogo que haya documentado hallazgos característicos de afección ocular por *Candida* como endoftalmitis, coroiditis y/o retinitis, más un criterio de la definición de CIP.

Se consideró afección cardíaca a la presencia imágenes sugerentes de endocarditis por ecocardiograma transtorácico asociado a candidemia y que se cumplieran los criterios de Duke modificados para endocarditis definitiva.

Variabes independientes:

- Edad. Cuantitativa
- Sexo. Cualitativa dicotómica. Hombre o mujer.
- Índice de masa corporal (IMC). Cuantitativa
- Días de estancia hospitalaria. Cuantitativa.
- Comorbilidades. Cualitativa dicotómica. Cualquier de los siguientes diagnósticos documentados en expediente clínico: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad renal crónica (ERC), ERC en terapia de sustitución renal, cirrosis hepática, enfermedad autoinmune, malignidad hematológica y/o tumor sólido.
- Inmunosupresión. Cualitativa dicotómica. Cualquier paciente que cumpla con las siguientes condiciones: inmunodeficiencia primaria, en tratamiento con quimioterapia por diagnóstico de cáncer, trasplante de órgano sólido, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en tratamiento con esteroides con dosis ≥ 20 mg de prednisona o su equivalente por más de 14

días o dosis acumulativa de > 600 mg de prednisona, en tratamiento con inmunomoduladores, en tratamiento con medicamentos modificadores de la enfermedad o agentes inmunosupresores y/o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con un conteo de linfocitos T CD4 < 200 células/ microlitro.

- Hemodiálisis. Cualitativa dicotómica. Paciente que previamente se encontraba en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis o que previo al diagnóstico de CIP que haya requerido durante su hospitalización hemodiálisis.
- Antecedente de uso de antibióticos. Cualitativa dicotómica. Uso de antibióticos en los 90 días previos al diagnóstico de CIP.
- Pancreatitis aguda. Cualitativa dicotómica. Presencia de pancreatitis aguda previo al diagnóstico de CIP.
- Estancia en unidad de terapia intensiva (UTI). Cualitativa dicotómica. Requerimiento de UTI previo al diagnóstico de CIP.
- SOFA al ingreso a UTI. Cuantitativa.
- APACHE 2 al ingreso a UTI. Cuantitativa.
- Días de estancia en UTI. Cuantitativa.
- Nutrición parenteral total. Cualitativa dicotómica. Requerimiento de nutrición parenteral total previo al diagnóstico de CIP dentro de la misma hospitalización.
- Dispositivos invasivos. Cualitativa dicotómica. Presencia de dispositivos invasivos (acceso venoso central y/o ventilación mecánica invasiva) previo al diagnóstico de CIP y durante de la misma hospitalización.
- Acceso venoso central. Cualitativa dicotómica. Presencia de cualquier catéter venoso central o catéter de alto flujo previo al diagnóstico de CIP en la misma hospitalización.
- Ventilación mecánica invasiva. Cualitativa dicotómica. Presencia de ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas previo al diagnóstico de CIP en la misma hospitalización.
- Fiebre al diagnóstico. Cualitativa dicotómica. Temperatura > 38.3° en las 48 horas antes o después del diagnóstico de CIP.
- Leucocitos al diagnóstico. Cuantitativa.
- Proteína C reactiva al diagnóstico. Cuantitativa.

- Sitio de infección por *Candida spp.* Cualitativa politómica. Órgano o cavidad donde se aisló *Candida spp.*
- Más de un sitio de infección por *Candida spp.* Cualitativa dicotómica. Aislamiento de *Candida spp.* de dos o más órganos y/o cavidades.
- Perforación intestinal. Cualitativa dicotómica. Presencia de perforación en cualquier parte del tubo digestivo previo al diagnóstico de candidiasis invasiva profunda.
- Procedimiento quirúrgico previo. Cualitativa dicotómica. Intervención quirúrgica en los 6 meses previos a la candidiasis invasiva profunda.
- Tipo de cirugía. Cualitativa dicotómica. Intervención quirúrgica abdominal o no abdominal que se haya realizado en los 6 meses previos al diagnóstico de CIP.
- Complicación quirúrgica. Cualitativa dicotómica. Cualquier complicación de durante y posterior a un procedimiento quirúrgico que se haya realizado 6 meses previos al diagnóstico de CIP y que se haya documentado en el expediente clínico por los médicos tratantes.
- Especie de *Candida spp.* Cualitativa dicotómica. Aislamiento de *C. no albicans* o *C. albicans*.
- Aislamiento de más de una especie de *Candida spp.* Cualitativa dicotómica. Aislamiento de dos o más especies de *Candida spp.*
- Hemocultivo positivo para *Candida spp.* Cualitativa dicotómica. Aislamiento de *Candida spp.* en al menos una muestra de hemocultivo en pacientes con signos y síntomas de infección.
- Candidemia persistente. Cualitativa dicotómica. Aislamiento de *Candida spp.* en hemocultivos repetidos en pacientes que ya recibieron agentes antifúngicos sistémicos por al menos 3 días.
- Hemocultivo al momento del diagnóstico. Cualitativa dicotómica. Cualquier hemocultivo que se haya realizado 5 días antes o 5 días después a la fecha del diagnóstico de candidiasis invasiva profunda.
- Sensibilidad de *Candida spp.* a antifúngicos. Cualitativa politómica. Capacidad mínima inhibitoria establecida por el Comité Europeo de pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos- subcomité de pruebas de susceptibilidad a antifúngicos (EUCAST-AFST) **(42)**.

- Resistencia a fluconazol: *C. albicans*: sensible: <2 µg/ml y resistente: ≥8 µg/ml; *C. glabrata*: sensible ≤ 32 µg/ml, resistente ≥ 34 µg/ml; *C. tropicalis*: sensible ≤ 2 µg/ml, resistente ≥ 7 µg/ml; *C. parapsilosis*: sensible ≤ 2 µg/ml, resistente ≥ 8 µg/ml.
 - Resistencia a micafungina: *C. albicans*: sensible: ≤ 0.25 µg/ml, dosis dependiente: 0.5 µg/ml y resistente: ≥1 µg/ml; *C. glabrata*: sensible: ≤ 0.06 µg/ml, dosis dependiente: 0.12 µg/ml y resistente: ≥0.25 µg/ml; *C. tropicalis*: sensible: ≤ 0.25 µg/ml, dosis dependiente: 0.5 µg/ml y resistente: ≥1 µg/ml; *C. parapsilosis*: sensible: ≤ 0.2 µg/ml, dosis dependiente: 0.5 µg/ml y resistente: ≥0.1 µg/ml; *C. krusei*: sensible: ≤ 0.25 µg/ml, dosis dependiente: 0.5 µg/ml y resistente: ≥1 µg/ml.
- Tratamiento antifúngico inicial. Cualitativa politómica. Manejo antifúngico sistémico inicial posterior al diagnóstico de candidiasis invasiva profunda.
 - Tratamiento antifúngico inicial inadecuado. Cualitativa dicotómica. Manejo antifúngico inicial inadecuado de acuerdo con las sensibilidades y especies de *Candida* aisladas.
 - Tratamiento antifúngico empírico. Cualitativa dicotómica. Uso hospitalario de cualquier antifúngico sistémico previo al diagnóstico de CIP.
 - Ajuste del tratamiento antifúngico inicial. Cualitativa dicotómica. Cualquier cambio de clase de antifúngico sistémico al que se utilizó inicialmente en el tratamiento.
 - Motivo de cambio del tratamiento. Cualitativa politómica. Motivo del cambio del tratamiento antifúngico inicial.
 - Falla al tratamiento. Cualitativa dicotómica.
 - Recaída al tratamiento antifúngico inicial. Cualitativa dicotómica. Reinicio del tratamiento antifúngico sistémico en sospecha de infección posterior a 3 días de haber concluido el esquema antifúngico inicial.
 - Muerte en hospitalización. Cualitativa dicotómica. Fallecimiento dentro de la misma hospitalización en donde se integró el diagnóstico de CIP.

