



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Programa de Doctorado 3139 Medicina: Microbiología

**Relación entre aislamientos en líquido
peritoneal y biopsia de tejido como factor
pronóstico de infección abdominal fúngica
complicada en pacientes intervenidos por
patología abdominal de urgencia**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Estefanía Martínez González

Dirigida por:

Dra. Rocío Armero Ibáñez

Dra. Rosa González Pellicer

Dr. Juan Vicente Llau Pitarch

Valencia, mayo 2025

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

- 1.- Apellidos y nombre: GONZÁLEZ PELLICER, ROSA MARIA N.I.F. 20809188F. Departamento/Instituto: MICROBIOLOGÍA. Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET.
- 2.- Apellidos y nombre: ARMERO IBAÑEZ, ROCÍO N.I.F. 85081330Y. Departamento/Instituto: ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN. Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET.
- 3.- Apellidos y nombre: LLAU PITARCH, JUAN VICENTE, N.I.F. 18934740J. Departamento/Instituto: ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN. Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET.

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: LLAU PITARCH, JUAN VICENTE .N.I.F: 18934740J. Departamento/Instituto: ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN. Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "RELACIÓN ENTRE AISLAMIENTOS EN LÍQUIDO PERITONEAL Y BIOPSIA DE TEJIDO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE INFECCIÓN ABDOMINAL FÚNGICA COMPLICADA EN PACIENTES INTERVENIDOS POR PATOLOGÍA ABDOMINAL DE URGENCIA", de D/Dña. ESTEFANÍA MARTÍNEZ GONZÁLEZ estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE (*favorable/desfavorable*) para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 16/ 06 /2025

Fdo.: [Firma]

ROSA
MARIA|
GONZALEZ
PELLICER
Firmado digitalmente por ROSA MARIA| GONZALEZ| PELLICER
Fecha: 2025.06.18 10:47:22 +02'00'

Director/a

Fdo.: [Firma]

ROCIO
ARMERO
IBÁÑEZ - DNI
85081330Y
Firmado digitalmente por ROCIO ARMERO IBAÑEZ - DNI 85081330Y
Fecha: 2025.06.18 08:20:19 +02'00'

Director/a

Fdo.: [Firma]

LLAU PITARCH
JUAN VICENTE
- 18934740J
Firmado digitalmente por LLAU PITARCH JUAN VICENTE - 18934740J
Fecha: 2025.06.17 09:59:20 +02'00'

Director/a

Fdo.: [Firma]

LLAU
PITARCH
JUAN
VICENTE -
18934740J
Firmado digitalmente por LLAU PITARCH JUAN VICENTE - 18934740J
Fecha: 2025.06.17 09:59:38 +02'00'

Tutor/a

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, la Dra. González, la Dra. Armero y el Dr. Llau por compartir conmigo su sabiduría y experiencia de forma incansable durante todos estos años.

A mis compañeros del Servicio de Anestesiología por ayudarme en la recogida de muestras durante sus guardias e interesarse a menudo por mis avances con el único motivo de mantener viva mi motivación hacia la tesis. Son un equipo humano increíble que ha hecho mucho más llevaderas interminables jornadas de trabajo.

A mis residentes por mantenerme en la necesidad de actualización constante y avivar a diario la ilusión por la anestesiología.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía, por facilitarme la recogida de muestras incluso a horas intempestivas y en guardias complicadas. La multidisciplinaridad es clave en la medicina actual.

A mis compañeros del Servicio de Microbiología por ayudarme desinteresadamente con el procesamiento de las muestras aun suponiendo una sobrecarga asistencial para ellos.

A los pacientes que participaron en el estudio por su generosidad y confianza, y porque sin ellos esta investigación no habría sido posible.

A la vida, por demostrarme que ni una pandemia mundial, ni una oposición, ni una dana te impiden seguir adelante.

A Rocío, mi jefa, mi amiga, mi madre anestésica... por todo y por tanto.

A mis padres, Alfonso y Amparo, por dedicarnos su vida entera y porque ellos siempre creyeron que esta tesis vería la luz incluso en los momentos en que ni yo misma era capaz de verlo.

A Jose, porque a su forma y quizás sin llegar a entender completamente lo que significa esta tesis, me ha ayudado a que el proyecto no cayera en el olvido.

A Hugo, por las innumerables horas robadas para que estas páginas pudieran ser escritas, por animarme a diario con su sonrisa, por sus visitas de madrugada al despacho y por esforzarse en entender lo que investigaba desde la inocencia de sus nueve añitos.

A todos los que de una manera u otra han contribuido a que esta tesis se hiciera realidad.

RESUMEN
ABSTRACT
RESUM

RESUMEN

Introducción: La peritonitis es una entidad nosológica con gran importancia epidemiológica ya que se acompaña de elevada morbilidad e importantes repercusiones de índole individual, social e institucional. El diagnóstico precoz de la peritonitis fúngica representa un reto para los facultativos, ya que históricamente sólo ha podido realizarse mediante el cultivo de muestras obtenidas en condiciones muy determinadas y además este cultivo tiene un rendimiento escaso. Disponer de una muestra que detecte con seguridad la invasión peritoneal permitiría disponer de una nueva herramienta diagnóstica para establecer un tratamiento óptimo y con ello mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es determinar si el cultivo positivo para hongos en muestras de tejido peritoneal obtenidas durante el acto quirúrgico se asocia al aislamiento de ese mismo hongo en la muestra de líquido peritoneal, y puede relacionarse como potencial causante, y por tanto favorecer la mala evolución de la infección abdominal.

Material y métodos: Estudio analítico, observacional y prospectivo de cohortes. Se planteó sobre pacientes con diagnóstico de peritonitis intervenidos quirúrgicamente de forma urgente en el Hospital Universitario Doctor Peset. Por cada paciente incluido en el estudio se recogieron variables demográficas, escalas de estratificación de gravedad y se tomaron tres muestras para hemocultivos, una muestra de líquido peritoneal, una biopsia de peritoneo proximal y dos biopsias de peritoneo distal. Estas muestras fueron cultivadas y los aislamientos fúngicos obtenidos se correlacionaron con la supervivencia y los factores de riesgo que presentaban los pacientes. Para obtener los resultados, los datos fueron tratados con el software de análisis estadístico R®, versión 4.2.3. Antes de iniciar el estudio fue valorado positivamente por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Dr. Peset.

Resultados: Se incluyeron 56 pacientes. De éstos, se descartaron 6 por problemas en el procesamiento de sus muestras biológicas. La muestra resultó ser paritaria en cuanto a género y la etiología más frecuente de la peritonitis fue la perforación de víscera hueca. La mayoría

de los pacientes (76%) presentaron un SOFA entre 7 y 12, la estancia media en la Unidad de cuidados críticos post quirúrgicos (UCCPQ) fue de cinco días y la estancia media en el hospital fue 12.3 días. Un 96% de los pacientes requirió perfusión de noradrenalina, un 94% requirió alguna modalidad de ventilación, un 56% presentó insuficiencia renal aguda y solo un paciente requirió temporalmente diálisis. El 100% de los líquidos abdominales analizados resultaron positivos para hongos, frente a un 49 % de resultados positivos en los hemocultivos, un 90% en las biopsias de peritoneo proximal y un 40% en la biopsias de peritoneo distal. Al relacionar estos datos con la supervivencia se obtuvo que en los pacientes con cultivo de líquido peritoneal positivo para hongos que sobrevivieron, el cultivo de la biopsia de peritoneo proximal fue en su mayoría negativo (30.3%), y el hongo más frecuentemente encontrado fue *Candida albicans* (26%). Los pacientes que no sobrevivieron fueron mayoritariamente aquellos con ambos resultados (líquido peritoneal y biopsias) positivos.

Conclusiones: No todos los líquidos positivos para hongos implican candidiasis invasivas y mala evolución. El aislamiento de hongos en muestras de tejido peritoneal, sí se relaciona con la posible diseminación de la infección y hace muy probable el diagnóstico de infección fúngica invasiva (IFI). En nuestro estudio a mayor número de aislamientos positivos para hongos en las distintas muestras, mayor probabilidad de candidiasis invasiva y menor probabilidad de supervivencia. Es por esto que tras este estudio, la toma de biopsias proximales al foco de origen de la infección podría postularse como una posible herramienta prometedora para el manejo de este tipo de pacientes.

Palabras clave: Candidiasis invasiva, Infección fúngica invasiva, peritonitis fúngica, peritonitis.

ABSTRACT

Introduction: Peritonitis is a nosological entity of significant epidemiological importance, as it is accompanied by high morbidity and mortality, as well as considerable individual, social, and institutional repercussions. Early diagnosis of fungal peritonitis presents a challenge for clinicians, as historically it has only been possible through cultures of samples obtained under very specific conditions, and even then, such cultures have a low diagnostic yield. Having a sample that reliably detects peritoneal invasion would provide a new diagnostic tool to establish optimal treatment and, in turn, improve the prognosis of these patients.

Objectives: The main objective of this study is to determine whether a positive fungal culture from peritoneal tissue samples obtained during surgery is associated with the isolation of the same fungus in the peritoneal fluid sample, and whether this relationship could suggest its role as a potential causative agent, thereby contributing to the poor progression of abdominal infection.

Materials and Methods: This is an analytical, observational, and prospective cohort study. It involved patients diagnosed with peritonitis who under urgent surgical intervention at the Dr. Peset University Hospital. For each patient included in the study, demographic variables and severity stratification scales were recorded. Three blood culture samples, one peritoneal fluid sample, one proximal peritoneal biopsy, and two distal peritoneal biopsies were taken. These samples were cultured, and the fungal isolates obtained were correlated with patient survival and associated risk factors. To obtain the results, data were processed using the R® statistical analysis software, version 4.2.3. The study was positively evaluated by the Clinical Research Ethics Committee of Dr. Peset University Hospital before it began.

Results: A total of 56 patients were included in the study, of which 6 were excluded due to problems in sample processing. The remaining sample was gender-balanced, and the most common cause of peritonitis was hollow viscus perforation. Most patients (76%) had a SOFA score between 7 and 12. The average stay in the Post-Surgical Critical Care Unit (UCCPQ)

was five days, and the average hospital stay was 12.3 days. A total of 96% of patients required norepinephrine infusion, 94% required some form of ventilation, 56% developed acute kidney injury, and only one patient temporarily required dialysis. All abdominal fluid samples analyzed tested positive for fungi, compared to 49% of positive blood cultures, 90% of positive proximal peritoneal biopsies, and 40% of positive distal peritoneal biopsies. When these findings were related to survival, it was observed that among patients with positive fungal cultures in peritoneal fluid who survived, most had negative proximal peritoneal biopsy cultures (30.3%) and the most frequently identified fungus was *Candida albicans* (26%). Patients who did not survive were mostly those with both peritoneal fluid and biopsy samples testing positive.

Conclusions: Not all fungal-positive peritoneal fluids indicate invasive candidiasis or a poor clinical outcome. The isolation of fungi in peritoneal tissue samples is associated with possible dissemination of infection and strongly supports the diagnosis of invasive fungal infection (IFI). In our study, a higher number of fungal-positive isolates across different sample types was associated with an increased likelihood of invasive candidiasis and a decreased likelihood of survival. Based on these findings, obtaining biopsies proximal to the origin of the infection could be proposed as a promising tool in the management of these patients.

Keywords: Invasive candidiasis, Invasive fungal infection, Fungal peritonitis, Peritonitis.

RESUM

Introducció: La peritonitis és una entitat nosològica amb una gran importància epidemiològica, ja que es troba associada a una elevada morbiditat i mortalitat, així com a repercussions rellevants d'índole individual, social i institucional. El diagnòstic precoç de la peritonitis fúngica suposa un repte per al personal facultatiu ja que històricament només ha sigut possible mitjançant el cultiu de mostres obtingudes en condicions molt concretes, i a més aquest cultiu té un rendiment escàs. Disposar d'una mostra que permeti detectar de manera fiable la invasió peritoneal suposaria una nova eina diagnòstica per establir un tractament òptim i, per tant, millorar el pronòstic d'aquest tipus de pacients.

Objectius: L'objectiu principal d'aquest estudi és determinar si el cultiu positiu per a fongs en mostres de teixit peritoneal obtingudes durant l'acte quirúrgic s'associa a l'aïllament d'eixe mateix fong en la mostra de líquid peritoneal, i si pot considerar-se un possible agent causant, afavorint així la mala evolució de la infecció abdominal.

Material i mètodes: Es tracta d'un estudi analític, observacional i prospectiu de cohorts. Es va desenvolupar en pacients amb diagnòstic de peritonitis intervinguts quirúrgicament amb caràcter urgent a l'Hospital Universitari Doctor Peset. Per cada pacient inclòs a l'estudi es van recollir variables demogràfiques, escales d'estratificació de gravetat i es van prendre tres mostres per a hemocultius, una mostra de líquid peritoneal, una biòpsia de peritoneu proximal i dues biòpsies de peritoneu distal. Aquestes mostres foren cultivades i els aïllaments fúngics obtinguts es van correlacionar amb la supervivència i els factors de risc que presentaven els pacients. Per obtenir els resultats, les dades foren tractades amb el programari d'anàlisi estadística R®, versió 4.2.3. L'estudi va ser prèviament valorat positivament pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Dr. Peset.

Resultats: Es van incloure 56 pacients. D'aquests, se'n van descartar 6 per problemes en el processament de les mostres. La mostra va resultar paritària pel que fa al gènere, i l'etiologia més freqüent de la peritonitis va ser la perforació de víscera buida. La major part dels

pacients (76%) presentaren un índex SOFA entre 7 i 12. L'estada mitjana a la Unitat de Cures Críiques Postquirúrgiques (UCCPQ) va ser de cinc dies, i l'estada mitjana hospitalària va ser de 12,3 dies. Un 96% dels pacients va requerir perfusió de noradrenalina, un 94% algun tipus de ventilació, un 56% va presentar insuficiència renal aguda i només un pacient va requerir diàlisi de manera temporal. El 100% dels líquids abdominals analitzats van resultar positius per a fongs, front d'un 49% de positius en els hemocultius, un 90% en les biòpsies de peritoneu proximal i un 40% en les biòpsies de peritoneu distal. En correlacionar aquestes dades amb la supervivència, es va observar que, entre els pacients amb cultiu positiu per a fongs en líquid peritoneal que van sobreviure, la biòpsia de peritoneu proximal va resultar majoritàriament negativa (30,3%). El fong més freqüentment trobat va ser *Candida albicans* (26%). Els pacients que no van sobreviure foren principalment aquells amb resultats positius tant en líquid peritoneal com en biòpsies.

Conclusions: No tots els líquids peritoneals positius per a fongs impliquen candidiasi invasiva ni una evolució desfavorable. L'aïllament de fongs en mostres de teixit peritoneal sí es relaciona amb una possible disseminació de la infecció i fa molt probable el diagnòstic d'infecció fúngica invasiva (IFI). En el nostre estudi, com més gran era el nombre d'aïllaments positius per a fongs en les diferents mostres, major era la probabilitat de candidiasi invasiva i menor la de supervivència. És per això que, a partir d'aquest estudi, la presa de biòpsies pròximes al focus d'origen de la infecció podria considerar-se una eina prometedora en el maneig d'aquest tipus de pacients.