Criterios de inclusión:

- Paciente con al menos un cultivo positivo para *Candida* spp. tomado de forma estéril de un sitio estéril que esté relacionado a un foco específico de infección.
- Hemocultivo positivo para *Candida* más un cultivo positivo para *Candida* spp. tomado de forma estéril de un sitio estéril que esté relacionado a un foco específico de infección.
- Información completa en el expediente para evaluar el desenlace.

Criterios de exclusión:

- Cultivo positivo para *Candida* spp. que se haya considerado por el clínico como contaminante.
- Cultivo positivo para *Candida* spp. que se haya tomado de una muestra corporal que no sea un sitio estéril.
- Hemocultivo positivo para *Candida* sin cultivo positivo para *Candida* de un sitio estéril relacionado a un foco específico de infección.

Análisis estadístico

Se realizará análisis descriptivo de las características basales. Se describirá en número y porcentaje las variables cualitativas, se describirá mediante media o mediana, desviación estándar o rango intercuartil según la distribución. Se realizará análisis de factores relacionados con mortalidad intrahospitalaria mediante análisis univariado utilizando prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher, así como T de student o U de Mann Whitney, según corresponda. Se construirá un modelo de regresión logística múltiple incluyendo a las variables que tengan valor de $p < 0.2$ en el análisis univariado. Se calculará odds ratio y se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo, se calcularán intervalos de confianza de 95%. Los datos se analizarán con el programa estadístico: Stata 16.0.

VII. Comité de ética

Debido a la naturaleza del estudio la cual es retrospectiva, no se requirió el uso de consentimiento informado. Este estudio fue aceptado por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con el registro INF-3691-21-221.

VIII. Resultados

Características demográficas y clínicas:

Un total de 239 pacientes fueron incluidos en este estudio. La mediana de edad fue de 55 años (RIC 42-67) y el 51.8% eran hombres (124/239). La mediana de días de hospitalización fue de 35 días (RIC 21-58) y la mediana de IMC fue de 23.3 (RIC 20.2-27.1). Las enfermedades crónicas más frecuentes fueron: hipertensión arterial (n=78, 32.6%), diabetes mellitus (n=70, 29.2%), neoplasias sólidas (n=62, 25.9%), enfermedades autoinmunes (n=40, 16.7%), enfermedad renal crónica (n=33, 13.8%), enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal en el 6.2% (n=15), cirrosis hepática 6.6% (16/239) y neoplasias hematológicas 3.3% (8/239) (**tabla 1**).

De los factores de riesgo clásicos relacionados con candidiasis invasiva se encontró inmunosupresión en el 25.5% de los pacientes (n=61); de estos, el 37% (n=23) fue secundario a quimioterapia, 32.7% (n=20) por fármacos inmunosupresores, 13.1% (n=8), por esteroides, 8.1% por uso de combinado de fármacos inmunosupresores y esteroides, y un 8.1% secundario a infección por VIH. Del total de los pacientes, el 63.8% (n=152) contaban con dispositivos invasivos; ventilación mecánica en un 16.7 % (n=40) y acceso venoso central en el 63.6% (n=152). Además, se encontró antecedente de uso de antibióticos en los 90 días previos al diagnóstico en un 87% (n=208), uso de nutrición parenteral en un 24.2% (n=58), pancreatitis aguda en el 15.4% (n=37) y hemodiálisis en 9.2% (n=22). El 26.7% (n=64) de los pacientes se encontró en la UTI previo al diagnóstico de candidiasis invasiva profunda. La mediana de días de hospitalización en la UTI fue de 11.5 días (RIC 5-21). La media de los puntajes de SOFA y APACHE 2 al ingreso fue de 7.4 (DS 6.4-8.4) y 15.5 (DS 13.6-17.5) respectivamente (**tabla 1**).

La fiebre se presentó en el 43.7% (n=104) de los pacientes al momento del diagnóstico. La mediana de leucocitos y PCR al diagnóstico fue de 9.7 (RIC 6.7-15.2) y 13.7 (RIC 7.5-18.8) respectivamente. Los sitios más frecuentes de afectación por CIP fue la afección abdominal/peritoneal (n=174, 72.8%) seguida de la afectación pulmonar/pleural (n=35, 14.8%). En menor frecuencia la afección ósea (n=12, 5%), tejidos blandos (n=10, 4.1%), hepática (n=8,

3.3%), renal (n=5, 2%), mediastinal (n=4, 1.6%), articular (n=4, 1.6%), ocular (n=3, 1.2%), esplénica (n=1, 0.4%) y cardíaca (n=1, 0.4%). Se documentó más de un sitio de infección en 18 pacientes (7.5%) (**figura 1**).

En el 28.8% (n=69) de las ocasiones presentaron perforación de víscera hueca previo al diagnóstico de CIP; el sitio más frecuente fue el estómago en un 30.4% (n=21), seguido del intestino grueso en 29%(n=20), intestino delgado en 21.7% (n=15), duodeno 13% (n=9) y por último el esófago en 5.8% (n=4). De los 69 pacientes con perforación de víscera hueca, 67 pacientes tuvieron candidiasis profunda invasiva con afección abdominal/peritoneal y 2 pacientes afección pulmonar/pleural por perforación esofágica.

El 77.4% (n=185) de los pacientes tenía antecedente de procedimiento quirúrgico dentro de los 6 meses previos al diagnóstico, de los cuáles, 79.4% (n=145) eran cirugías abdominales (**figura 2**). Las cirugías no abdominales representan el 20.5% (n=40); el 45% (18/40) fue cirugía torácica, 12.5% (5/40) ortopédica, 12.5% (5/40) urológica, 5% (2/40) vascular, 5% (2/40) neurológica 5% y 20% (8/40) otro tipo de procedimientos. Del total de procedimientos quirúrgicos, el 29.7% (n=55) presentó complicaciones quirúrgicas. El 40% (22/55) fueron fístulas o dehiscencias de anastomosis, 20% (11/55) lesión benigna de la vía biliar, 9% (5/55) lesión vascular, 9% (5/55) perforación de víscera hueca postquirúrgica, 5.4% (3%) hemoperitoneo y 16.3% (9/55) corresponden a otras complicaciones postquirúrgicas.

Características microbiológicas

Del total de 239 pacientes, se obtuvieron un total de 274 aislamientos de *Candida spp*; en 31 de los pacientes se aislaron dos diferentes especies y en 2 pacientes se documentó la presencia de tres diferentes especies.

La distribución de los aislamientos según las especies de *Candida* fue: *C. albicans* 40.9% (112/274), mientras que las especies de *Candida* no *albicans* aisladas fue del 59.1% (162/274): *C. glabrata* 31.4 % (86/274), *C. tropicalis* 13.1% (36/274), *C. parapsilosis* 5.8% (16/274), *C. krusei* 3.6% (10/274), *C. spp* 2.5% (7/274), *C. lusitaniae* 1.1% (3/274), *C. dubliniensis* 0.7 (2/274), *C. kefyr* 0.4% (1/274), *C. guilliermondii* 0.4% (1/274) (**figura 3**). En el transcurso de 5 años se observó un cambio epidemiológico de las especies de *Candida*

aislada. En el año 2015 las especies de *C. albicans* predominaban, a partir del año 2016 se observó un incremento de los aislamientos de *C. no albicans* pasando a ser los aislamientos más frecuentes el resto de los años (**figura 4 y 5**).

La candidemia se presentó en el 8.3% (n=20) de los pacientes con candidiasis invasiva profunda y fue persistente en el 30% (n=6) de los casos. Un total de 162 pacientes se les tomó hemocultivo al momento del diagnóstico. La tasa de candidemia en pacientes con CIP fue de 0.12 episodios.

De las 274 especies de *Candida* aisladas se obtuvieron las sensibilidades de 230 aislamientos (**tabla 2**); no se encontraron sensibilidades en el expediente de 44 aislamientos. La resistencia global a fluconazol y anfotericina fue del 6.7% y 0.86% respectivamente. No se encontraron resistencias a equinocandinas. Las especies de *C. albicans* tuvieron una resistencia a fluconazol del 2.2%, y el 100% fueron sensibles a equinocandinas y anfotericina. *C. glabrata* tuvo una resistencia a fluconazol de 8.6 %, así como el 91.4 % fue dosis dependiente.

Tratamiento

Se administró antifúngico sistémico a 230 pacientes (96.2%). Nueve pacientes no recibieron tratamiento (3.7%), de estos, siete pacientes murieron antes de que se reportara el aislamiento microbiológico y dos pacientes se encontraban en cuidados paliativos al momento del diagnóstico.

Como parte del tratamiento antifúngico inicial se usaron azoles en 119 casos (51.7%); fluconazol se usó en 117 pacientes (98.3%) y voriconazol en dos pacientes (1.7%), en un caso debido a coinfección y fungemia por *Geotrichum candidum*, en el segundo caso no se identificó en expediente el motivo. Las equinocandinas se usaron de manera inicial en 108 de los casos (46.9%) y anfotericina B en tres casos (1.3%).

El tratamiento inicial se mantuvo sin modificación en 147 pacientes (63.9%). Posterior a los aislamientos microbiológicos y reporte de susceptibilidad, se ajustó el tratamiento inicial en 83 casos (36.1%). De estos, se modificó el antifúngico inicial a azoles en 34 casos (40.9%), en 38 casos (45.8%) a equinocandina y a anfotericina B en 11 casos (13.2%) (**tabla 3**). El principal

motivo de la modificación del tratamiento inicial fue desescalamiento debido al hallazgo de cepas sensibles en 39.7%, seguido de ajuste por aislamientos resistentes en 31.3%, falla terapéutica en 19.2% y efectos adversos en 2.4%; en 6 pacientes (7.2%) se ajustó la terapéutica por diferentes motivos, 2 pacientes por falta de disponibilidad de antifúngico, 1 caso debido a presencia de candidemia, 1 caso por coinfección por *Aspergillus* spp. en donde se modificó esquema a voriconazol, en 1 caso que recibía profilaxis con fluconazol por perforación intestinal, se ajustó a una equinocandina tras aislarse *Candida* en el cultivo. En un paciente no se identificó la razón del cambio. La duración media de tratamiento de los 5 sitios más frecuentes de CIP se observa en la tabla 4.

Desenlaces clínicos

La mortalidad global de la candidiasis invasiva profunda durante la hospitalización fue de 27.6% (n=66). No se encontró diferencia en la mortalidad entre pacientes con aislamiento de *C. albicans* (25.8%) vs *C. no albicans* (27.7%). De las especies de *Candida* más frecuentes, la mortalidad en la hospitalización fue de 24.4% para *C. glabrata* (21/86), 39.3% *C. tropicalis* (n=13/36), *C. parapsilosis* 28.5% (4/12) y *C. krusei* 20% (2/10) sin diferencias estadísticamente significativas (**tabla 5**).

En el análisis univariado los factores relacionados con mayor mortalidad fueron: edad, cirrosis hepática, malignidad hematológica, hemodiálisis, estancia en cuidados intensivos, SOFA alto al ingreso a UTI, días de estancia en UTI, dispositivos invasivos, leucocitos al diagnóstico y candidiasis invasiva profunda con afectación pulmonar (**tabla 1**).

En el análisis multivariado las variables que se mantienen con una asociación independiente con la mortalidad hospitalaria fueron: edad al ingreso (OR 1.03; 95% IC 1.01-1.05, p= 0.001), malignidad hematológica (OR 6.22; 95% IC 1.33-28.96, p= 0.020), estancia en UTI (OR 2.37; 95% IC 1.12-4.99, p= 0.023), accesos venosos centrales (OR 3.58; 95% IC 1.49-8.58, p= 0.004), cirrosis hepática (OR 3.42; 95% IC 1.03-11.267, p= 0.043) y leucocitos al diagnóstico (OR 1.06; 95% IC 1.01-1.10, p= 0.010) (**tabla 6**).

IX. Tablas y gráficos

Tabla 1 Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con CIP.