Paraules clau: Candidiasi invasiva, Infecció fúngica invasiva, Peritonitis fúngica, Peritonitis.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN / ABSTRACT / RESUM	9
RESUMEN.....	11
ABSTRACT.....	13
RESUM.....	15
ÍNDICES	17
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	23
ÍNDICE DE TABLAS	25
ÍNDICE DE FIGURAS	27
1. INTRODUCCIÓN.....	29
2. MARCO TEÓRICO.....	35
2.1. Concepto y clasificación de peritonitis	37
2.2 Aspectos epidemiológicos y microbiológicos de la peritonitis	39
2.3 Infección candidiásica invasiva	41
2.3.1 Aspectos generales de la infección candidiásica invasiva.....	41
2.3.2 Tipos de IFI: fungemia y peritonitis fúngica	45
2.3.2.1 IFI fungémica o candidémica	45
2.3.2.2 IFI peritoneal o peritonitis fúngica.....	47
2.4 Aspectos diagnósticos de IFI: candidemia y/o candidiasis peritoneal.....	49
2.4.1 Pruebas diagnósticas de infección fúngica invasiva.....	49
2.4.2 Diagnóstico de candidemia.....	51
2.4.3 Diagnóstico de candidiasis peritoneal.....	52
2.4.3.1 Diagnóstico microbiológico de candidiasis peritoneal	54
2.4.3.2 Diagnóstico clínico de candidiasis peritoneal.....	57
2.5 Guías de tratamiento de candidiasis peritoneal.....	60

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	71
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
4.1 Hipótesis	77
4.2 Objetivos	78
5. MATERIALY MÉTODOS	79
5.1 Aprobación del proyecto por el comité ético	81
5.2 Diseño del estudio.....	81
5.3 Características del hospital	82
5.4 Población a estudio: criterios de inclusión / exclusión de pacientes	83
5.5 Recogida y procesado de muestras biológicas	84
5.6 Sistema utilizado en la recogida de datos.....	87
5.7 Medios utilizados.....	89
5.8 Búsqueda bibliográfica	90
5.9 Base de datos. Variables recogidas	91
5.10 Análisis estadístico	97
6. RESULTADOS	99
6.1 Estadística descriptiva	101
6.1.1 Características de la población de estudio	101
6.1.2 Clasificación ASA de los pacientes	102
6.1.3 Presencia de factores de riesgo para candidiasis invasora.....	103
6.1.4 Características de las peritonitis a estudio.....	104
6.1.4.1 Tipo de peritonitis.....	104
6.1.4.2 Diagnóstico de la peritonitis según el foco originario	104
6.1.5 Características de gravedad en la población a estudio	105
6.1.5.1 Puntuaciones en la escala SOFA	105
6.1.5.2 Puntuación en la escala APACHE II.....	108
6.1.6 Características del episodio asistencial.....	110
6.1.6.1 Total de días de estancia en UCCPQ	110
6.1.6.2 Total de días de estancia hospitalaria durante el episodio asistencial.....	110
6.1.6.3 Necesidad de noradrenalina como vasoactivo	111
6.1.6.4 Necesidad de Ventilación mecánica más allá del intraoperatorio.....	112
6.1.6.5 Aparición de Insuficiencia renal en el intraoperatorio.....	113
6.1.7 Características microbiológicas de las muestras estudiadas.....	114

6.1.7.1 Resultados microbiológicos de los hemocultivos	114
6.1.7.2 Resultados microbiológicos de los cultivos de líquido peritoneal	115
6.1.7.3 Resultados microbiológicos de los cultivos de la biopsia de peritoneo proximal	116
6.1.7.4 Resultados microbiológicos de los cultivos de la biopsia de peritoneo distal...	117
6.1.8 Análisis de datos de supervivencia	118
6.1.8.1 Resultados de la supervivencia del paciente al alta del hospital.....	118
6.1.8.2 Resultados de la supervivencia del paciente al año.....	119
6.2 Estadística inferencial.....	120
6.2.1 Relación entre aislamientos en líquido peritoneal y supervivencia.....	120
6.2.2 Relación entre aislamientos en líquido peritoneal y factores de riesgo	121
6.2.3 Relación entre aislamientos en biopsia de peritoneo proximal y supervivencia al año.....	122
6.2.4 Relación entre aislamientos en biopsia de peritoneo proximal y factores de riesgo ..	123
6.2.5 Relación entre aislamientos en biopsia de peritoneo distal y supervivencia al año....	124
6.2.6 Relación entre aislamientos en biopsia de peritoneo distal y factores de riesgo ...	125
6.2.7 Relación entre aislamientos en hemocultivos y supervivencia al año	126
6.2.8 Relación entre aislamientos en hemocultivos y factores de riesgo	127
6.2.9 Regresión logística para la supervivencia	128
6.2.10 Otras visualizaciones	128
7. DISCUSIÓN	133
8. CONCLUSIONES	145
9. BIBLIOGRAFÍA.....	149
10. ANEXOS.....	161
ANEXO 1 Aprobación CEIC.....	163
ANEXO 2 Cuaderno manual de recogida de datos.....	164
ANEXO 3 Documento de consentimiento informado al paciente.....	166
ANEXO 4 Escala SOFA.....	171
ANEXO 5 Escala APACHE II.....	172
ANEXO 6 Escala de Glasgow	173
ANEXO 7 Escala APS.....	174
ANEXO 8 Variables recogidas del cuaderno manual para codificar en Excel	175
ANEXO 9 Clasificación ASA.....	177

LISTADO DE ABREVIATURAS

AKIN	"Acute Kidney Injury" Daño renal agudo.
APS	Acute Physiologic Score.
BDG	Test de detección de 1,3- b-D-glucano.
BHI	"Brain Heart Broth", caldo de cultivo corazón- cerebro .
BiPAP	Modalidad de ventilación mecánica no invasiva con presión positiva durante la inspiración y la expiración.
CAGTA	"Candida albicans germ tube antibody".
cc	Centímetros cúbicos, mililitros.
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica.
CLI	Cultivo de larga incubación.
CPR	"Clinical Predictor Score".
CPAP	Modalidad de ventilación mecánica no invasiva con presión positiva durante la expiración.
DMO	Disfunción de Múltiples Órganos.
DRF	"Damage Reponse Framework".
DE	Desviación estándar.
ESCMID	Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.
EVR	<i>Enterococo</i> spp. resistente a vancomicina.
Etc	Etcétera.
FC	Frecuencia Cardiaca.
FR	Frecuencia Respiratoria.
h	Hora.
H0	Hipótesis nula.
HDFVVC	Hemodiafiltración veno-venosa continua.
IC o CI	Índice de colonización.
ICC	Índice de colonización corregido o Índice de Pittet.
ID	Número de identificación del paciente, coincide con el número de historia clínica.
IDSA	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.
IFI	Infección Fúngica invasiva.

LOPD	Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.
Maldi- Toff	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight.
MDR	"Multi drug resistant", patógenos multiresistentes.
mg	Miligramo.
min	Minuto.
ml	Mililitro.
MPM	Mortality Prediction Model .
N	Tamaño muestral.
NHC	Número de historia clínica.
OAF	Oxigenoterapia de Alto Flujo. Modo de ventilación mecánica no invasiva.
PA	Presión Arterial.
PBE	Peritonitis Bacteriana Espontánea.
pg	Picogramos
PK/PD	Cociente farmacocinético/ farmacodinámico de un fármaco.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
Rpm	Revoluciones por minuto.
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina.
SCN	<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos.
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
SPS	Polianetol sulfonato sódico.
TAC	Tomografía Axial Computerizada.
TESEO	Fichero central de tesis doctorales de España.
TDX	Tesis doctorals en xarxa.
TSR	Terapia de sustitución renal.
UFC	Unidades formadoras de colonias.
UCCPQ	Unidad de cuidados críticos post-quirúrgicos, Unidad de reanimación, Unidad de cuidados críticos de anestesia.
VPN	Valor predictivo negativo.
VPP	Valor predictivo positivo.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1. Criterios para el diagnóstico de fungemia	52
Tabla 2.2. Recomendaciones para la toma de muestras microbiológicas	55
Tabla 2.3. Variabilidad en los parámetros farmacocinéticos de los diferentes antifúngicos ...	64
Tabla 5.1. Recomendaciones de la SEIMC en la recogida de muestras biológicas	84
Tabla 5.2. Clasificación AKIN.....	93
Tabla 6.1. Distribución de la variable sexo en la población de estudio	101
Tabla 6.2. Distribución de la variable edad en la población de estudio.	102
Tabla 6.3. Distribución de pacientes según criterios de riesgo para IFI	103
Tabla 6.4. Puntuación en la escala SOFA al ingreso en la UCCPQ	106
Tabla 6.5. Puntuación en la escala SOFA a las 48h de ingreso en la UCCPQ	107
Tabla 6.6. Puntuaciones obtenidas por los pacientes en la escala APACHE al ingreso	108
Tabla 6.7. Registro del número de días de ingreso en la UCCPQ (excluido dato outlier).....	110
Tabla 6.8. Registro del número de días de ingreso en el hospital	111
Tabla 6.9. Duración en días de la necesidad de Noradrenalina.....	112
Tabla 6.10. Días que los pacientes requirieron ventilación mecánica en el postoperatorio (filtrado el paciente que se considera " outlier").	113
Tabla 6.11. Pacientes que presentaron insuficiencia renal en el postoperatorio	113
Tabla 6.12. Días que los pacientes presentaron insuficiencia renal en el postoperatorio	114
Tabla 6.13. Supervivencia de los pacientes al alta del episodio asistencial.....	118
Tabla 6.14. Supervivencia de los pacientes al año del episodio asistencial.....	119
Tabla 6.15. Resultados microbiológicos obtenidos en las biopsias proximales y los líquidos peritoneales en relación con la supervivencia de los pacientes.	131

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1. Resumen de los diferentes índices propuestos como predictores de candidiasis invasiva (Elhouifi et al. 2020) (66).....	60
Figura 2.2. Aproximación al tratamiento de la IFI tomada del Consenso de Jávea y el Proyecto Épico 3 (34,52).....	67
Figura 2.3. Aproximación al tratamiento de la IFI si se dispone de medición del BDG de forma habitual (1).	68
Figura 2.4. Algoritmo de tratamiento de la candidiasis Intrabdominal propuesta por Maseda et al. 2023 (54).....	69
Figura 5.1. Etiqueta identificativa de paciente.	88
Figura 6.1. Clasificación ASA de los pacientes del estudio.	103
Figura 6.2. Tipo de peritonitis según su origen en los pacientes del estudio.	105
Figura 6.3. Distribución de diagnósticos etiológicos que provocaron la peritonitis.	106
Figura 6.4. Cambios en la escala SOFA a las 48h de ingreso en la UCCPQ.	108
Figura 6.5. Comparación de las distribuciones obtenidas en las escalas SOFA y APACHE en los pacientes de la muestra.....	110
Figura 6.6. Relación entre mortalidad y puntuación obtenida en las escalas de gravedad. ...	110
Figura 6.7. Pacientes que requirieron ventilación mecánica en el postoperatorio.	113
Figura 6.8. Resultados microbiológicos de los hemocultivos.	116
Figura 6.9. Resultados microbiológicos de los cultivos de las muestras de líquido peritoneal.	117
Figura 6.10. Resultados microbiológicos de los cultivos de biopsia de peritoneo proximal...	117
Figura 6.11. Comparación de aislamientos fúngicos entre peritoneo proximal y líquido peritoneal.	118
Figura 6.12. Resultados microbiológicos de las muestras de peritoneo distal.	119
Figura 6.13. Relación entre los resultados obtenidos en el cultivo del líquido peritoneal y la supervivencia de los pacientes.	121

Figura 6.14. Relación entre los resultados obtenidos en el cultivo del líquido peritoneal y los factores de riesgo que presentan los pacientes.....	122
Figura 6.15. Relación entre los resultados obtenidos en la biopsia de peritoneo proximal y la supervivencia a un año de los pacientes.....	123
Figura 6.16. Relación entre los resultados obtenidos en la biopsia de peritoneo proximal y los factores de riesgo que presentan los pacientes.....	124
Figura 6.17. Relación entre los resultados obtenidos en la biopsia de peritoneo distal y la supervivencia de los pacientes al año.....	125
Figura 6.18. Relación entre los resultados obtenidos en la biopsia de peritoneo distal y los factores de riesgo que presentan los pacientes.	126
Figura 6.19. Relación entre resultados obtenidos en los hemocultivos y supervivencia al año de los pacientes.	127
Figura 6.20. Relación entre los resultados obtenidos en los hemocultivos y los factores de riesgo que presentan los pacientes.	128
Figura 6.21. Resultados microbiológicos obtenidos en las biopsias proximales y en los líquidos peritoneales en relación con la supervivencia al año de los pacientes.	130
Figura 6.22. Resultados microbiológicos obtenidos en las biopsias proximales y los líquidos peritoneales en relación con los factores de riesgo para IFI de los pacientes.	131

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las peritonitis constituyen una entidad nosológica de enorme interés por su gravedad asociada a su elevada morbi-mortalidad, así como por las repercusiones de índole individual, social e institucional que provocan. Son la segunda causa de ingreso en Unidades de Críticos y representan entre un 5.8- 10% de los ingresos en Unidades de Críticos generales, sólo por detrás de los ingresos por neumonía (1).

A pesar de las mejoras introducidas en el manejo quirúrgico y las continuas actualizaciones en terapia antimicrobiana empírica, la incidencia de ingresos por peritonitis en unidades de críticos no disminuye tan rápido como cabría esperar, manteniéndose estable durante las últimas décadas (2, 3).

La peritonitis fúngica, que es el principal objeto de estudio de este trabajo, es aquella peritonitis que se produce como resultado de la invasión del peritoneo por un hongo, generalmente del género *Candida* spp. Aunque la peritonitis por hongos es una entidad menos frecuente que la peritonitis bacteriana es una patología potencialmente grave con consecuencias importantes para la salud del paciente.

Actualmente el tratamiento de todas las peritonitis se basa en tres pilares: el buen control del foco infeccioso, la administración precoz de terapia antimicrobiana empírica con posterior ajuste rápido mediante tratamiento dirigido frente al microorganismo, y las terapias de soporte. Sin estos tres pilares de tratamiento, que permiten un adecuado control del foco, la peritonitis podría llegar a tener una mortalidad de casi el 100% según algunas series (4, 5, 6).

El término "control del foco", que se extrajo de las primeras guías internacionales para el manejo a la sepsis severa y el shock séptico de la *Surviving Sepsis Campaign* (7), inicialmente se atribuyó al manejo del foco estrictamente de forma quirúrgica, si bien con el tiempo y a lo largo de las últimas actualizaciones de estas mismas guías, el concepto de control del foco se ha ampliado a otras técnicas que no implican necesariamente cirugía, como son el drenaje de abscesos o colecciones,

el desbridamiento de tejidos necróticos, la retirada de dispositivos infectados o los lavados del compartimento abdominal donde tuvo origen de la infección, tal y como se recoge en la última edición de las guías *Surviving Sepsis Campaign* en 2021 (8).

Para el manejo quirúrgico del foco de la peritonitis, se han publicado numerosas guías (1, 9, 10, 11), donde la mayoría de estrategias dependen de los hallazgos intraoperatorios, las enfermedades concomitantes del paciente, la severidad de la enfermedad y lo evolucionada que se encuentre la patología en el momento del diagnóstico. En base a estos factores podrá plantearse un manejo conservador, quirúrgico (ya sea laparotómico o laparoscópico) y/o intervencionista/ percutáneo. Así, en casos complejos, con abdómenes hostiles y colecciones técnicamente drenables, el manejo percutáneo debe valorarse seriamente, ya que en muchos casos es el procedimiento más adecuado por ser el menos invasivo para la situación del paciente en ese momento.

Esto va en la línea del concepto de *"Cirugía de control de daños"* o *"Damage control surgery"*, concepto extraído de las guías del paciente traumático (12) que puede ser aplicado a la sepsis de origen abdominal, y que hace referencia a la posibilidad de dejar el abdomen temporalmente abierto, sacar una ostomía temporal o diferir la anastomosis para realizar el tratamiento definitivo en un segundo tiempo cuando el paciente se encuentre más estable.

El segundo pilar de tratamiento de las peritonitis, lo constituyen las medidas de soporte. Entendemos por medidas de soporte aquellos tratamientos auxiliares que se realizan en las unidades de críticos: el control hemodinámico, respiratorio y analgésico, el control de la sedación, las medidas para optimizar la función renal, la fluidoterapia, la nutrición y la anticoagulación ya sea farmacológica o mecánica como medida de tromboprofilaxis. Aproximadamente un 10% de los pacientes con peritonitis desarrollan un shock séptico que les hace subsidiarios de medidas de soporte que requieren ingreso en unidades especializadas (13, 14). Estas medidas de soporte son esenciales en el tratamiento del paciente con peritonitis. Según las últimas guías de la *Surviving Sepsis Campaign* (8), estas medidas deben ser iniciadas en el preoperatorio tan pronto como se sospeche la infección, deben ser continuadas durante todo el acto quirúrgico y deben prolongarse en el postoperatorio el tiempo que sea necesario.