Variable	Total de pacientes (%) n = 239	Muertos (%) n = 66	Vivos (%) n = 173	p
Demográficos				
Edad mdn (RIC)	55 (42-67)	61 (47-69)	53 (39-67)	0.011
Sexo hombre	124 (51.8)	36 (54.5)	88 (50.8)	0.611
IMC mdn (RIC)	23.3 (20.2-27.1)	23.5 (20.8-26.5)	23.1 (20.1-27.1)	0.43
DIH mdn (RIC)	35 (21-58)	32.5 (18-65)	36 (23-57)	0.226
Comorbilidades				
DM	70 (29.2)	23 (34.8)	47 (27.1)	0.243
HAS	78 (32.6)	25 (37.8)	53 (30.6)	0.286
ERC	33 (13.8)	8 (12.1)	25 (14.4)	0.641
ERC en TRR	15 (6.2)	5 (6.2)	10 (5.78)	0.609
Cirrosis hepática	16 (6.6)	8 (12.1)	8 (4.6)	0.038
Enfermedad autoinmune	40 (16.7)	12 (18.1)	28 (16.1)	0.712
Malignidad hematológica	8 (3.3)	5 (7.5)	3 (1.7)	0.025
Tumor sólido	62 (25.9)	15 (22.7)	47 (27.1)	0.484
Factores de riesgo asociados a <i>Candida</i>				
Inmunosupresión	61 (25.5)	18 (27.2)	43 (24.8)	0.702
Inmunosupresores	20 (8.3)	6 (9)	14 (8)	0.803
Esteroides	8 (3.3)	3 (4.5)	5 (2.8)	0.52
Inmunosupresoras y esteroides	5 (2)	1 (1.5)	4 (2.3)	0.70
Quimioterapia	23 (9.6)	5 (7.5)	18 (10.4)	0.507
Infección por VIH	5 (2)	2 (1.1)	3 (4.5)	0.102
Hemodiálisis	22 (9.2)	12 (18.1)	10 (5.7)	0.003
Uso de antibióticos	208 (87)	61 (92.4)	147 (84.9)	0.125
Pancreatitis aguda	37 (15.4)	10 (15.1)	27 (15.6)	0.931
Estancia en UTI	64 (26.7)	32 (48.4)	33 (18.5)	< 0.001
SOFA inicial UTI, media (DS)	7.4 (6.4-8.4)	8.3 (6.8-9.8)	6.5 (5.2-7.8)	0.072
APACHE II inicial en UTI, media (DS)	15.5 (13.6-17.5)	17 (14.5-19.6)	14 (10.9-17.2)	0.133
DIH en UTI, mdn (RIC)	11.5 (5-21)	15 (7-29.5)	6 (4-14.5)	0.009
Nutrición parenteral	58 (24.2)	20 (30.3)	38 (21.9)	0.18
Dispositivos invasivos	152 (63.8)	54 (81.8)	98 (56.6)	< 0.001
Ventilación mecánica	40 (16.7)	21 (31.8)	19 (10.9)	< 0.001
Acceso venoso central	152 (63.6)	56 (84.8)	96 (55.4)	< 0.001
Características clínicas				
Fiebre al diagnóstico	104 (43.7)	22 (33.3)	82 (47.6)	0.046
Leucocitos al diagnóstico mdn (RIC)	9.7 (6.7-15.2)	12.2 (7.7-18.3)	9.2 (6.4-13.8)	0.010
PCR al diagnóstico mdn (RIC)	13.7 (7.5-18.8)	14.3 (10.7- 20.2)	13.1 (6.7-17.6)	0.054
Sitio de infección				
Abdominal/peritoneal	173 (72.3)	43 (65.1)	130 (75.1)	0.122
Pulmonar/pleural	36 (15)	17 (25.7)	19 (10.9)	0.004
Ósea	12 (5.0)	1 (1.5)	11 (6.3)	0.125
Tejidos blandos	10 (4.1)	3 (4.5)	7 (4)	0.863
Hepática	8 (3.3)	4 (6)	4 (2.3)	0.150
Renal	5 (2)	0	5 (2.8)	0.163
Mediastinal	4 (1.6)	1 (1.5)	3 (1.7)	0.902
Articular	4 (1.6)	0	4 (2.3)	0.213
Ocular	3 (1.2)	1 (1.5)	2 (1.1)	0.824
Esplénica	1 (0.4)	1 (1.5)	0	0.105
Cardíaca	1 (0.4)	0	1 (1.5)	0.105
> 1 sitio de infección	18 (7.5)	6 (9)	12 (6.9)	0.573
Perforación intestinal	69 (28.8)	15 (22.7)	54 (31.2)	0.196
Procedimientos quirúrgicos previos	185 (77.4)	47 (71.2)	138 (79.7)	0.157
Cirugía abdominal	145 (78.3)	35 (53)	110 (63.5)	0.451
Cirugía no abdominal	40 (21.6%)	12 (18.1)	28 (16.1)	0.451

Complicación quirúrgica	55 (23)	12 (18.1)	43(24.8)	0.273
Microbiológico				
Aislamiento >1 especie de Candida	33 (13.8)	8 (12.1)	25(14.4)	0.641
Hemocultivo positivo para Candida	20 (8.3)	7 (10.6)	13 (7.5)	0.440
Candidemia persistente	6 (2.5)	1 (1.5)	5 (2.8)	0.544
Hemocultivos al diagnóstico	162 (67)	48 (72.7)	114 (65.9)	0.312
Tratamiento				
Tratamiento empírico previo	54 (22.5)	16 (24.2)	38 (21.9)	0.707
Cambio del antifúngico inicial	83 (39)	25 (43.8)	58 (33.5)	0.159
Recaída al tratamiento	20 (8.3)	2 (3)	18 (10.4)	0.066
Tratamiento inicial inadecuado*	36/197 (18.2)	6/197 (17.1)	30/197 (18.5)	0.849

CIP: candidiasis invasiva profunda, RIC: rango intercuartil, DS: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, DIH: días de estancia hospitalaria, DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, ERC: enfermedad renal crónica, TRR: terapia de reemplazo renal, SOFA: evaluación de falla orgánica relacionada con sepsis, APACHE II (acrónimo en inglés): Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, PCR: proteína C reactiva.

* El denominador es 197 ya que 42 pacientes se excluyeron debido a que no se inició manejo antifúngico debido a que fallecieron antes del aislamiento biológico y/o que no encontraron sensibilidades en expediente.

Tabla 2 Susceptibilidad antifúngica de 230 aislamientos de especies de *Candida*

Especie	Aislamientos n=230 (%)	Resistencia FCZ (%)	Dosis dependiente FCZ (%)	Resistencia EQS (%)	Resistencia AmB (%)
<i>C. albicans</i>	88 (38.2)	2 (2.2)	-	0	0
<i>C. glabrata</i>	81 (35.2)	7 (8.6)	74 (91.4)	0	0
<i>C. tropicalis</i>	31 (13.4)	0	-	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	14 (6)	6 (42.8)	-	0	1 (7.1)
<i>C. krusei</i>	9 (3.9)	-	-	0	0
<i>Candida spp</i>	7 (3)	0	-	0	1 (14.2)
Total		15 (6.7)	74 (91.4)	0%	2 (0.86)

FCZ: fluconazol; AmB: anfotericina; EQS: equinocandinas

Tabla 3. Antifúngico utilizado posterior al ajuste

TRATAMIENTO DEFINITIVO	PACIENTES (%) N=230
Azoles	34 (14.7)
Previo uso de equinocandina	33 (14.3)
Previo uso de anfotericina B	1 (0.4)
Equinocandina	38 (16.5)
Previo uso de fluconazol	36 (15.6)
Previo uso de anfotericina B	2 (0.9)
Anfotericina B	11 (4.7)
Uso previo de fluconazol	3 (1.3)
Uso previo de equinocandina	8 (3.4)
Sin cambio en el tratamiento inicial	147 (63.9)

Tabla 4. Duración mediana de tratamiento de los 5 sitios más frecuentes de CIP.

Tipo de infección	Días de tratamiento
Abdominal/peritoneal	14 (8.5-24.5)
Pulmonar/pleural	25 (14-36)
Ósea	42 (11.5-187)
Tejidos blandos	21 (14-50)
Hepática	14 (9-24)

CIP: candidiasis invasiva profunda.

Tabla 5 Mortalidad intrahospitalaria asociado a aislamientos de *Candida*. Análisis univariado

Especie de <i>Cándida</i>	Total, de aislamientos: n=274 (%)	Aislamientos en paciente muertos n=74 (%)	Aislamientos en pacientes vivos n=200 (%)	p
<i>Cándida albicans</i>	112 (40.9)	29 (39.1)	83 (41.5)	0.730
<i>Cándida no albicans</i>	162 (59.1)	45 (60.8)	117 (58.5)	0.730
<i>C. glabrata</i>	86 (31.3)	21 (28.3)	65 (32.5)	0.514
<i>C. tropicalis</i>	36 (13.1)	13 (17.5)	23 (11.5)	0.187
<i>C. parapsilosis</i>	16 (5.8)	4 (5.4)	12 (6.0)	0.852
<i>C. krusei</i>	10 (3.6)	2 (2.7)	8 (4.0)	0.611
Otras especies de <i>Candida</i> *	14 (6.7)	5 (6.7)	9 (4.5)	0.451

* *C. lusitanae*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *Candida spp.*

Tabla 6 Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con CIP. Análisis multivariado

Muerte en la hospitalización	OR	IC 95%	p
Edad al ingreso	1.03	1.01-1.05	0.001
Malignidad hematológica	6.22	1.33-28.96	0.020
Estancia en UTI	2.37	1.12-4.99	0.023
Accesos venosos centrales	3.58	1.49-8.58	0.004
Cirrosis hepática	3.42	1.03-11.26	0.043
Leucocitos al diagnóstico	1.06	1.01-1.10	0.010

CIP: candidiasis invasiva profunda

Figura 1 Sitio de afectación de la CIP

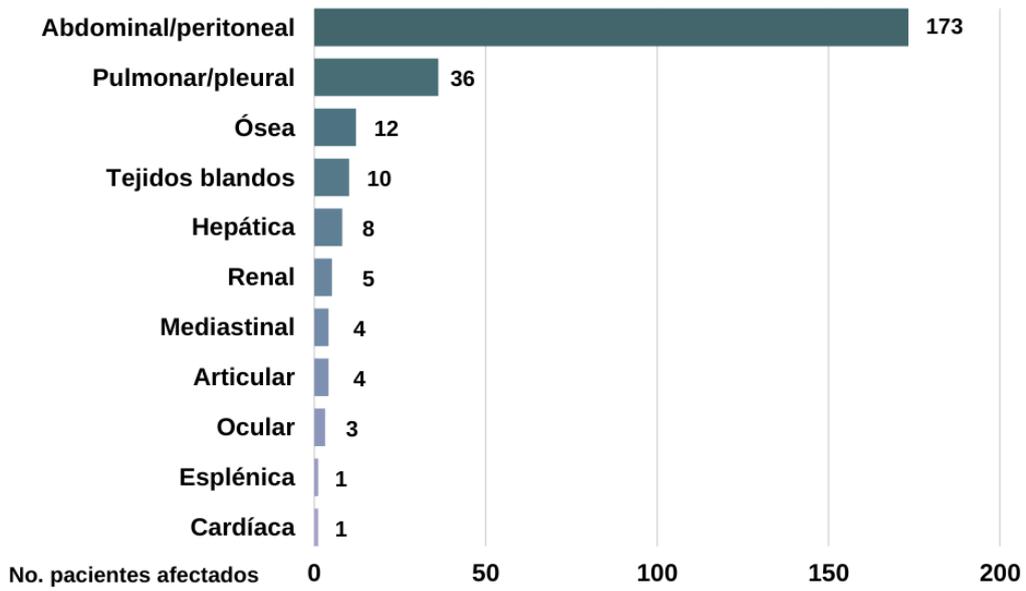


Figura 2 Tipos de cirugía abdominal realizadas

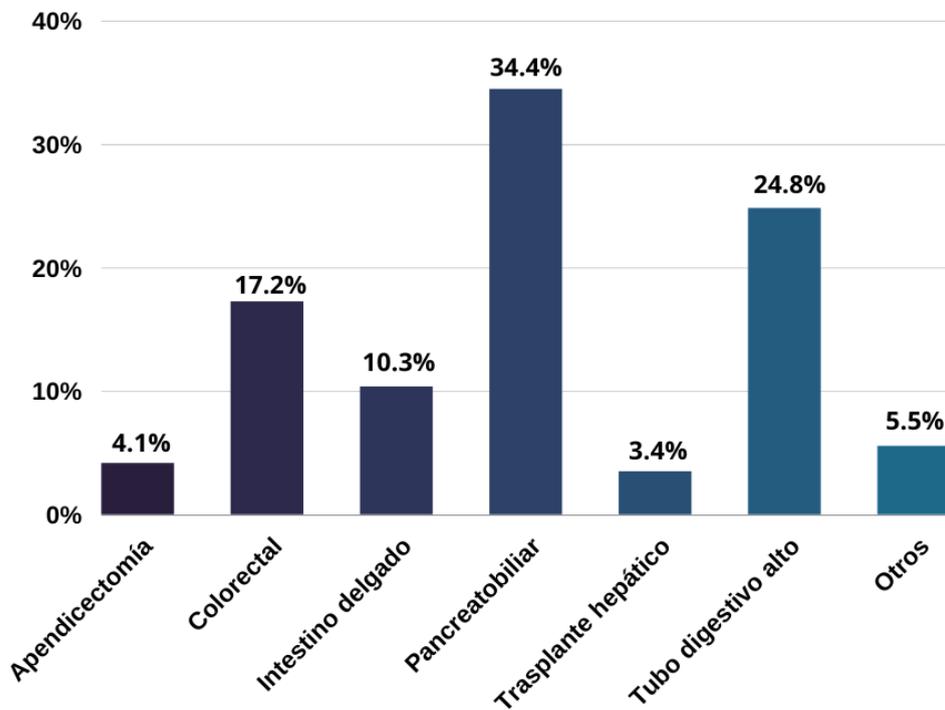


Figura 3 Distribución de especies de *Candida* aisladas

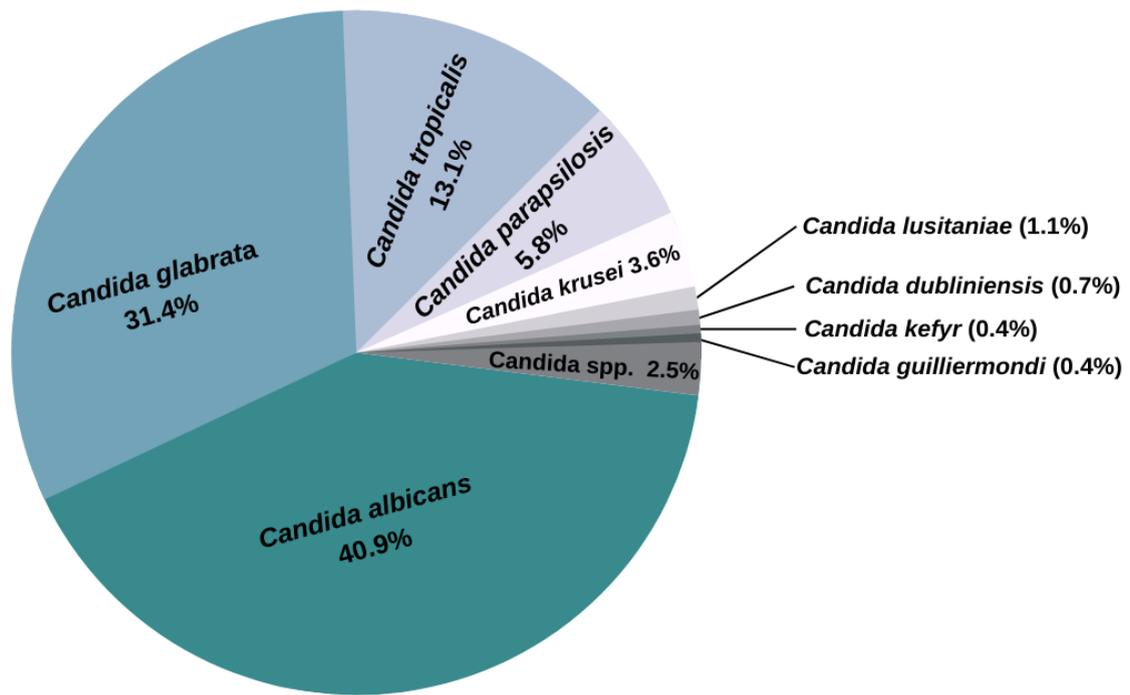


Figura 4 Distribución anual de especies de *Candida albicans* y *Candida* no albicans