El tercer pilar del tratamiento lo constituye la instauración del tratamiento antibiótico de forma precoz. Según las últimas guías (8) es una recomendación fuerte iniciar la terapia antimicrobiana inmediatamente en cuanto se sospeche el diagnóstico, e idealmente debe iniciarse dentro de la primera hora.

El aumento creciente de patógenos multirresistentes complica la elección del tratamiento empírico precoz, lo que podría justificar en parte por qué las peritonitis no disminuyen su incidencia a pesar de las mejoras introducidas en su tratamiento (2).

Entendemos por patógenos multirresistentes (MDR) según el concepto de Magiorakos *et al.* a propuesta de expertos internacionales (15), aquellos microorganismos que presentan falta de sensibilidad al menos a un agente en tres o más categorías antimicrobianas (penicilinas de espectro extendido, carbapenems, cefalosporinas, aminoglucósidos y fluorquinolonas para bacterias gramnegativas; y a ampicilina, vancomicina, fluorquinolonas, fosfomicina y linezolid para bacterias grampositivas). Ejemplo de estos MDR son entre los grampositivos: *Staphylococcus aureus* meticilinresistente (SARM), *Staphylococcus coagulasa* negativos (SCN) y *Enterococcus* vancomicina resistentes (EVR). Entre los MDR gramnegativos destacan: las enterobacterias productoras de betalactamasas con resistencia a quinolonas y/o productoras de carbapenemasas, así como las bacterias gramnegativas no fermentadoras como *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) o *Acinetobacter baumannii* (*A. Baumannii*) (1).

Los MDR son más frecuentes en pacientes que cumplen determinados criterios que incluyen: el tratamiento previo con corticoesteroides, la exposición en los últimos tres meses a tratamiento antibiótico de amplio espectro, la presencia de enfermedad hepática o enfermedad pulmonar, el trasplante de órgano o aquellos casos en los que la duración de la estancia hospitalaria es mayor de 5 días (1).

De forma similar a las bacterias entendemos por especies fúngicas multirresistentes aquellas cepas de hongos que han desarrollado resistencia a múltiples antifúngicos, lo que limita sus opciones de tratamiento (16). Este tipo de infecciones son cada vez más frecuentes en nuestro medio y afectan sobre todo a pacientes inmunocomprometidos y a los pacientes ingresados en las unidades de críticos. El aumento de especies fúngicas resistentes a los antifúngicos se ha relacionado con el tratamiento extensivo, los niveles subterapéuticos que se alcanzan en algunos focos de infección por dificultad de acceso del fármaco, y el secuestro del antifúngico por el biofilm de la matriz del hongo; todo esto dificulta el control óptimo de la infección por hongos y aumenta las resistencias. Este aumento de la incidencia de infecciones fúngicas por hongos resistentes a los tratamientos habituales, ha cuestionado el uso de los mismos y ha intensificado la necesidad de buscar terapias alternativas y tratamientos antifúngicos con dianas distintas a las habituales para los hongos (17).

En lo referente a la importancia de realizar el ajuste del tratamiento antimicrobiano iniciado empíricamente al germen causante de la infección a la mayor brevedad, es de absoluto interés disponer de muestras microbiológicas obtenidas del foco de sospecha de infección. Actualmente

los procedimientos de cultivo, que permiten identificar al microorganismo responsable de la infección y establecer con ello un tratamiento antibiótico dirigido, tienen un rendimiento escaso y tardío para el control de esta grave infección (9), aunque se siguen considerando como “gold standard” en la infección fúngica.

La toma de muestras aisladas de líquido peritoneal no se incluye en los procedimientos de rutina diagnóstica en la mayoría de hospitales, planteándose solo ante sospecha de sepsis grave. Debido a ello los resultados en ocasiones llegan tarde y no permiten un buen control de esta grave infección desde el inicio.

Así, la inclusión en la pauta de diagnóstico y manejo de estos pacientes, de un protocolo que incluya la obtención de muestras adecuadas para estudio microbiológico de los microorganismos implicados mediante cultivo y estudio de sensibilidad, y que determine con exactitud y seguridad la invasión peritoneal, podría permitirnos disponer de una nueva herramienta diagnóstica para establecer un mejor tratamiento y pronóstico en este tipo de pacientes. En esta línea se plantea la realización del presente trabajo de investigación para tesis doctoral.

2. MARCO TEÓRICO

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Concepto y clasificación de peritonitis

Las infecciones intrabdominales, atendiendo a criterios clínicos, podemos clasificarlas en (18):

- Infecciones viscerales (que reciben el nombre en relación a la víscera implicada: apendicitis, colecistitis, colangitis, diverticulitis, pancreatitis, etc...).
- Abscesos intraviscerales (abscesos hepáticos y abscesos pancreáticos).
- Abscesos extraviscerales (no están relacionados con vísceras sino que se localizan extravisceralmente pero dentro del compartimento abdominal).
- Peritonitis (que puede estar localizada o difusa).

Un elevado número de pacientes con infección intraabdominal inicialmente localizada, por ejemplo un absceso apendicular o una apendicitis, pueden acabar desarrollando estadíos más avanzados de la enfermedad al extenderse la infección al peritoneo. Con el desarrollo de un cuadro de peritonitis a partir de esta invasión peritoneal, la infección puede extenderse provocando infecciones sistémicas como bacteriemias y/o fungemias, por el paso de microorganismos desde el foco infeccioso abdominal al torrente sanguíneo a través del peritoneo.

La peritonitis es por tanto una inflamación y/o una infección del peritoneo, que es la membrana serosa que recubre parte de la cavidad abdominal y las vísceras. Es una infección muy concreta, con un foco infeccioso identificado, de etiología determinada y cuya incidencia y mortalidad en nuestro medio es elevada.

La peritonitis a su vez puede ser localizada o difusa, siendo el resultado de una infección descrita anteriormente (a menudo debido a la ruptura de un órgano hueco, como puede ocurrir en el traumatismo abdominal o apendicitis), o bien de un proceso inflamatorio no infeccioso.

El estudio del tipo de peritonitis específica de nuestro entorno tiene una gran utilidad clínica y puede ser útil para mejorar el pronóstico de los pacientes. Atendiendo a criterios etiopatogénicos, las peritonitis se clasifican en (19):

Peritonitis primaria

También llamada peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Aquellas peritonitis en la que no se ha documentado una alteración macroscópicamente visible de la integridad del tracto gastrointestinal ni genitourinario. Es por tanto una infección de la cavidad peritoneal en la que no existe una fuente obvia y el origen se atribuye a una posible traslocación bacteriana.

La forma más frecuente de PBE es la enfermedad hepática avanzada (ascitis infectada), seguida de la infección por catéter de diálisis en pacientes tratados con diálisis peritoneal. Este tipo de peritonitis tiene una etiopatogenia, clínica y tratamiento distinto al resto de peritonitis. Es el tipo menos frecuente de peritonitis. Tiene una mortalidad muy elevada, entre un 20 y un 57% según series y no será objeto de estudio del presente trabajo.

Peritonitis secundaria

Es la peritonitis más habitual, definida como la infección peritoneal causada por la perforación de una víscera hueca o la necrosis transmural de una víscera digestiva, urológica o ginecológica.

En la gran mayoría de los casos, una intervención quirúrgica indicada correctamente y realizada de forma adecuada en tiempo y técnica, en un paciente sin otra alteración en sus mecanismos de defensa, y en el que se adoptan las medidas de soporte correctas y una apropiada antibioticoterapia, logran la recuperación completa.

Sin embargo, existe un cierto número de pacientes en los que no se logra controlar la infección adecuadamente o tienen una respuesta inapropiada a los tratamientos de soporte establecidos y la peritonitis secundaria evoluciona a una peritonitis terciaria.

Peritonitis terciaria

Es la evolución de la peritonitis secundaria cuando aparecen manifestaciones de sepsis y progresivamente se desarrolla una disfunción de múltiples órganos (DMO) con fracaso multiorgánico. Las peritonitis terciarias se definen como una infección intraabdominal "postinfección" y suelen afectar a pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos repetidos, ingresados en Unidades de Cuidados Críticos y en los que frecuentemente coexisten infecciones a distancia como pueden ser infecciones respiratorias, sepsis por catéter o infecciones de herida o infecciones urinarias.

En los casos más graves la infección abdominal sigue evolucionando progresivamente hasta cumplir criterios de sepsis, shock séptico, fracaso multiorgánico e incluso muerte.

Las últimas guías para el tratamiento de la infección abdominal, tanto de ámbito nacional como internacional (1, 8, 10), recomiendan un tratamiento antibiótico empírico precoz de amplio espectro y posterior tratamiento dirigido tras confirmar el germen causal de la infección intraabdominal, para evitar la progresión a peritonitis terciaria.

2.2 Aspectos epidemiológicos y microbiológicos de la peritonitis

La peritonitis representa la segunda causa de ingreso en Unidades de Cuidados Críticos por detrás de la neumonía (20, 21), con un 5.8- 10% de todos los pacientes y casi un 20% del total de pacientes con infección documentada.

Las causas más frecuentes de peritonitis son la apendicitis, la colecistitis y la perforación del tubo digestivo. Estas tres etiologías en conjunto pueden llegar a representar hasta un 39.4% del total de peritonitis según series (4, 22). A pesar de que las técnicas quirúrgicas han ido mejorando considerablemente, llama la atención que estos porcentajes se mantienen casi inalterados durante las últimas décadas.

La peritonitis primaria sin factores de riesgo es poco frecuente (1- 2%) y dentro de éstas, la más frecuente es la Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE) que se observa en pacientes cirróticos con ascitis avanzada (estadio 3 o superior). En ese subgrupo de pacientes la prevalencia de la peritonitis se estima alrededor de un 7% (23).

Las peritonitis secundarias y terciarias, que se producen como consecuencia de las infecciones intrabdominales con origen en la infección o perforación del tubo digestivo, representan un 80% de las peritonitis adquiridas en la comunidad (4, 18, 22) y tienen una mortalidad global elevada a pesar del tratamiento. Esta mortalidad llega a ser del 22% en la cirugía abdominal de urgencia, y esta cifra se eleva hasta el 44% en los pacientes con un abdomen agudo que tras ser intervenidos de urgencia requieren ingreso en una Unidad de Cuidados Críticos (5, 6).

Como en otras infecciones, los pacientes con peritonitis son estratificados con escalas de gravedad como APACHE (24) o SOFA (25, 26, 27), a fin de establecer un riesgo y la probabilidad de supervivencia. Alrededor de un 10% de pacientes con peritonitis que presentan puntuaciones elevadas en estos scores, evolucionan a peritonitis terciaria con shock séptico, disminuyendo su probabilidad de supervivencia (5, 6).

En relación a la etiología infecciosa de las peritonitis, los microorganismos más frecuentemente implicados incluyen: bacterias grampositivas y/o gramnegativas, tanto aerobias facultativas como anaerobias estrictas, así como hongos, en general levaduriformes.

La prevalencia de grampositivos varía según series entre 69- 80%, si bien no parece depender considerablemente del foco. Los microorganismos gramnegativos se sitúan entre 20-55%, manteniéndose la prevalencia de los anaerobios estable en las distintas series en torno al 25% (1, 4, 18, 22, 28).

En el caso de los hongos, al igual que ocurre con la mayoría de bacterias implicadas, son microorganismos que forman parte de la microbiota del tubo digestivo, estando presentes a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El 80% de pacientes están colonizados preoperatoriamente por hongos levaduriformes del tipo *Candida* spp., si bien solo un 3- 5% desarrollarán una candidiasis (4, 18, 22, 28). Por ello, el límite para hablar de infección fúngica en estos casos no está bien definido, pero lo que sí sabemos es que la presencia fúngica en la peritonitis varía de forma relevante según el foco de origen y aumenta considerablemente cuando el problema se origina por la perforación del tubo digestivo por encima del ángulo de Treitz.

Teniendo pues presente la presencia de estos microorganismos en la etiopatogenia de estos procesos, resulta de gran interés tras el diagnóstico clínico de la peritonitis, el poder establecer qué bacterias u hongos pueden estar implicados y así establecer el tratamiento antibiótico y/o antifúngico concreto, si bien esto puede resultar difícil y debe ser individualizado a las circunstancias del paciente.

En un primer momento puede realizarse este tratamiento de forma empírica atendiendo al foco original de la infección y a las características del paciente. Sin embargo el pasar a un tratamiento antibiótico y/o antifúngico dirigido a partir de los resultados microbiológicos, debería ser considerado como lo más adecuado. Si no se dispone de estos datos el reajuste de tratamiento debería basarse entonces en la evolución clínica del paciente no pudiendo establecer un tratamiento dirigido.

Por tanto, el diagnóstico microbiológico de certeza de los microorganismos causantes de la infección es sumamente importante para efectuar la selección del tratamiento antibiótico y/o antifúngico dirigido. De esta forma se persigue que la terapia seleccionada sea capaz de tratar de forma concreta al microorganismo causante, evitando la selección de cepas.

Este tratamiento dirigido, necesario para el correcto manejo del paciente, actualmente está basado en el cultivo del exudado o líquido peritoneal o en el cultivo del exudado purulento de

las colecciones supuradas si se toman durante la cirugía, o por punción percutánea guiada con control radiológico si se decide un tratamiento más conservador. Este procedimiento tiene un rendimiento bajo, al igual que los hemocultivos tomados de forma rutinaria al inicio del proceso, que presentan también un pobre rendimiento, siendo positivos sólo en un 25% en el mejor de los casos (9). Las muestras de líquido peritoneal y sangre tomadas de esta forma para el cultivo, además de tener escaso rendimiento como se ha comentado, no se recogen en general de forma rutinaria ni protocolizada en todos los hospitales.

Además estas muestras no pueden procesarse de forma rápida para obtener un resultado del microorganismo responsable y su antibiograma/ antifungigrama inmediatamente que es lo que permitiría realmente hacer un tratamiento dirigido y precoz.

De todo esto se deduce que actualmente el tratamiento antifúngico de la peritonitis candidiásica se realiza en función del antifungigrama del líquido peritoneal si se ha extraído en la cirugía. Nuestro trabajo pretende valorar si los resultados obtenidos en estos líquidos se correlacionan con una verdadera invasión fúngica del tejido peritoneal observada en la muestra de peritoneo.

2.3 Infección candidiásica invasiva

2.3.1 Aspectos generales de la infección candidiásica invasiva

Se define como infección candidiásica invasiva o candidiasis invasora al hallazgo de *Candida* spp. en una muestra microbiológica obtenida de una zona habitualmente estéril, o al hallazgo de *Candida* spp. en una muestra recogida de forma estéril de una zona habitualmente no colonizada por hongos y que en ese momento muestra anormalidades clínicas o radiológicas (29).

La tasa de infección fúngica invasiva (IFI), que incluye la producida por levaduras del género *Candida* spp., ha ido aumentando a nivel mundial a lo largo de las últimas décadas y actualmente se estima que es responsable de alrededor de 1.5 millones de muertes al año en todo el mundo.

La incidencia de IFI en Unidades de cuidados críticos europeas también ha ido aumentando considerablemente y en la actualidad un tercio de los episodios de candidiasis invasivas tienen lugar en pacientes ingresados en unidades de críticos (30), siendo la incidencia de enfermedad fúngica en éstas entre 5 y 10 veces más alta que en una unidad de hospitalización (27). Esto se atribuye al aumento en la heterogeneidad de los pacientes admitidos en estas unidades, ya que actualmente se considera población tributaria de cuidados especializados a pacientes

más longevos y con más comorbilidades que hace años; así como a la mayor gravedad de los pacientes ingresados en las mismas respecto a los ingresados en unidades de hospitalización. Además la candidiasis invasiva ha aparecido en otros servicios del hospital en los que la infección fúngica no tenía presencia histórica (31, 32) afectando a la población de riesgo ingresada en estos servicios.