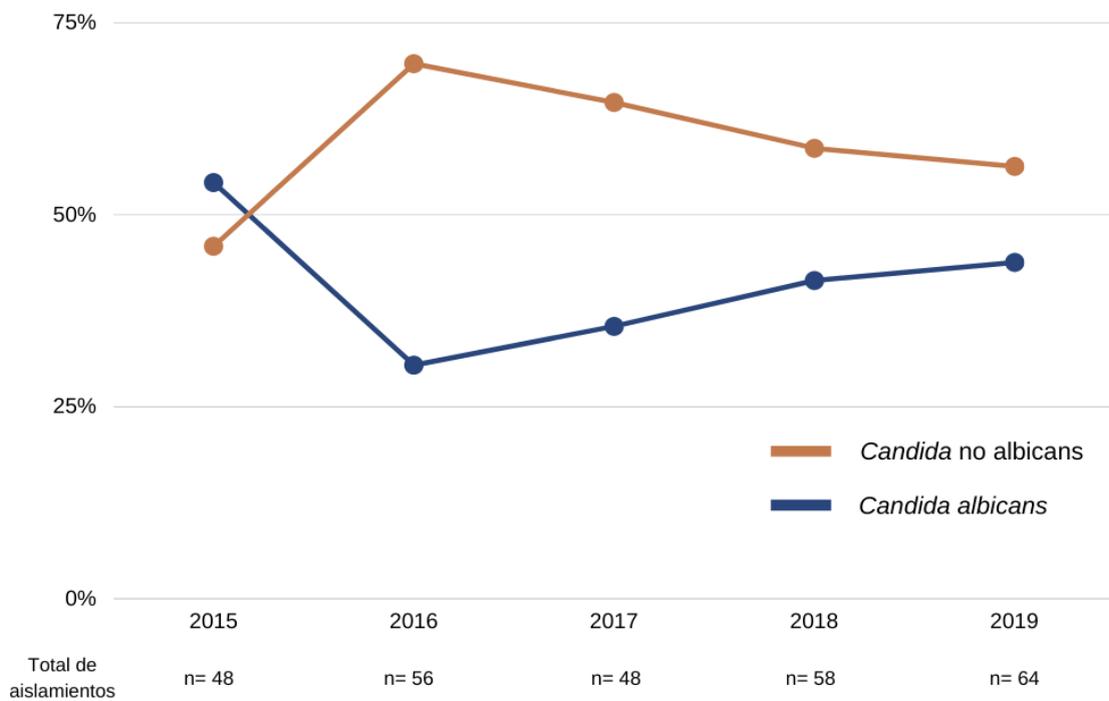
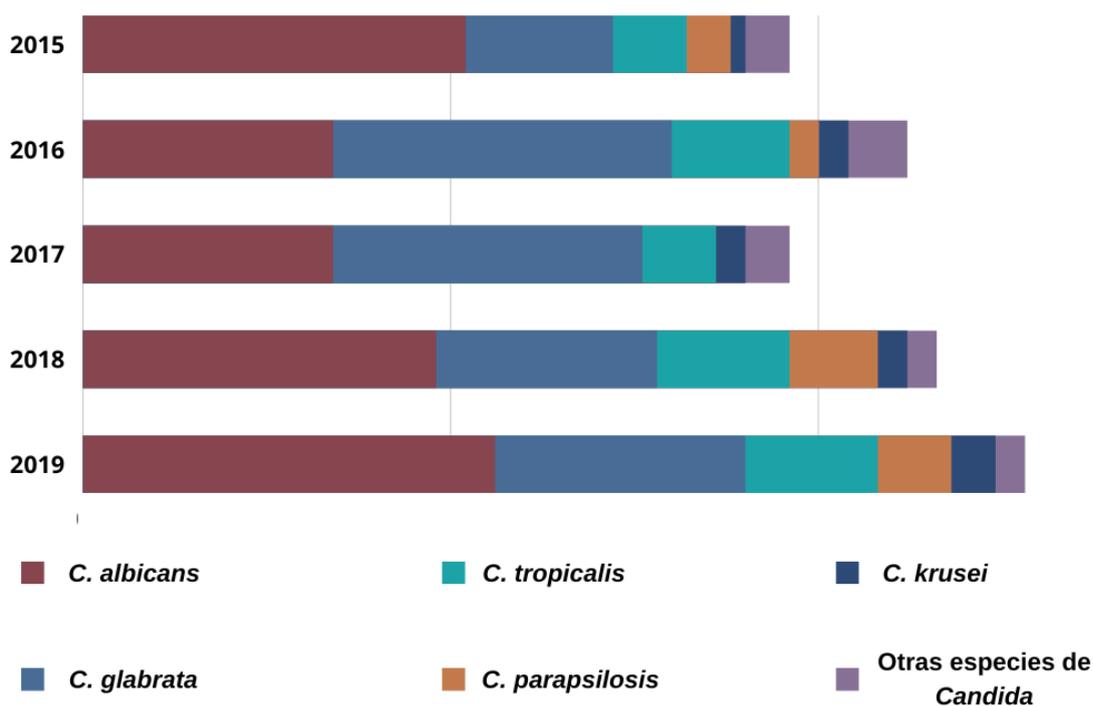


Figura 5 Distribución anual de especies de *Candida* aisladas



X. Discusión

A partir de los resultados que se obtuvieron, es de destacar las siguientes características de los pacientes con CIP. Un cuarto de los pacientes contaba con algún tipo de inmunosupresión y la mayoría no tenía el antecedente de estancia en UTI previo al diagnóstico. El principal sitio de afección fue el abdominal/peritoneal. Las especies de *Candida* no *albicans* fueron las que predominaron. Finalmente, se encontró una mortalidad intrahospitalaria elevada de un 27.7%.

En este estudio se identificaron 239 casos de CIP en un periodo de cinco años. Este número de casos es mayor en comparación a los casos de candidemia en el mismo hospital reportada en la tesis de González MF en el mismo hospital reportados en la tesis de González [43]. En este estudio se encontraron 105 casos de candidemia en un periodo de estudio de 2008 a 2013. Si bien el periodo de estudio fue diferente, es de destacar que existe el doble de casos en el mismo periodo de tiempo de CIP en comparación con candidemia en un mismo hospital. Los estudios reportan una mayor frecuencia de candidemia

que de CIP [13,44], sin embargo, estos resultados apoyan la idea de que la CIP sea más frecuente de lo que se pensaba, e incluso pudiera ser mayor a la candidemia.

La inmunosupresión se conoce como un factor de riesgo importante para el desarrollo de infecciones por *Candida* [45]. En este estudio se encontró que un cuarto de los pacientes presentó algún tipo de inmunosupresión, esto es muy similar a pacientes con candidemia en donde se ha encontrado una frecuencia entre el 20% y 25% [13,44,46].

Algo que destacó dentro de los resultados fue que el 75% de los pacientes no contaban con el antecedente de estancia en UTI previo al diagnóstico de CIP. Se sabe que una estancia en UTI aumenta el riesgo de infecciones por *Candida* y es uno de los sitios donde más frecuentemente se producen estas infecciones [46,47], sin embargo, en este estudio la presencia de CIP no se limitó a áreas de cuidados críticos e inclusive la mayoría de los pacientes no se encontraban en estas áreas previo al diagnóstico.

La afectación abdominal/peritoneal fue la más frecuente, esto es similar a lo reportado en la literatura [13,48,49]. Esto puede ser explicado debido a que la mayoría de los pacientes presentó antecedentes de un procedimiento quirúrgico abdominal, perforación de tubo digestivo o complicaciones postquirúrgicas como dehiscencia de anastomosis, que son factores de riesgo para desarrollar infección por *Candida* [18,50,51], sin embargo, en este estudio se encontró que cerca de un tercio de los casos de CIP tenían afección pulmonar, ósea, de tejidos blandos o hepática.

La mayoría de las CIP fueron ocasionadas por especies de *Candida* no albicans (59.1% vs 40.9). Este mismo hallazgo se ha encontrado en algunos estudios epidemiológicos, sobre todo de pacientes con candidemia, en donde representan entre el 56-62% de los aislamientos [52-55]. Esto es explicado dado que existe una variación geográfica en la frecuencia de los aislamientos de las especies de *Candida*, como lo reportó el estudio global de vigilancia antifúngica ARTEMIS DISK el cual analizó los aislamientos de *Candida* en 41 países durante 10 años [3]. Se encontró que las especies de *Candida* no albicans eran más frecuentes en la región de las Américas comparado con

otras partes del mundo, sin embargo, independientemente de la región geográfica, se observó un cambio epidemiológico global en donde las especies de *Candida* no albicans han aumentado su frecuencia sobre todo *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. En los resultados de este estudio podemos observar que a partir del año 2016 se presenta un cambio epidemiológico siendo más frecuentes los aislamientos por *Candida* no albicans y permaneciendo esta tendencia el resto del tiempo de estudio.

La resistencia global de las especies de *Candida* al fluconazol en este estudio fue de 6.7%, esto es discretamente menor a lo reportado de manera global en el estudio de ARTEMIS DISK que encontró una resistencia de 9.8% [3], sin embargo, al comparar con el estudio de González MF y cols. [55] que se realizó en población mexicana la resistencia fue del 6%, así mismo, las resistencias a equinocandinas y anfotericina fueron del 1.3% y 0.67% respectivamente, estos resultados similares a lo encontrado en este estudio. Con lo anterior se puede deducir que la tendencia de las resistencias globales a fluconazol y de otros antifúngicos se ha mantenido en porcentajes similares desde el año 2014.

Algunos estudios epidemiológicos sobre candidiasis invasiva incluyen una proporción de pacientes con CIP y se reportan mortalidades entre 35-41% (13,44), esta mortalidad es mayor a la encontrada en este estudio. Lo anterior puede ser explicado ya que todos los estudios fueron realizados en unidades de terapia intensiva en donde la gravedad de los pacientes es mayor. Al comparar la mortalidad encontrada en este estudio en los pacientes con CIP que se encontraban en una UTI, estos alcanzaron una mortalidad de 48%, esto asemejándose a las mortalidades reportadas en pacientes con candidemia [13,44,53,55].

Otro de los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria fue la cirrosis hepática. Estos pacientes presentan una desregulación inmunológica tanto de la inmunidad innata como de la adaptiva, propiciando un aumento en la frecuencia de infecciones de cualquier tipo [56]. Bassetti y cols. [57] encontraron una mortalidad hospitalaria a 30 días del 35.3% de los pacientes con cirrosis hepática y CIP con afección abdominal/peritoneal. Esto es menor a

lo que se vio en este estudio en donde encontramos una mortalidad del 50%, sin embargo, el número de pacientes en este estudio era menor.

Las neoplasias hematológicas son un grupo de enfermedades que presentan un elevado riesgo de presentar infecciones invasivas por *Candida* [11]. Debido a las características propias de estas entidades que presentan una afectación directa a las líneas mieloides o linfoides, la respuesta inmune a las infecciones fúngicas se puede ver comprometida condicionando un factor de riesgo importante de mortalidad de estos pacientes. Es de destacar que, a diferencia de la candidemia, en donde la población de pacientes hematológicos puede representar hasta el 30% [55], en la CIP no parece encontrarse una cantidad elevada de estos, en este estudio fue del 3.3%. Esto ya se había reportado en un estudio de Leroy y cols, [13] en donde encontraron un porcentaje similar de 4.6% a diferencia del 13.1% encontrado en pacientes con candidemia.

La presencia de accesos venosos centrales se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria, hallazgos que no se habían identificado previamente. Estos dispositivos son más frecuentes en pacientes con mayor complejidad y gravedad, sin embargo, un gran porcentaje de la población tenía un acceso vascular central previo al diagnóstico y no se encontraba en una UTI. Esto puede traducir que existe un exceso en la colocación accesos venosos centrales y ser un factor agregado para el desarrollo o persistencia de la candidiasis invasiva profunda, o bien, que existen una cantidad importante de pacientes graves fuera de la UTI. Existe evidencia en la candidemia que el retiro de los accesos vasculares se asocia a mejores desenlaces [13,55,58]. Esta intervención no se ha evaluado en pacientes con CIP, por lo que es motivo de futuras investigaciones.

La presencia de leucocitosis se asoció a mayores desenlaces adversos. Esto puede traducir un proceso inflamatorio importante que desencadena la infección por *Candida* [20] y por consecuencia una mayor afectación sistémica. Los hallazgos contrastan con lo encontrado en el estudio multicéntrico de Basseti y cols. [44] que evaluó desenlaces en pacientes con candidiasis invasiva en donde no se encontró que la leucocitosis se asocia con mortalidad, sin embargo, en ese estudio no se incluyó de manera independiente a la CIP por lo que se requieren más estudios para corroborar este hallazgo.

Este estudio tiene varias limitaciones. La primera, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio las conclusiones están limitadas en cuanto a la capacidad de predecir mortalidad. Si bien el análisis multivariado intenta controlar a los principales factores confusores, no se puede descartar el efecto de otras variables no evaluadas, como podría ser el efecto del retiro de catéteres centrales. En segundo lugar, este estudio fue basado en cultivos positivos, los cuáles se sabe que tienen una sensibilidad alrededor del 40% para el diagnóstico de candidiasis invasiva. Por lo anterior, en ausencia de otros métodos diagnósticos más sensibles como es el B-D-glucano, solo alcanzamos a analizar a aquellos pacientes con cultivo positivo.