Actualmente la candidiasis invasiva presenta una incidencia media de 7.07 de cada 1000 ingresos en Unidad de Críticos, con una mortalidad a 30 días de entre el 42- 60% (33). De esta incidencia de candidiasis invasiva, 5.52 episodios presentan candidemia y 1.84 episodios presentan candidiasis intrabdominal (32), por lo que podemos decir que estas dos entidades (candidemia y peritonitis fúngica) cubren la mayoría de episodios de candidiasis invasora.

Aunque estos valores varían de forma importante dependiendo del tipo de unidad de críticos que se valore (sólo médica vs sólo quirúrgica vs mixta) (34) existen también fuertes diferencias entre territorios, siendo actualmente una infección mucho más frecuente en Norte América que en Europa y menos frecuente en la zona de Asia del Pacífico que en el resto del mundo (35), aunque la progresión en el tiempo es a igualarse.

El género *Candida* spp. es el más frecuentemente implicado en la IFI, ya que está presente en el 70- 90% de las muestras. Por ello en ocasiones se utiliza el término candidiasis invasiva como equivalente a infección fúngica invasiva (31, 32, 33, 36), que sería el que en realidad describiría mejor el fenómeno y sería más preciso para identificar el concepto de infección fúngica a distancia. Por ello en el presente trabajo ambos términos serán utilizados indistintamente.

Candida spp se encuentra frecuentemente colonizando superficies cutáneas o mucosas y desde estos reservorios puede llegar a territorios más profundos habitualmente estériles. Existen más de 150 especies conocidas, si bien, solo unas 15 de estas especies han sido aisladas en pacientes como agentes infecciosos: *Candida albicans* (*C. albicans*) y *Candida no albicans*, que incluyen como principales agentes infecciosos: *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida krusei* (*C.krusei*), *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis*, *Candida kefyr* y *Candida famata* (35).

Aunque el aislamiento de las diferentes especies ha ido variando a lo largo de los últimos 20 años, se ha determinado que el 95% de las infecciones documentadas están determinadas por solo 5 de estas especies: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* (35).

Clásicamente la principal especie aislada en pacientes con candidiasis invasiva ha sido *C. albicans*, aunque actualmente las *Candidas* no *albicans* han experimentado un incremento importante

de su incidencia llegando a representar en su conjunto el 50% de los casos en las dos últimas décadas (33, 37).

La candidiasis invasiva suele presentarse clínicamente de forma más frecuente como candidemia, seguida de la peritonitis candidiásica, que a su vez puede quedarse limitada a una peritonitis focalizada o avanzar precipitando shock séptico y causar la muerte del paciente. Por detrás de estas dos patologías, se encuentra la infección candidiásica de tejidos profundos como por ejemplo osteomielitis, artritis séptica, mediastinitis, endoftalmitis, infecciones del tracto urinario o meningitis (31).

La asociación patogénica entre las especies de *Candida* spp. y las bacterias tanto grampositivas como gramnegativas ha sido estudiada desde hace décadas (38). Distintos estudios informan como al inocular una mezcla de *C. albicans* y *Proteus vulgaris* o de *C. albicans* y *P. aeruginosa* la mortalidad se veía significativamente incrementada con respecto a la inoculación de *Proteus vulgaris* o *P. aeruginosa* de forma independiente (39, 40).

Sinergismos similares se han encontrado con *Mycobacterium tuberculosis* y otros patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*. Estos estudios inicialmente realizados con *C. albicans*, más tarde se reprodujeron con otras especies: *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* o *C. parapsilosis*, siendo *C. krusei* la que ha demostrado mayor letalidad en infección sinérgica con otras bacterias (41, 42).

Este aumento de mortalidad que se produce con la sinergia entre hongos y bacterias se asocia a un incremento significativo de las citoquinas proinflamatorias locales y sistémicas que produce y no parece estar relacionado con la carga infecciosa de cada una de las especies.

Esto es fácilmente demostrable en las infecciones intrabdominales por alteración de continuidad de la mucosa del tubo digestivo ya que son frecuentemente polimicrobianas, y cuando entre los microorganismos responsables se encuentran también las levaduras, se aumenta la necesidad de antimicrobianos a utilizar, se incrementan las escalas de gravedad de los pacientes, y el pronóstico vital empeora de forma significativa comparándolas con infecciones mono o polimicrobianas en las que sólo están implicadas bacterias.

Un concepto importante para entender la candidiasis invasiva es el DRF (*Damage Reponse Framework*), que es un concepto que se introduce en 1999 por Casadevall y Pirofski (43) y que se define como la virulencia microbiana en función de la inmunidad del huésped. Los hongos colonizan distintos lugares en el organismo humano. Sin embargo dependiendo de las condiciones ambientales del huésped, pueden dar lugar a un abanico de manifestaciones que van desde

la afectación local a la candidiasis invasora. En algunos puntos de la literatura se refieren a esto como el momento en que *C. albicans* pasa de comensal patógeno a comensal oportunista (44).

Atendiendo al concepto de DRF las infecciones por *Candida* spp se clasifican en 6 grupos en relación al lugar y la respuesta inmune del paciente:

- CLASE 1: Patógenos que causan daño sólo si existe baja respuesta inmune del paciente, son patógenos DRF tipo 1.
- CLASE 2: Patógenos que causan daño si existe baja respuesta inmune del paciente pero también en pacientes con respuesta inmune normal, son llamados patógenos DRF tipo 2.
- CLASE 3: Patógenos que causan daño en pacientes con respuesta inmune apropiada y este daño es amplificado por su propia respuesta inmune, son los llamados DRF tipo 3.
- CLASE 4: Patógenos que causan daño sólo en puntos extremos de la inmunidad; es decir, causan un pequeño daño en pacientes con respuesta inmune normal pero si la respuesta inmune está disminuida o es demasiado fuerte, este daño se ve amplificado como resultado de una respuesta inmune desproporcionada, son los llamados patógenos DRF tipo 4.
- CLASE 5: Patógenos que causan daño proporcionalmente a la respuesta inmune del paciente, son patógenos DRF tipo 5.
- CLASE 6: Patógenos que solo causan daño cuando la respuesta inmunitaria del huésped es muy fuerte, son patógenos DRF 6.

De acuerdo con estos criterios *C. albicans* fue clasificada inicialmente como DRF 2, pero estudios más recientes demuestran que dado el amplio espectro de *C. albicans* su capacidad para adaptarse a los distintos reservorios y a los diferentes estados de la respuesta inmune del paciente, existen *C. albicans* en cada uno de los seis tipos de DRF (44). Por ejemplo: en la candidiasis orofaríngea *C. albicans* sería DRF 1, en la candidemia se incluiría como DRF 2, la candidiasis intrabdominal encajaría en el DRF 3, la candidiasis gastrointestinal en el DRF 4, la estomatitis dental con DRF 5 y la candidiasis vulvovaginal en el DRF 6.

El diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva resulta un reto clínico ya que la instauración del tratamiento antifúngico adecuado ha demostrado mejorar su pronóstico, sin embargo el diagnóstico precoz de la candidiasis invasiva es difícil por lo que no es infrecuente que el inicio del tratamiento antifúngico se demore (33) ya que los hemocultivos siguen siendo el "gold standard" en el diagnóstico de esta entidad, con una sensibilidad diagnóstica muy variable según series, entre 21- 71% (45).

2.3.2 Tipos de IFI: fungemia y peritonitis fúngica

A fin de sentar las bases teóricas para el trabajo de investigación posterior, desarrollaremos en adelante los dos tipos más frecuentes de infección fúngica invasiva en el paciente quirúrgico: la fungemia y la peritonitis fúngica.

Es importante remarcar que ambas entidades pueden presentarse por separado o estar interrelacionadas, ya que además de existir las candidemias primarias, entre un 5-20% de pacientes con peritonitis fúngica desarrollan también una candidemia secundaria a la peritonitis (44).

2.3.2.1 IFI fungémica o candidémica

Del mismo modo que se define la bacteriemia como la presencia de bacterias en la sangre y se pone de manifiesto mediante el aislamiento de éstas en los hemocultivos; el término fungemia hace mención a la presencia de hongos en la sangre aislándose éstos en las mismas muestras. Ambas entidades, bacteriemias y fungemias, son complicaciones graves y a distancia de las infecciones bacterianas y fúngicas.

Ambas patologías pueden estar ocasionadas por una gran variedad de microorganismos y están influidas por factores de riesgo dependientes exclusivamente del huésped como su inmunidad o sus patologías previas, y también por factores exclusivamente dependientes del foco infeccioso que las origina.

Las múltiples combinaciones de estos tres elementos, microorganismo etiológico, foco infeccioso y factores de riesgo intrínsecos al huésped, explican la variedad de manifestaciones clínicas y las grandes diferencias en el pronóstico a corto plazo del paciente con bacteriemia y/o fungemia.

La candidemia es una infección emergente. Su prevalencia en Europa se estima en 11 de cada 100.000 habitantes y es mucho más acusada en población inmunocomprometida que ha recibido tratamiento inmunosupresor, postrasplante hematológico y en edades extremas de la vida.

Su incidencia en Unidades de Críticos en pacientes no neutropénicos se mantiene estable o incluso aumenta en las últimas décadas, con tasas de mortalidad entre un 29.9-70% según series (46, 47, 48, 49).

Candida spp. ocupa el cuarto lugar entre los microorganismos causantes de infección en el torrente circulatorio en Estados Unidos y el séptimo en Europa. De ahí que en muchos trabajos los términos fungemia y candidemia se traten como equivalentes.

Las especies fúngicas más frecuentemente responsables de la candidemia son *C. albicans* y *C. parapsilosis*, aunque en los últimos años también ha aumentado la incidencia de *C. glabrata*. Para hacernos una idea de la dimensión de la Infección fúngica por *Candida* spp. se publica que es 10 veces más frecuente que la infección por *Aspergillus* spp.

De los pacientes en los que se diagnostica una candidemia, la mayoría (hasta 51% según la serie) se encuentran ingresados en unidades de cuidados críticos o han tenido una cirugía previa (en estos casos, un 56% la cirugía ha tenido una causa abdominal y hasta en un 81% de esos casos, la cirugía abdominal previa ha requerido ingreso en unidad de críticos), por lo que la candidemia es habitualmente una infección mayoritariamente nosocomial.

Entre los factores de riesgo para candidemia además de la cirugía abdominal y el ingreso en unidad de críticos que son los más representativos, también se encuentra el ser portador de un catéter venoso central, tener un tumor de órgano sólido, tener un cáncer hematológico, ser portador de un trasplante de órgano de cualquier tipo, sufrir quemaduras extensas y estar en las edades extremas de la vida, siendo especialmente vulnerables los bebés prematuros y los neonatos.

Entre los factores asociados al incremento de casos en las últimas décadas se describe, el aumento de la complejidad de las intervenciones quirúrgicas, la mayor utilización de tratamientos inmunosupresores y los cambios en los factores de riesgo poblacionales (como por ejemplo, tener una población cada vez más envejecida).

El retraso en el inicio de la terapia antifúngica es un factor de riesgo independiente de mortalidad; pero si esperamos a tener un diagnóstico de certeza de la infección fúngica para iniciar el tratamiento dirigido, este retraso resulta inevitable. Por ello en la práctica habitual en muchas ocasiones se inicia el tratamiento antifúngico de forma presuntiva o empírica, basándose en los factores de riesgo del paciente y en guías clínicas como la de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) (50), la de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (51), el proyecto Épico 3.0 (34) o el Consenso de Jávea (52) a nivel nacional.

El tratamiento empírico de la fungemia, basado únicamente en los factores de riesgo que presenta el paciente, es controvertido. Numerosos estudios no avalan su instauración alegando que el uso masivo de estos tratamientos puede llevar no sólo a aumentar el gasto farmacéutico de las unidades de hospitalización, sino también a disminuir la sensibilidad de las especies de *Candida* spp. y a aumentar las resistencias futuras (47, 53). Esta afirmación es una de la que inspiran trabajos de investigación como la presente tesis.

2.3.2.2 IFI peritoneal o peritonitis fúngica

Se define peritonitis fúngica como la invasión del tejido peritoneal por un hongo. Las peritonitis fúngica de origen abdominal son las infecciones fúngicas invasivas más frecuentes tras las fungemias por catéter y son secundarias a un foco infeccioso en el abdomen. La peritonitis fúngica se origina por el sobrecrecimiento y la entrada de hongos del tracto intestinal en la cavidad peritoneal (54) y se asocia a elevada mortalidad (entre 25- 60% según series) (47, 52, 55, 56, 57, 58). Se estima que causa 1.5 millones de muertes al año (59, 60). La introducción de las equinocandinas a principios del siglo XXI representó una mejora importante en la supervivencia de estos pacientes (61), si bien en la actualidad ya se han descrito resistencias a estos antifúngicos, como es el caso de *C. auris*, especie por el momento poco frecuente en nuestro medio (62).

Como en el resto de infecciones fúngicas invasivas, los hongos levaduriformes, en especial *Candida* spp. es la causa más común de peritonitis fúngica a nivel mundial, mientras que hongos filamentosos como *Aspergillus* spp. son infrecuentes. Entre las especies más frecuente destaca *C. albicans*, otras menos frecuentes son *C. krusei*, *C. glabrata* (asociada a pacientes con cirugías abdominales en el año previo), *C. parapsilosis*, y *C. lusitaniae* (58). Estas 5 especies representan en el momento actual, el 92% de las infecciones fúngicas invasoras en cuidados críticos (54), tal como se describe en los casos de fungemias.

El hecho de que la peritonitis no sea exclusivamente fúngica sino que se le asocien otros microorganismos de tipo bacteriano empeora todavía más la supervivencia del paciente (59). Esta coinfección fúngico-bacteriana aparece hasta en un 67%- 80% de pacientes (58, 63). En las peritonitis polimicrobianas, la asociación de peritonitis fúngica se produce más frecuentemente con *Enterococcus* spp. (29%), *E. coli* (19%) y *Klebsiella* spp. (15%). Mientras que la peritonitis mono-fúngica fue más frecuente en las peritonitis primarias y colecistitis que en el resto de peritonitis (55).

La naturaleza polimicrobiana de la microbiota intestinal complica en gran medida el tratamiento de estos pacientes. Muestra de ello es el proyecto AGORA que reúne a un equipo multidisciplinar de expertos de 79 países para optimizar el uso de antibioticos en pacientes con infección abdominal complicada (64).

Los tipos de candidiasis intrabdominal atendiendo a su origen anatómico son (58):

- **Peritonitis fúngica primaria:** inflamación peritoneal, diagnosticada por neutrofilia mayor de 250/mm³, asociada a cultivo de *Candida* spp. y en ausencia de daño aparente en el tracto gastrointestinal ni proceso patológico en un órgano visceral.

- **Peritonitis fúngica secundaria a perforación del tracto digestivo:** recuperación en un cultivo de *Candida* spp. resultado de un proceso que implica el daño en el tubo digestivo por perforación, trauma o cirugía. Esta perforación puede hallarse en estómago, intestino delgado o intestino grueso.
- **Peritonitis fúngica por absceso intrabdominal derivado de perforación del tubo digestivo:** se localiza una colección purulenta positiva para *Candida* spp. que procede de la perforación del tubo digestivo pero que está rodeada de tejido sano. Esta colección se diagnostica por estudios de imagen o intraoperatoriamente.
- **Peritonitis fúngica secundaria a fuente hepatobiliar o pancreática:** recuperación en cultivo de *Candida* spp. resultado de un proceso patológico en el páncreas, hígado o vesícula biliar. Se incluyen en este grupo colangitis, colecistitis, etc.
- **Peritonitis fúngica por absceso hepatobiliar o pancreático:** se localiza una colección purulenta positiva para *Candida* spp. que procede de la perforación de una alteración en hígado, vesícula biliar o páncreas. Esta colección se diagnostica por estudios de imagen o intraoperatoriamente. Los biliomas, las colecciones pancreáticas y los pseudoquistes pancreáticos se incluyen en esta definición.
- **Pancreatitis fúngica necrotizante infectada:** aparición de *Candida* spp. en el tejido pancreático necrótico de pacientes con pancreatitis crónica.

En pacientes inmunocompetentes la peritonitis fúngica se debe fundamentalmente a la rotura del tracto gastrointestinal, lo que causa una dispersión de los hongos presentes en el interior del tubo digestivo hacia la cavidad abdominal y en esos casos es fácil establecer la relación causa-efecto.

Sin embargo la relevancia del aislamiento de *Candida* spp. no está clara en otras situaciones, como ocurre en pacientes con perforación de víscera hueca o portadores de drenajes intrabdominales donde el aislamiento de *Candida* spp. en muestras de los mismos es muy frecuente. En esos pacientes es difícil saber si *Candida* spp. es patógeno, co-patógeno o simplemente una colonización sin relevancia clínica (58). Hasta el 80% de pacientes ingresados en Unidades de Críticos están colonizados por *Candida* spp. si bien solo el 5- 30% desarrollan candidiasis intrabdominal que requiere tratamiento antifúngico. Solo el 6.9% de los pacientes con candidiasis intrabdominal presentan también hemocultivos positivos para *Candida* spp. (54).

2.4 Aspectos diagnósticos de IFI: candidemia y/o candidiasis peritoneal

2.4.1 Pruebas diagnósticas de infección fúngica invasiva

El diagnóstico convencional para detectar presencia de infección fúngica en el paciente se hace a partir de la visualización directa del hongo al microscopio y su confirmación tras el cultivo de las muestras, aunque tiene baja sensibilidad. Si bien el cultivo está considerado como “gold standard” del diagnóstico para candidiasis invasiva (37), requiere bastante tiempo y en ocasiones el rendimiento es escaso. Los tiempos promedio para que el cultivo sea positivo pueden variar según la especie, siendo en general elevado. El retraso en este diagnóstico, o la ausencia de resultado en el cultivo (hasta un 50% de los cultivos pueden ser negativos en casos de candidiasis invasora) (65), lleva a que en muchas ocasiones el clínico inicie el tratamiento antifúngico basándose en escores predictivos y en su propia experiencia, sin tener el diagnóstico de certeza etiológica.

Para que un cultivo resulte positivo para *Candida* spp. se necesita una concentración de 1 unidad formadora de colonias (UFC) por mililitro. Es relativamente fácil obtener *Candida* spp. en el hemocultivo de un paciente con candidemia, pero sólo en el 40% de las candidiasis invasoras sin candidemia se obtienen cultivos positivos.

Durante los últimos años, con el intento de mejorar la aproximación diagnóstica a la enfermedad fúngica invasiva, se han desarrollado por una lado numerosas escalas de riesgo para padecer candidiasis invasora que pueden ayudarnos a predecir los pacientes que potencialmente podrían beneficiarse de un tratamiento antifúngico empírico precoz antes de tener la confirmación microbiológica de dicha infección (66, 67, 68, 69); y por otro lado nuevos métodos para el diagnóstico de la misma, que son independientes del cultivo y que paulatinamente se han ido popularizando, aunque no todas estas nuevas técnicas están incorporadas en la práctica clínica habitual.

En lo referente a las mejoras en los métodos de diagnóstico de la candidiasis invasora, de forma general, se han introducido básicamente tres tipos de pruebas diferentes a los cultivos: las pruebas de detección antigénica, la detección de anticuerpos circulantes y las pruebas moleculares (31).

Las pruebas de detección antigénica consisten en la detección de un componente de la pared celular del hongo en la sangre o en otros fluidos, como es en el caso de la candidiasis la detección de manano o de 1,3-β-D-glucano (BDG), siendo este último un biomarcador panfúngico, excepto para mucorales, *Blastomyces* spp. y *Cryptococcus* spp.

La detección en suero del BDG ha demostrado que puede ayudar a anticipar en 24- 72 horas el diagnóstico de la candidiasis invasiva en pacientes con candidemia. Usando un punto de corte de 80 pg/ml la prueba ha mostrado importante eficacia diagnóstica (Sensibilidad 92.9%, Especificidad 93.7%, Valor Predictivo Positivo 72.2% y Valor Predictivo Negativo 98.7%) mostrándose superior al Candida score y al Índice de Colonización (31).

Pese a las ventajas de la prueba del BDG, deben considerarse también sus limitaciones: presenta gran número de falsos positivos (hemodiálisis, colonización por *Candida* spp., bacteriemias concomitantes, infusión de albumina o antibióticos), lo que le hace perder valor como herramienta pronóstica de evolución clínica. Además existen pocos datos sobre su cinética y no distingue entre *Candida* spp. y otros hongos como *Aspergillus* spp. (65).

Otro tipo de prueba es la basada en la detección inmunoglobulina G específica mediante inmunofluorescencia indirecta denominada CAGTA (*Candida albicans* germ tube antibody), en ella se detecta IgG frente al antígeno hwp1 que se expresa en la pared celular de *Candida* spp. en forma de hifa, con una sensibilidad variable según estudios entre 42- 96% y una especificidad del 54-100%, con buenos resultados en el diagnóstico de candidiasis invasiva, incluyendo pacientes con hemocultivos negativos.

Las principales limitaciones de este tipo de pruebas son una sensibilidad disminuida en pacientes inmunocomprometidos, que se necesita tiempo hasta detectar la respuesta, y que un resultado positivo no distingue entre una infección presente o pasada. A pesar de esto en algunos ensayos han demostrado buena eficacia.

Sin embargo, lo realmente útil de estas dos últimas técnicas son sus elevados valores predictivos negativos (VPN), superiores al 90%, lo que permitiría descartar la presencia de infección fúngica con bastante certeza. La combinación de CAGTA con BDG puede excluir candidemia con un VPN > 99.5% para prevalencias del 5- 10%. Además, en un estudio prospectivo sobre pacientes que recibieron tratamiento antifúngico empírico por sospecha de candidiasis invasiva se demuestra que la negatividad de dos biomarcadores (CAGTA/ BDG) en los días 0, +3 y +5 desde el inicio del tratamiento antifúngico empírico permite excluir el diagnóstico de candidiasis invasora con un VPN del 100% en los pacientes ingresados en las unidades de críticos (70, 71, 72).

La detección combinada del antígeno manano y de los anticuerpos anti-manano es otra técnica serológica que ha sido empleada para el diagnóstico precoz de candidiasis invasora. Esta técnica sufre de falta de reproducibilidad en la detección del manano, así como la presencia de muchos falsos positivos, alcanza una sensibilidad y especificidad de hasta el 100% en los casos de candidemia probada y del 95% y 92% en los pacientes con sospecha de candidiasis invasiva (70, 71, 72).

Finalmente, las pruebas moleculares detectan el ADN del hongo en la sangre o en otras muestras clínicas. El panel de nanodiagnóstico T2 Cándida Biosystems Inc es una reciente técnica diagnóstica aprobada por la FDA para el diagnóstico precoz de candidemia. Está basada en la amplificación del ADN de *Candida* spp. por medio de una polimerasa termoestable, seguida de la detección de los amplicones por medio de partículas nanomagnéticas y resonancia magnética. Los resultados se registran como positivos o negativos para *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*.

Esta técnica es capaz de detectar directamente en la sangre la presencia de *Candida* spp. con un límite de detección de 1-3 ufc/ml (65).

T2 Candida Biosystems Inc ha sido utilizada en numerosos ensayos de candidemia, pero en estudios recientes se ha utilizado también para el hallazgo de candidiasis invasora en infecciones de tejidos profundos, particularmente candidiasis intrabdominales (65).

A pesar de las ventajas e inconvenientes comentadas para cada una de las técnicas, hasta la fecha no hay evidencias concluyentes sobre la superioridad de ninguna de ellas con respecto al cultivo, por lo que sigue considerándose el cultivo convencional como "gold standard".

Sin embargo, sabemos que todas estas técnicas parecen menos sensibles y específicas para el diagnóstico de candidiasis intrabdominal que para candidemia y que no han sido validadas con los diferentes tipos de muestras y para los diferentes tipos de pacientes (65), toda la literatura científica revisada (70, 72, 73, 74, 75, 76, 77) apunta a que incorporar este tipo de pruebas no basadas en el cultivo a la práctica clínica habitual, podría ayudar en la decisión clínica de instaurar el tratamiento antifúngico precoz.

2.4.2 Diagnóstico de candidemia

El diagnóstico certero de fungemia por *Candida* spp. es la visualización al microscopio de una especie fúngica en una muestra obtenida del torrente sanguíneo. El cultivo de las mismas se sigue considerando el "gold standard" para el diagnóstico.

Para el diagnóstico de probable fungemia no existe consenso. Sin embargo la mayoría de sociedades (31) convergen en que debe darse al menos un criterio clínico, un criterio micológico y un criterio dependiente del huésped, de los que se detallan en la tabla 2.1.

Tabla 2.1. Criterios para el diagnóstico de fungemia (31).**CRITERIOS CLÍNICOS (Necesario al menos un criterio).**

- Examen histopatológico, citopatológico o de microscopía directa de una muestra obtenida de forma estéril de una fuente habitualmente estéril, que muestre presencia de hongos que posteriormente serán confirmados por cultivo o PCR.
- Recuperar una especie fúngica en el cultivo de una muestra obtenida por procedimiento estéril de una fuente habitualmente estéril pero que en ese momento presenta criterios clínicos o radiológicos de alteración.
- Aparición de especies fúngicas en el rendimiento del hemocultivo.

CRITERIOS MICOLÓGICOS (Necesario al menos un criterio).

- Positividad del BDG en 2 muestras consecutivas.
- Recuperar *Candida* spp en una muestra abdominal obtenida mediante cirugía o dentro de las primeras 24h de haberse colocado un drenaje externo siguiendo las recomendaciones de la SEIMC para el diagnóstico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares (81, 82).

CRITERIOS DEPENDIENTES DEL HUÉSPED (Necesario al menos un criterio).

- Tratamiento corticoideo previo con 20 mg de prednisona o equivalente al día.
- Neutrofilia cualitativa o cuantitativamente fuera de rango.
- Defecto en la integridad de la pared abdominal, que puede deberse a cirugía reciente, anomalías en la vía biliar, perforaciones intestinales recurrentes, ascitis, mucositis, pancreatitis, nutrición parenteral o quimioterapia reciente.
- Alteración de la barrera cutánea natural, por ejemplo con la presencia de dispositivos venosos centrales o catéteres para diálisis.
- Colonización previa por *Candida* spp. definida como la recuperación de *Candida* spp. en 2 cultivos de muestras obtenidas de: secreciones del tracto respiratorio, piel, heridas, orina, heces o drenajes colocados hace más de 24 horas.
- Pacientes que hayan recibido un trasplante de células hematopoyéticas.
- Pacientes que hayan recibido un trasplante de órgano sólido.

2.4.3 Diagnóstico de candidiasis peritoneal

A pesar de la importancia clínica de la candidiasis peritoneal, su diagnóstico sigue sin estar bien definido. De hecho ni en las Guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (51), ni en los consensos de la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades infecciosas (ESCMID) (50), ni en recientes publicaciones nacionales (54) se establecen claramente y de forma precisa los criterios diagnósticos. Esto es en parte debido a la falta de un método que resulte "gold standard" sin necesidad de esperar al cultivo.

En muchos trabajos se define peritonitis candidiásica cuando en un paciente con infección intrabdominal documentada se aísla *Candida* spp. en una muestra intrabdominal recogida en

condiciones estériles, y no son útiles para el diagnóstico de candidiasis peritoneal aquellas muestras no extraídas de forma estéril o aquellas muestras recogidas de drenajes colocados desde hace más de 24 horas (58).

El diagnóstico de certeza de la candidiasis invasiva sin candidemia es casi imposible en la práctica clínica diaria (78) ya que desde un punto de vista estrictamente académico requeriría la confirmación histológica tisular de una *Candida* spp. y de forma rutinaria no se recogen muestras de esos tejidos. Además cuando aparece *Candida* spp. en el cultivo de un líquido abdominal se plantea el problema de identificar si se trata verdaderamente de una infección subsidiaria de tratamiento o si por el contrario es solo una contaminación o una colonización que no necesita ser tratada.

Queda por tanto poco claro qué pacientes serían potenciales beneficiarios de un tratamiento antifúngico administrado de forma empírica, ni en cuántos de estos pacientes debe presuponerse infección por una especie resistente a fluconazol, ya que estudios recientes (79, 80) apuntan a que una candidiasis intrabdominal puede ser un reservorio excelente para especies resistentes a azoles.

Numerosos estudios apuntan que las candidemias de origen abdominal se producen cuando los microorganismos invaden el torrente sanguíneo y se multiplican a un ritmo que supera la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminarlos (28,47) pero este mecanismo no explica el por qué no todas las candidiasis intrabdominales presentan hemocultivos positivos para *Candida* spp.

Dado que no existe un único criterio para el diagnóstico de candidiasis peritoneal hablaremos de que existe candidiasis peritoneal cuando se obtenga *Candida* spp. en un cultivo de líquido peritoneal obtenido de forma directa por cirugía, punción intervencionista o drenaje intrabdominal colocado menos de 24h; y además existan signos y síntomas de infección intrabdominal. Con esta definición queda claro que el diagnóstico de peritonitis candidiásica se realiza mediante un diagnóstico microbiológico que concuerda con un diagnóstico clínico (83).

Aunque lo ideal sería disponer de los dos para tener un diagnóstico de certeza, en ocasiones el diagnóstico microbiológico no puede realizarse al no disponer de muestras que permitan un correcto procesamiento, por lo que en muchas unidades de críticos se inicia tratamiento antifúngico empírico únicamente basado en escalas clínicas predictivas.

2.4.3.1 Diagnóstico microbiológico de candidiasis peritoneal

La muestra más idónea para obtener el diagnóstico de certeza de peritonitis fúngica es el cultivo micológico de muestras de tejido purulento o necrótico obtenido durante la cirugía.

Dado que habitualmente no se dispone de este tipo de muestra, en su defecto se toma como muestra el líquido peritoneal obtenido de un drenaje percutáneo colocado en las últimas 24 horas. Esta técnica puede utilizarse teniendo presente que la rentabilidad diagnóstica de las muestras así obtenidas tiene todavía mucha menor rentabilidad clínica que los cultivos del material necrótico obtenido directamente en la cirugía, y que por tanto el resultado de los mismos debe inferenciarse y adaptarse según la clínica del paciente y no debe asumirse como resultado absoluto.

Por otro lado, el cultivo de este líquido abdominal debe realizarse, siempre que sea posible, antes de administrar el tratamiento antibiótico, y si se recoge muestra del drenaje éste debe estar colocado como máximo 24 horas antes.

Esta recomendación resulta casi imposible de cumplir en la práctica clínica habitual ya que si esperamos a administrar tratamiento antibiótico a que se hayan tomado las muestras para cultivo esto podría retrasar en gran medida el inicio del tratamiento del paciente y con esto empeorar su pronóstico.

En la tabla 2.2 se recogen las recomendaciones para la toma de muestras microbiológicas (García-Sánchez *et al*) (77).

Tabla 2.2. Recomendaciones para la toma de muestras microbiológicas (77).