Por otro lado, debido a que no existen estudios que evalúen de manera aislada a la CIP, por lo que, la gran mayoría de las comparativas salen de estudios que evaluaron de manera global a la candidiasis invasiva. Otra importante limitación fue que no se logró recuperar la susceptibilidad de todos los aislamientos de *Candida* obtenidos y que se incluyeron en el estudio, por lo que las resistencias solo representan una parte de la población total de las especies de *Candida*. Finalmente, no se evaluó que porcentaje de pacientes posterior al diagnóstico de candidiasis invasiva profunda ingresaron a una UTI por lo que no se pudo determinar el impacto de esta entidad en el ingreso a estas unidades.

XI. Conclusiones

En este estudio, la candidiasis invasiva profunda se presentó con mayor frecuencia en pacientes inmunosuprimidos, fuera de UTI. La manifestación más frecuente fue la el abdominal/peritoneal en casos con procedimientos quirúrgicos abdominales recientes. Las especies de *Candida* no albicans predominaron, con una frecuencia de resistencia a antifúngicos baja. La mortalidad de la candidiasis invasiva profunda fue mayor en pacientes con cirrosis, accesos venosos centrales y neoplasias hematológicas.

XII. Referencias

1. Brandt ME, Lockhart SR. Recent Taxonomic Developments with *Candida* and Other Opportunistic Yeasts. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012;6(3):170-177.
2. John E. Edwards. *Candida Species*. En: Editor(s): John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth Edition. W.B. Saunders;2015. Pages2879-2894.
3. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1366-1377.
4. Kumamoto CA. Inflammation and gastrointestinal *Candida* colonization. *Curr Opin Microbiol.* 2011;14(4):386-391.
5. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:71-92.
6. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18026.
7. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis.* 2021;72(Suppl 2):S121-S127.
8. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-163.
9. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi (Basel).* 2017;3(4):57.
10. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1110-1122.
11. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1445-1456.

12. Corzo-León DE, Armstrong-James D, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*. 2015 Oct;58 Suppl 5:34-44.
13. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-1618.
14. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 6:5-10.
15. 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;46(9):2902-2905.
16. Hernández-Dueñas AM, Vázquez-Larios M del R, Soto-Nieto GI, Rivera-Martínez E. Susceptibilidad de levaduras aisladas de hemocultivos en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio. *Rev Invest Clin*. 2009;61(4):294-299.
17. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM, et al. Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nat Med*. 2015;21(7):808-814.
18. Gonzalez-Lara MF, Ostrosky-Zeichner L. Invasive Candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(1):3-12.
19. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nature Rev. Immunol*. 2011; 11, 275–288.
20. Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, Gow NA. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nature Rev. Microbiol*. 2008;6, 67-78.
21. Li K, Underhill DM. C-Type Lectin Receptors in Phagocytosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2020;429:1-18.
22. de Ruyter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PH. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection*. 2009;37(6):522-527.
23. Grewe M, Tsiotos GG, Luque de-Leon E, Sarr MG. Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 1999;188(4):408-414. doi:10.1016/s1072-7515(98)00334-2.

24. Madney Y, Shalaby L, Elanany M, et al. Clinical features and outcome of hepatosplenic fungal infections in children with haematological malignancies. *Mycoses*. 2020;63(1):30-37.
25. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(3):137-142.
26. Franquet T, Müller NL, Lee KS, Oikonomou A, Flint JD. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: thin-section CT findings. *Radiology*. 2005;236(1):332-337.
27. Clancy CJ, Nguyen MH, Morris AJ. *Candida* mediastinitis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis*. 1997;25(3):608-613.
28. Sadegi BJ, Patel BK, Wilbur AC, Khosla A, Shamim E. Primary renal candidiasis: importance of imaging and clinical history in diagnosis and management. *J Ultrasound Med*. 2009;28(4):507-514.
29. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, et al. *Candida* Arthritis: Analysis of 112 Pediatric and Adult Cases. *Open Forum Infect Dis*. 2015;3(1):ofv207. Published 2015 Dec 23.
30. Pérez Blázquez E. Fondo de ojo en el paciente crítico no neutropénico: endoftalmitis candidiásica [Ophthalmoscopic examination in critically ill non-neutropenic patients: *Candida* endophthalmitis]. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23(1):16-19.
31. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis*. 2001;32(1):50-62.
32. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1284-1292.
33. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med*. 1988;108(1):88-100. doi:10.7326/0003-4819-108-1-88.
34. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, β -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1240-1248.

35. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(04):e1–e50.
36. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2092-2106.
37. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clin Infect Dis* 2012; 55:1338–51.
38. Anagnostakos K, Kelm J, Schmitt E, Jung J. Fungal periprosthetic hip and knee joint infections clinical experience with a 2-stage treatment protocol. *J Arthroplasty*. 2012;27(2):293-298.
39. Chhablani J. Fungal endophthalmitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:1191–201.
40. Sallam A, Taylor SR, Khan A, et al. Factors determining visual outcome in endogenous *Candida* endophthalmitis. *Retina* 2012; 32:1129–34.
41. Boland JM, Chung HH, Robberts FJ, et al. Fungal prosthetic valve endocarditis: Mayo Clinic experience with a clinicopathological analysis. *Mycoses*. 2011;54(4):354-360.
42. Fothergill AW, Sutton DA, McCarthy DI, Wiederhold NP. Impact of new antifungal breakpoints on antifungal resistance in *Candida* species. *J Clin Microbiol*. 2014 Mar;52(3):994-7.
43. González MF. Epidemiología, características clínicas y desenlaces de las infecciones del torrente sanguíneo por *Candida* spp en 5 años de vigilancia en dos centros de referencia en México [Tesis especialidad]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México;2014. https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/YET1TMS8Y9KF54YR4B3YND SMBUSX8J5TS4J7CDG7J1DBGHQTV1-46703?func=full-set-set&set_number=404660&set_entry=000011&format=999.
44. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care*. 2019;23(1):219.
45. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133-163.

46. Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2001-2014.
47. Darouiche RO. Candida in the ICU. *Clin Chest Med.* 2009;30(2):287-vii.
48. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1601-1610.
49. DiNubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: observations from a randomized clinical trial. *J Crit Care.* 2007;22(3):237-244.
50. Lee SC, Fung CP, Chen HY, et al. Candida peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(1):23-27.
51. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR, et al. Risk Factors for Intra-Abdominal Candidiasis in Intensive Care Units: Results from EUCANDICU Study. *Infect Dis Ther.* 2022;11(2):827-840.
52. Colombo AL, Guimarães T, Silva LR, et al. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(5):570-576.
53. Al-Dorzi HM, Sakkijha H, Khan R, et al. Invasive Candidiasis in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study in Two Tertiary Care Centers. *J Intensive Care Med.* 2020;35(6):542-553.
54. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One.* 2013;8(3):e59373.
55. González-Lara MF, Torres-González P, Cornejo-Juárez P, 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(1):753.
56. Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The Evolving Challenge of Infections in Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2317-2330.
57. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality in cirrhotic patients with candidemia and

intra-abdominal candidiasis: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2017;43(4):509-518.

58. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med.* 1998;104(3):238-245.