MUESTRA	RECOGIDA	MANEJO	TRANSPORTE	PROCESAMIENTO
LÍQUIDO PERITONEAL	- Paracentesis - Cirugía	- PBE: 10cc en frasco de hemocultivos + 0'5cc en tubo estéril para Gram - PERITONITIS SECUNDARIA: Vial anaerobios, no manipular aguja	- Temperatura ambiente: Anaerobios - Refrigerado: micobacterias - Congelado: PCR	- Tinción de Gram - Siembra en medios para aerobios, anaerobios, hongos, especiales - Incubación - Identificación - Antibiógrama/ Antifungigrama
BILIS	- Cirugía - Endoscopia - CPRE	- 1ml en vial para anaerobios o tubo estéril. - Inoculación en Hemocultivos (10ml/10ml) + 0'5cc en tubo estéril para Gram	- Temperatura ambiente: Anaerobios - Refrigerado: micobacterias - Congelado: PCR	- Tinción de Gram - Siembra en medios para aerobios, anaerobios, hongos, especiales - Incubación - Identificación - Antibiógrama/ Antifungigrama
EXUDADOS PURULENTOS	- Aspiración - Tubo de drenaje - Torunda (desaconsejado)	- Vial para anaerobios, jeringa sin manipular aguja - Si torunda enviar dos muestras.	- Temperatura ambiente: Anaerobios	- Tinción de Gram - Siembra en medios aerobios, anaerobios, hongos, especiales - Incubación - Identificación - Antibiógrama/ Antifungigrama
BIOPSIAS Y TEJIDOS	- Cirugía - Endoscopia - Toma percutánea	- Muestras pequeñas: Vial para anaerobios no para micobacterias - Muestras grandes: Envases estériles y bolsa de anaerobios.	- Temperatura ambiente: Anaerobios - Refrigerado: micobacterias - Congelado: PCR	- Homogenizado - Tinción de Gram - Siembra en medios para aerobios, anaerobios, hongos, especiales - Incubación - Identificación - Antibiógrama/ Antifungigrama
SANGRE	- Venopunción	- Inoculación en frasco de hemocultivos	- Según fabricante	- Introducir en inoculador automático

En general, se recomienda que las muestras se recojan por cirugía abierta, por cirugía laparoscópica o por punción percutánea en las máximas condiciones de asepsia. El líquido peritoneal de las peritonitis secundarias o terciarias, la bilis o los abscesos intraabdominales o intraviscerales se deben aspirar directamente del campo quirúrgico o por punción percutánea e inocular en un vial estéril para aerobios y otro para anaerobios o en su defecto en Jeringa sin manipular la aguja. Se desaconseja el uso de la torunda para la toma de muestras.

El transporte debe realizarse a temperatura ambiente. Existe relación volumen/ tiempo en la recuperación de anaerobios (<1 ml: ≤ 10 min, 1- 2 ml: ≤ 30 min, >2 ml: ≤ 2- 3 h); aunque el tiempo recomendado es inferior a 2-3 h, es aceptable hasta 8-24 h.

Se debe proceder a la refrigeración si se pretende recuperar micobacterias y a la congelación si se desea realizar PCR.

Durante el procesamiento se debe realizar tinción de Gram, siembra en medios para aerobios, anaerobios, hongos y cultivos especiales como el agar MacConkey, que permite distinguir entre bacterias que fermentan la lactosa y las que no, o el agar sangre, que permite identificar bacterias hemolíticas. Posteriormente se realiza la incubación, identificación y antibiograma (77). Muchos hongos crecen en medios de cultivo para bacterias si bien existen medios especiales específicos como Sabouraud Chloramphenicol Agar que facilitan su crecimiento.

El rendimiento del cultivo está directamente relacionado con la cantidad de tejido necrótico inoculado en el medio, por lo que es más importante el concepto relación volumen/ tiempo que el medio de cultivo propiamente dicho (77).

Recientemente, con el fin de optimizar el diagnóstico de Candidiasis Intrabdominal, la medición de biomarcadores como el BDG en líquido peritoneal está ganando protagonismo. Candida-DNA y anticuerpos antimanano tienen un valor más limitado en este sentido. Las técnicas moleculares son más sensibles y menos observador dependientes que las técnicas de visión directa al microscopio pero su valor diagnóstico no ha sido suficientemente evaluado; muestran mayor sensibilidad que el cultivo en la detección pero la identificación del germen ofrece peor resultado, si bien en la literatura científica no se registran conclusiones definitivas sobre la utilidad del BDG en líquido peritoneal para confirmar o excluir la candidiasis intraabdominal (74) por lo que seguimos con el cultivo como test de referencia.

Para la determinación de BDG existen actualmente 2 tests en el mercado: Fungitell® beta-D-glucan assay (FA, Associate of Cape Cod, East Falmouth, Inc. United States of America) y Wako® beta-glucan test (WT, Fuji-film Wako Chemical Europe, Neuss, Germany) que no ha sido utilizado

antes en este contexto, si bien presenta la ventaja de haber sido el primero validado tanto para sangre como para líquido abdominal. Además es técnicamente menos complejo y más fácil de ejecutar e interpretar los resultados (72). Se necesitan más estudios para valorar sus resultados frente al cultivo.

Las guías de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y enfermedades Infecciosas (ESCMID) (50) consideran que el BDG podría ser un marcador útil y detectable en fases precoces de la candidiasis sistémica y que los anticuerpos anti-*Candida albicans* germ pueden ser también detectados precozmente en pacientes con peritonitis candidiásica.

A pesar de que existe la posibilidad teórica de recoger estas muestras, no se recogen de forma rutinaria en todos los hospitales. Además hay que tener claro que no existe un “gold standard” para el diagnóstico de peritonitis fúngica por lo que ante la visualización de *Candida* spp en el cultivo resulta difícil diferenciar entre infección y colonización. El resultado a menudo se obtiene combinando la visualización de estructuras compatibles con infección fúngica en pacientes que cumplen los criterios de riesgo comentados para candidiasis intrabdominal. Volvemos a lo anterior, la importancia de tener diagnóstico microbiológico junto con diagnóstico clínico.

2.4.3.2 Diagnóstico clínico de candidiasis peritoneal

La candidiasis peritoneal debe sospecharse siempre en un paciente que haya padecido una solución de continuidad en el tracto gastrointestinal.

Hay distintas escalas que pueden ayudar en el diagnóstico clínico, apuntando a los posibles factores de riesgo que debe tener un paciente para sufrir de candidiasis abdominal (84):

- **Escala de Dupont** es un puntaje predictivo que considera cuatro factores de riesgo independientes, pero con el mismo peso en el global, para predecir el aislamiento de levaduras: sexo femenino, peritonitis secundaria a perforación digestiva por encima del ángulo de Treitz, inestabilidad hemodinámica durante la cirugía, y tratamiento antibiótico previo en las últimas 48 horas.

La presencia de al menos tres de estos criterios está altamente asociada con la aparición de levaduras en el líquido peritoneal, con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 50%, un valor predictivo negativo de un 67% y un valor predictivo positivo del 72%.

Aun así la mayoría de los clínicos no consideran útil la Escala de Dupont en pacientes ingresados en las unidades de críticos, ya que muchos de ellos cumplen al menos tres de esos criterios y el aislamiento de levaduras no puede ser demostrado posteriormente.

- **Escala de predicción clínica de Ostrosky ó Clinical Predictor Score (CPR) (69):** En esta escala se valoran parámetros como que en las últimas 72 horas el paciente hubiera requerido ventilación mecánica de duración mayor a 48 horas, el uso previo en los 3 anteriores días de antibiótico empírico, el ser portador de catéter venoso central 3 días, y además al menos uno de los siguientes criterios: cirugía mayor (entre 0-7 días previos), pancreatitis (entre 0- 7 días previos), nutrición parenteral (entre el primer y el tercer día), terapia de remplazo renal (entre los días 1- 3), terapia inmunosupresora o tratamiento corticoideo durante la semana previa.

La escala de predicción clínica de Ostrosky sólo es aplicable a pacientes inmunocompetentes sin tratamiento antifúngico previo. Presenta la ventaja que puede ser aplicado a pie de cama sin necesidad de resultados de laboratorio (84), pero la desventaja de que muchos de estos pacientes tienen alterada su inmunidad y por tanto no les sería aplicable esta escala.

- **Candida Score o Modelo de León (85),** recoge ítems como el ingreso en una unidad de críticos tras la cirugía, cumplir criterios de sepsis severa, estar bajo nutrición parenteral total y la colonización multifocal por especies *Candida spp.*

En este contexto los autores definen sepsis severa cuando a la sepsis asocia disfunción de órgano, hipotensión o signos de hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental) y definen colonización como la presencia de *Candida spp.* en muestras obtenidas de distintas partes del cuerpo como orofaringe, orina o aspirado traqueal. La colonización se considera unifocal si la *Candida spp.* se aísla de forma única, y multifocal cuando se aísla en distintos focos separados entre sí o dos especies distintas de *Candida spp.*

Un Candida Score mayor o igual 3 se ha utilizado como escala predictiva de pacientes que se beneficiarían de iniciar un tratamiento antifúngico empírico en espera del diagnóstico definitivo de candidiasis intrabdominal.

La principal limitación de esta escala, de forma paralela a lo que ocurre con la escala de Dupont, es que gran parte de los pacientes ingresados en las unidades de cumplen al menos tres de esos criterios y el aislamiento de levaduras no puede ser demostrado posteriormente.

• **Índice de Colonización (IC) o Índice de Colonización Corregido (ICC) de Pittet (53):** se obtiene de tomar distintas muestras corporales (IC) y relacionando las muestras positivas con el total de muestras (ICC).

Un ICC ≥ 0.4 es considerado como positivo, con valor predictivo positivo elevado (incluso 100% según series) para el diagnóstico de Candidiasis Intrabdominal.

El diagnóstico de colonización multifocal por *Candida* spp puede ayudar en el diagnóstico de candidiasis intrabdominal, aunque esta afirmación está muy discutida por algunos autores. Además este índice se ve infrautilizado por la elevada carga de trabajo que supone para el laboratorio de microbiología y el elevado coste económico que conlleva el procesado de tanta muestra.

A modo de resumen los diferentes índices que se han propuesto en la literatura a lo largo de la historia como predictores de candidiasis invasiva se describen en la figura 2.1 de Elhoufi *et al.* (66).

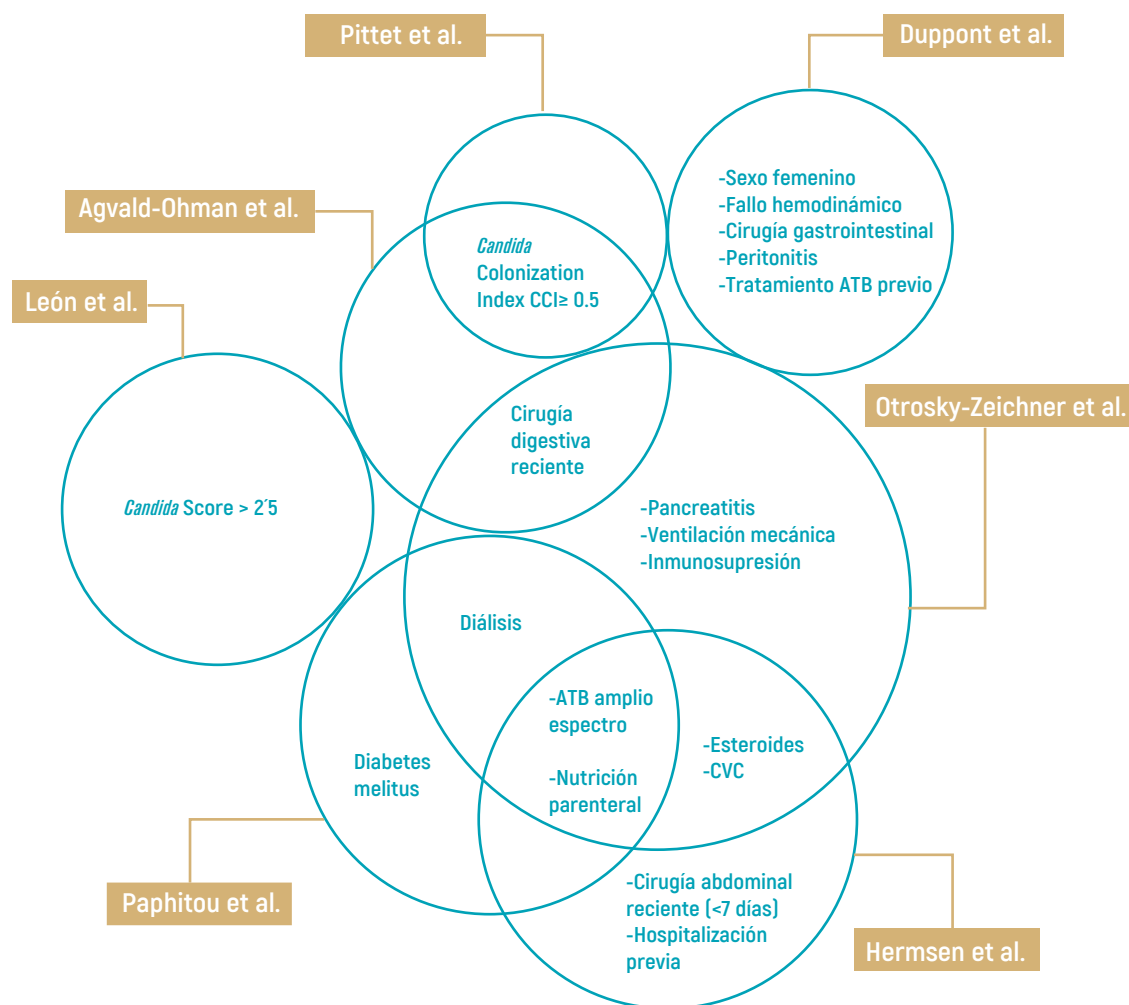


Figura 2.1. Resumen de los diferentes índices propuestos como predictores de candidiasis invasiva (Elhoufi *et al.* 2020) (66).

2.5 Guías de tratamiento de candidiasis peritoneal

Actualmente el tratamiento antifúngico empírico tras cirugía abdominal en ocasiones se inicia cuando el paciente cumple varios de los criterios comentados sin existir ninguna escala que haya demostrado mejor predicción que otra y que sea aceptada internacionalmente para estratificar el beneficio de administrar tratamiento antifúngico precoz de forma empírica.

Las principales causas de fracaso en el tratamiento de la infección abdominal son el mal control del foco infeccioso y el tratamiento empírico inadecuado. En los últimos años, a estas causas se le ha añadido un incremento demostrado de las resistencias bacterianas y fúngicas posiblemente derivado de la excesiva profilaxis, la adhesión completa y poco crítica a las guías de tratamiento y a un exceso de precaución que lleva al sobretratamiento de pacientes cuando se aplican las medidas recogidas en las mismas, consiguiendo el objetivo contrario a lo que se pretende alcanzar de origen.

El conjunto de factores de riesgo que presenta el paciente (colonización previa por *Candida spp*, uso previo de antibióticos de amplio espectro, cirugía abdominal previa...) tienen un valor predictivo positivo (VPP) inferior al valor predictivo negativo (VPN), lo que nos lleva a pensar que si no se cumplen esos criterios es poco probable que la candidiasis abdominal sea el origen de la infección a distancia; si bien el hecho de que los cumpla no garantiza en ningún momento que la infección pueda atribuirse a hongos de forma directa y requiera tratamiento antifúngico inmediato.

Por ello entre los expertos hay dos corrientes diametralmente separadas: partidarios de iniciar tratamiento antifúngico en pacientes de bajo riesgo (aquellos que han sufrido perforación del tubo digestivo a nivel gastroduodenal aunque no cumplan el resto de criterios) (50, 86) y partidarios de restringir la administración de antifúngicos a pacientes que cumplan todos los criterios o tengan infección documentada. Esto lleva a que un reciente estudio demuestre que en la práctica clínica habitual no todos los pacientes con peritonitis candidiásica reciben tratamiento antifúngico (57).

En el primer caso es posible que incurran en el sobretratamiento añadiendo costes y fomentando resistencias, pero en el segundo caso debe asumirse que se puede dejar sin tratamiento a pacientes potencialmente infectados por hongos cuya situación puede verse agravada por la demora en el inicio de la terapia antifúngica.

Existen numerosas guías, pero ni las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) (51) ni las recomendaciones del Consejo Europeo de Enfermedades Infecciosas (ESCMID)

(50) presentan una guía específica de cómo realizar exactamente el tratamiento de la candidiasis abdominal. Por ello las recomendaciones actuales están basadas en recomendaciones de expertos (19, 34, 52, 54).

En nuestro medio las recomendaciones de tratamiento están basadas en el grupo de Maseda *et al.* con publicaciones como el Proyecto Épico 3 (34), el consejo de Jávea (Jávea consensus guidelines) (52) y las recientes recomendaciones de expertos nacionales (54).

El proyecto Épico 3.0 identifica el conocimiento clínico esencial y elabora, con un alto nivel de consenso, las recomendaciones necesarias para el manejo de la micosis invasiva en el paciente no neutropénico; para ello reunió a 30 expertos españoles de distintas especialidades (anestesiólogos, intensivistas, microbiólogos, farmacólogos y especialistas en enfermedades infecciosas) de 6 sociedades científicas diferentes, los cuales contestaron anónimamente un cuestionario que evaluaba el grado de consenso mediante la técnica Delphi .

El cuestionario constaba de 5 preguntas elaboradas por los coordinadores tras una revisión exhaustiva de la bibliografía reciente, y con los resultados procesados se estableció un algoritmo de manejo de la candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos que resulta útil para la prescripción a pie de cama.

Tras la revisión del proyecto Épico 3.0 (34), los expertos coinciden en que:

- El aislamiento de *Candida* spp. en líquido peritoneal varía según la localización anatómica de la lesión a lo largo del tubo digestivo; es más frecuente en perforaciones del tracto digestivo superior y el intestino delgado por encima del ángulo de Treitz, es poco frecuente en perforaciones del tracto biliar, y es raro en pacientes intervenidos de apendicitis o cirugía colorrectal.
- Los factores de riesgo mayor relacionados con peritonitis por *Candida* spp. son: cirugía recurrente, perforación gastrointestinal muy especialmente las que no han sido tratadas en las primeras 24h , y dehiscencia de anastomosis en el tracto digestivo alto.
- De forma menos específica pero también significativa, factores como la colonización previa por *Candida* spp., la peritonitis terciaria, cumplir criterios de shock séptico, la pancreatitis aguda necrotizante, sufrir un íleo paralítico postoperatorio, estar bajo nutrición parenteral, tener una estancia de más de 5 días en cuidados críticos, llevar tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o estar en tratamiento antibiótico prolongado, están también asociados a candidiasis intrabdominal.

- El aislamiento de *Candida* spp. resistente a fluconazol está asociado con tratamiento previo con azoles, edad mayor de 65 años, estancia hospitalaria mayor de 30 días y cirugía gastrointestinal en el último mes.
- La mortalidad por candidiasis intrabdominal aumenta en pacientes con shock séptico, en pacientes previamente hospitalizados y en pacientes que hayan requerido ingreso en unidades de cuidados críticos.
- Para disminuir la elevada mortalidad asociada a la infección fúngica abdominal, se recomienda un control adecuado y precoz del foco de infección junto a un tratamiento antifúngico apropiado desde el inicio de la sospecha.
- Se recomienda iniciar un tratamiento antifúngico empírico en pacientes con perforación del tracto superior del tubo digestivo, con factores de riesgo para colonización por *Candida* spp. con sepsis severa, shock séptico o peritonitis terciaria.
- En cuanto al antifúngico recomendado hay consenso general en tratar con equinocandina a los pacientes inestables, pacientes que hayan recibido tratamiento previo con azoles o en pacientes en cuyo líquido peritoneal se aísla una *Candida* spp. resistente a fluconazol.
- Se considerará desescalar el tratamiento antifúngico instaurado con una equinocandina a un azol en los pacientes que al quinto día de tratamiento se encuentren estables y no se hayan aislado levaduras en las muestras microbiológicas obtenidas, también debe hacerse lo mismo en pacientes estables en cuyo líquido biológico se aísla *Candida* spp. sensible a fluconazol.
- En la candidemia determinados marcadores analíticos como el hemograma pueden ayudar en la desescalada, no ocurre lo mismo con la candidiasis abdominal en la que es importante saber que no tenemos actualmente biomarcadores validados que puedan guiar la desescalada.
- El tratamiento con azoles debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh 7- 9), priorizar en ellos el tratamiento con equinocandina. Caspofungina y micafungina se metabolizan en el hígado por lo que sus concentraciones plasmáticas pueden verse afectadas y debe ajustarse la dosis en caso de fallo hepático moderado o severo (Child-Pugh 7 o superior). La anidulafungina tiene metabolismo extrahepático por lo que puede utilizarse a las dosis habituales en este tipo de pacientes.

- El paciente con pancreatitis aguda necrotizante no debe recibir antifúngico de forma rutinaria; si bien, si la pancreatitis presenta criterios de gravedad, debe considerarse paciente de riesgo para sufrir una infección fúngica de origen abdominal, por lo que debe ser evaluado con las escalas correspondientes y si es posible con biomarcadores, y en caso de puntaje elevado recibir tratamiento antifúngico de forma empírica.
- En los pacientes con abscesos fúngicos intrabdominales la primera medida de tratamiento es drenar el absceso de forma percutánea para disminuir la carga fúngica.
- Cuando se sospeche una candidiasis hepatoesplénica, que aparece exclusivamente en pacientes con neoplasias hematológicas que acaban de terminar tratamiento con quimioterapia, deben realizarse técnicas de imagen (ecografía, TAC o RMN) para confirmar el diagnóstico y no existe contraindicación en realizar una punción/ aspiración para confirmar el diagnóstico.
- En pacientes con candidiasis en el tracto biliar además del drenaje preferiblemente endoscópico debe instaurarse tratamiento antifúngico.
- En pacientes con trasplante hepático no debe emplearse tratamiento antifúngico de rutina, sólo debe administrarse cuando el paciente tenga factores de riesgo. Si se administra deben evitarse azoles por su interacción con los inmunosupresores, si no hubiera otra alternativa monitorizar los niveles de inmunosupresores en plasma de forma estrecha.
- En pacientes con candidiasis invasiva y cualquier tipo de disfunción renal, independientemente del grado, puede utilizarse fluconazol ajustando la dosis si el aclaramiento de creatinina es inferior a 60cc/min, el voriconazol no requiere ajuste si bien no debe usarse con aclaramientos inferiores a 30cc/min; por todo esto en pacientes con insuficiencia renal, independientemente del grado, son de elección las equinocandinas sin priorizar ninguna de las actuales sobre otra.
- En pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal en los que se sospeche o se tenga constancia de candidiasis abdominal el catéter de diálisis debe ser retirado.

Según las últimas publicaciones nacionales (54) para maximizar la eficacia del tratamiento antifúngico y minimizar la proliferación de resistencias, el fármaco elegido debe no sólo ser el adecuado sino también alcanzar las concentraciones adecuadas en el lugar de la infección. Este concepto limita la inferencia que se hacía hasta ahora de la información obtenida del estudio de las candidemias para tratar las candidiasis intrabdominales que provocan una peritonitis fúngica.

La sangre es el compartimento central y por tanto la forma más fácil de monitorizar la relación PK/PD para valorar la eficacia del fármaco. Sin embargo existe importante variabilidad en la PK de los pacientes críticos por diferentes factores (87, 88, 89). Esta gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos, que puede observarse en la tabla 2.3 (Maseda *et al.*) (54), se debe a que el paciente crítico presenta un volumen de distribución en ocasiones aumentado por edemas, junto con alteraciones del aclaramiento renal en las fases iniciales de la candidiasis intrabdominal.

Tabla 2.3. Variabilidad en los parámetros farmacocinéticos de los diferentes antifúngicos, (Maseda *et al.*) (54).

	VOLUNTARIOS SANOS		PACIENTES CRÍTICOS	
	C _{max} [95%CI]	AUC ₀₋₂₄ [95%CI]	C _{max} [95%CI]	AUC ₀₋₂₄ [95%CI]
Caspofungina	9.94 [8.9-10.89]	100.4 [87.5-113.44]	8.69 [7.67-9.7]	111.8 [98.4-125.3]
Micafungina	N/A	136.4 [126.7-146.1]	N/A	100.7 [84.59-116.8]
Anidulafungina	7.16 [6.62-7.71]	107.7 [99.7-115.8]	5.75 [5.21-6.29]	89.3 [82.05-96.56]

Estas repercusiones son especialmente importantes cuando se trata de fármacos muy hidrosolubles como los betalactámicos o las equinocandinas. Si las dosis no se ajustan a estos cambios es probable que la infección se encuentre infratratada favoreciendo además la generación de resistencias.

La presencia de drenajes abdominales quirúrgicos también puede provocar alteración en el PK de los antifúngicos, así como la concentración de albúmina en el suero, el peso corporal del paciente o el estar bajo tratamientos de depuración extracorpórea (90).

A pesar de todas estas dificultades es especialmente importante conseguir la terapia antifúngica óptima en el paciente crítico ya que su estado de inmunosupresión adquirida le convierte en un candidato a subestimar la infección, y esto conduciría a aumentar sus comorbilidades y disminuir su supervivencia.

Tras estas aclaraciones sobre el concepto PK/PD parece lógico asegurar que el objetivo a buscar en el tratamiento de la peritonitis fúngica es además de iniciar el tratamiento en el momento adecuado y elegir el antifúngico adecuado, asegurarse de que este llegue en la concentración adecuada al líquido peritoneal salvando todas las características específicas del paciente crítico.

La concentración real de equinocandina en peritoneo es aproximadamente un 33% de su concentración en suero (90, 91), y esto puede derivar en un riesgo importante de infradosificación y en un riesgo para el incremento de resistencias, cuando utilizamos equinocandinas a las dosis que han sido estudiadas para candidemias.

Aunque tradicionalmente la terapia antifúngica con agentes como el fluconazol o las equinocandinas se administra por vía intravenosa, en algunos trabajos se han administrado antifúngicos vía intraperitoneal con intención de alcanzar las concentraciones adecuadas en ese tejido. Sin embargo dado que estas recomendaciones están basadas únicamente en las opiniones de expertos citadas anteriormente, su grado de evidencia es muy limitado.

Lo ideal sería disponer de ensayos clínicos con un número sustancial de pacientes y en los que se compararan diferentes agentes antifúngicos, sus dosis y la duración de la terapia, pero estos son muy escasos. La dificultad para realizar este tipo de ensayos radica por una parte en la heterogeneidad de los pacientes, su estado inmunitario previo, sus comorbilidades, el foco de origen, etc. y por otro en las consideraciones éticas de comparar el tratamiento elegido con placebo sabiendo que el tratamiento antifúngico precoz condiciona la supervivencia.

En otro orden de cosas los tratamientos antifúngicos son relativamente costosos y es importante también realizar un análisis del coste-beneficio y coste-efectividad que representa la instauración del tratamiento.

A día de hoy, el tratamiento de la candidiasis sigue representando un desafío clínico y son necesarios más estudios, tanto para identificar los factores predictivos para peritonitis candidiásica como para optimizar la terapia de los pacientes que se decide tratar.

Una buena aproximación al tratamiento, en la línea del Consenso de Jávea y el proyecto Épico 3, es el algoritmo terapéutico que se recoge en la figura 2.2, en la línea del Consenso de Jávea y el proyecto Épico 3 (34, 52).

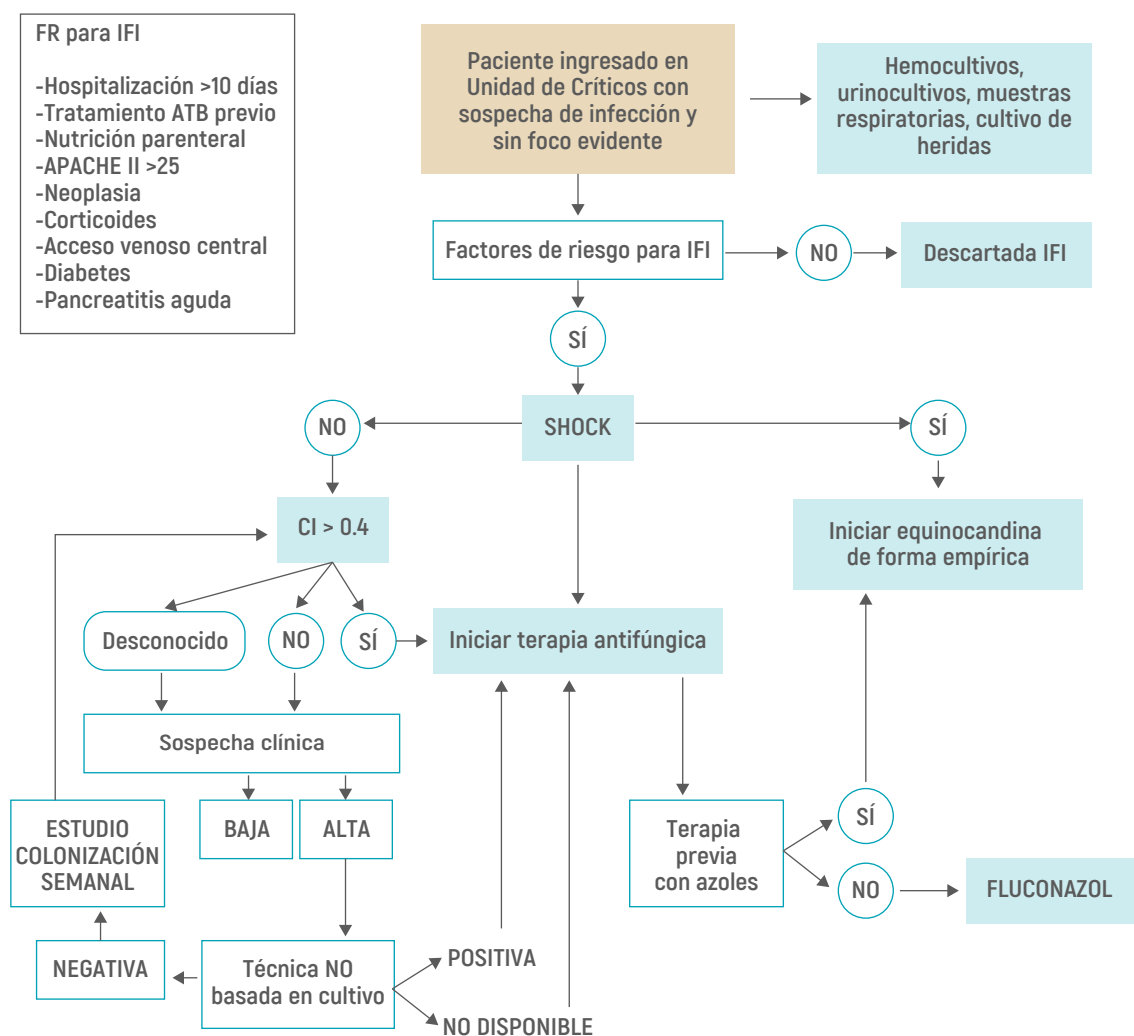


Figura 2.2. Aproximación al tratamiento de la IFI tomada del Consenso de Jávea y el Proyecto Épico 3 (34,52).

Si disponemos de capacidad para medir el BDG de forma habitual el algoritmo del Proyecto Épico 3.0 recogido en la figura 2.2, puede combinarse con el que se muestra en la figura 2.3 propuesto por Montravers *et al.* en 2016 (1).

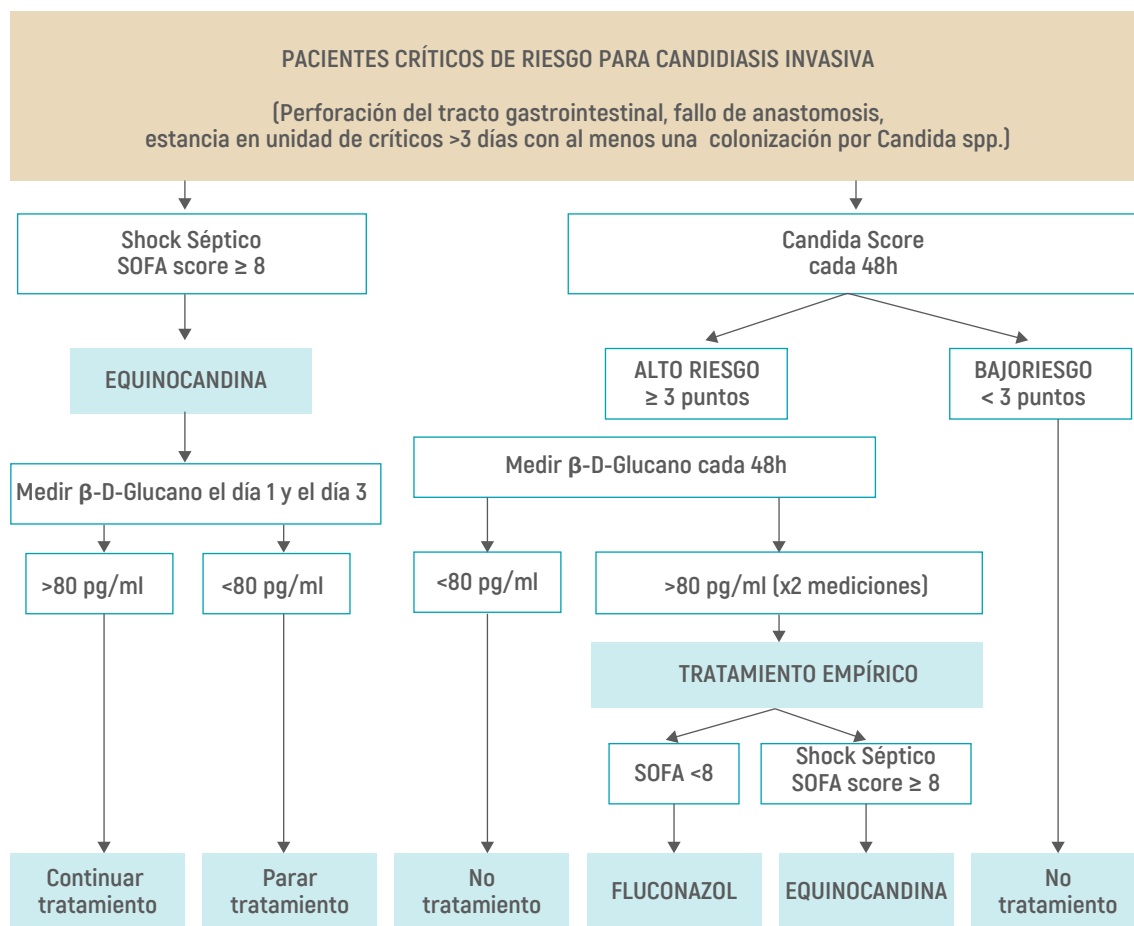


Figura 2.3. Aproximación al tratamiento de la IFI si se dispone de medición del BDG de forma habitual (1).

En el artículo más reciente publicado por uno de los grupos más relevantes a nivel nacional para el estudio de la candidiasis invasiva (54), se propone una adaptación a los anteriores algoritmos (figura 2.4).

Paciente ingresado en Unidad de Críticos con sospecha o confirmación de candidiasis intrabdominal

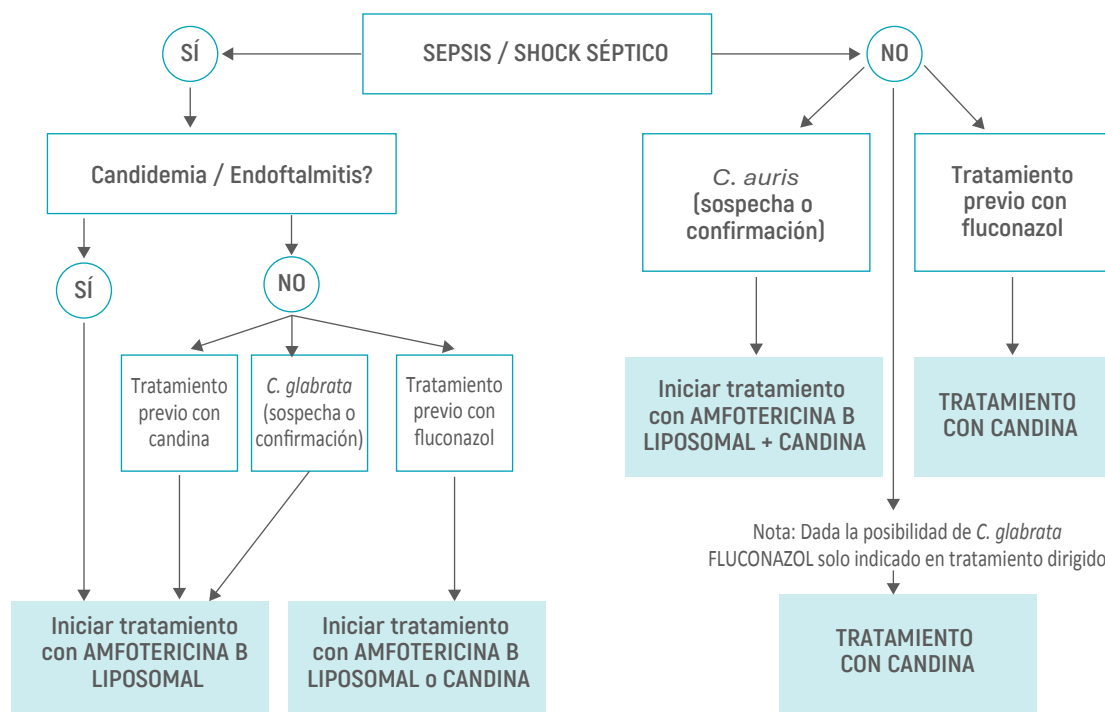


Figura 2.4. Algoritmo de tratamiento de la candidiasis Intrabdominal propuesta por Maseda et al. 2023 (54).

En lo que parecen estar de acuerdo todas las guías, es que las equinocandinas a las dosis que se reflejan en los siguientes párrafos son el tratamiento de primera línea recomendado por las diferentes guías para el tratamiento de candidemia en el paciente séptico no neutropénico.

Por su parte la guía americana (51) mantiene la idea de utilizar las equinocandinas a dosis estándar como tratamiento de primera línea pero añade, con un grado de evidencia alto la utilización de anfotericina B liposomal a dosis de 3- 5mg/kg/día en pacientes en los que se sospeche resistencia a fluconazol o a equinocandinas. La guía europea (92) da un grado de recomendación fuerte a las equinocandinas, pero sólo recomienda de forma moderada la anfotericina B liposomal.

Las dosis habituales de equinocandinas para el tratamiento en la peritonitis fúngica son: micafungina 100mg/día, anidulafungina 200mg de dosis de carga seguida de 100mg/día, y caspofungina 70 mg de dosis de carga seguida de 50mg/día.

A medida que se han ido describiendo resistencias para las equinocandinas (72, 73, 90, 93), y trabajando sobre el concepto PK/PD (índice farmacocinético/ farmacodinámico) y las modificaciones

que sufre esta relación en el paciente crítico, se intuye que posiblemente estemos ante muchos tratamientos subóptimos y que se estén favoreciendo de forma involuntaria la creación de resistencias como consecuencia de esta hiperexposición e infradosificación.

Ante la aparición de resistencias también se está investigando en la aparición de nuevos fármacos. En estos nuevos horizontes farmacéuticos destaca la rezafungina (79, 94) que es una nueva generación de equinocandina derivada de la anidulafungina, cuya principal ventaja es su perfil farmacocinético que le permite ser administrada una vez por semana y mejorar la penetrancia en tejidos de difícil acceso como la cavidad peritoneal. También se encuentra en desarrollo fosmanogepix que es otro tratamiento potencialmente alternativo a las equinocandinas, cuya mayor fortaleza además de la ausencia de resistencias, es que presenta una elevada biodisponibilidad vía oral y se encuentra en estudio abierto de fase II (80), y otros fármacos como el ibrexafungerp y el olorofim, también se encuentran en proceso de desarrollo como alternativas futuras al tratamiento con equinocandinas.

En resumen, los pacientes críticos con peritonitis candidiásica requieren una aproximación diagnóstica y terapéutica precoz, las claves para el éxito son el control del foco infeccioso y un tratamiento antifúngico y antibiótico adecuado al microorganismo responsable, al tejido de origen y a las características del paciente. En estas condiciones un tratamiento de soporte vital y una aproximación al control de daños es la forma más segura de conseguir la estabilidad.

La opinión actual de los diferentes expertos sobre el tema es que las guías deberían actualizarse separando las recomendaciones para candidemia de las recomendaciones para candidiasis abdominal, revisando las dosis recomendadas para las equinocandinas e incluyendo nuevos tratamientos antifúngicos como la anfotericina B liposomal como tratamiento de primera línea cuando el paciente ya haya recibido tratamiento previo con candinas o en presencia de sepsis.

A pesar de que el manejo de la micosis invasiva ha mejorado, persisten ciertas controversias en su tratamiento en pacientes no neutropénicos. Tras todo lo anteriormente expuesto, las recomendaciones actuales de tratamiento son (54):

- En caso de sepsis/ shock séptico por candidemia con endoftalmitis, la primera opción debe ser anfotericina B liposomal ya que las candinas no penetran en sistema nervioso central.
- En caso de candidemia sin endoftalmitis ni shock séptico, los tratamientos previos determinarán el antifúngico de elección. Por ejemplo, si se ha tratado ya con equinocandina o fluconazol, se priorizará el tratamiento con anfotericina B liposomal.

- Si se sospecha *C. glabrata* se debe iniciar tratamiento con anfotericina B dado el elevado número de resistencias a candinas.
- Si existe riesgo de *C. auris* (afortunadamente por el momento poco frecuente en España), se debe realizar un tratamiento combinado de equinocandina + anfotericina B liposomal.
- Si no hay sepsis, el tratamiento puede ser conservador y sólo se recomienda empezar tratamiento con equinocandina en caso de tratamiento previo con fluconazol o sospecha de *C. glabrata*. En este caso, aunque en párrafos anteriores se recomendaba anfotericina en presencia de *C. glabrata* la estabilidad del paciente permitiría tratar inicialmente con candina y ajustar tratamiento al antibiograma a las 48 horas, si se demora el diagnóstico microbiológico iniciar directamente anfotericina B.
- En todo caso, sea cual sea la terapia antifúngica elegida de forma empírica, es muy importante tener siempre en mente que el tratamiento debe ser ajustado al antifungigrama en cuanto sea posible.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

De lo comentado en el marco teórico se deduce claramente que la peritonitis es una entidad nosológica con gran importancia epidemiológica, ya que es un diagnóstico que se acompaña de elevada morbimortalidad, criterios de gravedad para el paciente que la sufre e importantes repercusiones de índole individual, social e institucional.

El control del foco infeccioso, junto al tratamiento antibiótico precoz y ajustado al microorganismo causante de la infección y las terapias de soporte, son capaces de disminuir las complicaciones de la peritonitis mejorando la supervivencia que de otro modo puede llegar a ser muy limitada.

Además llama la atención que a pesar de las mejoras en las técnicas quirúrgicas y la aparición de nuevos antibióticos, la incidencia de la peritonitis se mantiene estable a lo largo de las últimas décadas.

Buscando causas que justifiquen este axioma, se plantea en parte como posible etiología que el tratamiento empírico precoz en ocasiones no cubre el microorganismo causante de la infección o no lo cubre en el tiempo y la dosis adecuada, y ante esto se plantean soluciones como la mejora en las técnicas diagnósticas que garanticen un tratamiento dirigido y certero a la mayor brevedad posible.

En nuestro estudio, nos centramos en el caso de la peritonitis provocada por una infección fúngica invasiva por *Candida* spp. El diagnóstico de certeza de la peritonitis fúngica históricamente solo ha podido realizarse mediante el cultivo de muestras obtenidas en condiciones muy determinadas (96). Este cultivo fúngico además de no ser una práctica que se realice de forma rutinaria en todos los hospitales, presenta el problema de tener un rendimiento escaso ya que requiere en general medios específicos y tiempo alargado de incubación para el crecimiento de las cepas.

Tratar de forma empírica únicamente ante la sospecha de peritonitis candidiásica plantea la disyuntiva de tener que seleccionar a los pacientes subsidiarios de tratamiento. Para ello han

surgido distintas escalas, si bien estas escalas predictivas no son específicas para peritonitis candidiásica; estas escalas han sido estudiadas como predictivas de candidemia y se infieren las recomendaciones para la peritonitis candidiásica.

Por otro lado, recientes estudios muestran que las particularidades farmacocinéticas de determinados antifúngicos hacen que estos lleguen a peritoneo en una proporción muy inferior a la que se registra en sangre lo que implica que además de sobretratar en ocasiones al seguir las diferentes escalas predictivas, algunos pacientes tratados con antifúngicos se infradosifican cuando se utilizan las dosis estudiadas para tratamiento de la candidemia queriendo tratar la peritonitis candidiásica.

Disponer de una muestra que detecte con seguridad la invasión peritoneal, permitiría disponer de una nueva herramienta diagnóstica para establecer un mejor tratamiento y con ello mejorar considerablemente el pronóstico de este tipo de pacientes.

En esta línea se propone el presente proyecto de tesis doctoral que analiza la relación entre aislamiento de hongos en líquido peritoneal y su cultivo en biopsia de peritoneo en pacientes intervenidos por patología abdominal de urgencia como factor pronóstico de la infección abdominal fúngica complicada.

La firmante de este proyecto de Tesis Doctoral ocupa desde hace muchos años una posición favorable para poder efectuar el estudio, tanto por su formación de especialista en Anestesiología y Reanimación, como por su dedicación profesional en la Unidad de Cuidados Críticos Post Quirúrgicos (UCCPQ) del Hospital Universitario Doctor Peset, donde en coordinación con el Servicios de Cirugía y el Servicio de Microbiología Clínica del mismo hospital ha podido atender de forma personal al reclutamiento de los pacientes, al control y rápido manejo de las muestras biológicas para su análisis microbiológico y al seguimiento activo de los pacientes y los resultados microbiológicos obtenidos.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Hipótesis

Como se recoge en numerosas publicaciones (20, 32, 97), las especies fúngicas causantes de infección intraabdominal están en continua evolución y las resistencias a los tratamientos antifúngicos siguen un patrón paralelo.

En pacientes con peritonitis secundaria o terciaria que requieren intervención quirúrgica de urgencia, la toma simultánea de líquido peritoneal y tres biopsias de peritoneo (una proximal y dos distales al foco de origen de la infección) durante el acto quirúrgico y su posterior cultivo, aumenta el rendimiento diagnóstico, permitiendo un mayor número de aislamientos, lo que podría contribuir a un mejor tratamiento de estos pacientes.

Nuestra hipótesis es que: "El cultivo positivo para hongos en muestras de tejido peritoneal obtenidas durante el acto quirúrgico se asocia al aislamiento de ese mismo hongo en la muestra de líquido peritoneal, y puede relacionarse como potencial causante favoreciendo la mala evolución de la infección abdominal".

4.2 Objetivos

Objetivo principal del estudio:

- Establecer la posible relación entre el aislamiento de hongos en el líquido peritoneal y/o en la biopsia de tejido peritoneal obtenidos en un acto quirúrgico, como factor pronóstico de infección abdominal fúngica complicada en los pacientes intervenidos de patología abdominal de urgencia.

Objetivos secundarios del estudio:

- Conocer las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con infección abdominal fúngica en nuestro medio.
- Relacionar las especies fúngicas obtenidas en el cultivo de líquido peritoneal, que podrían representar una potencial colonización o infección, con la presencia de éstas mismas en tejido peritoneal obtenido en el acto quirúrgico y/o en aislamientos en los hemocultivos.
- Relacionar la invasión fúngica, definida como la aparición de hongos en el cultivo de la biopsia peritoneal, con la gravedad de la peritonitis.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Aprobación del proyecto por el comité ético

La presente tesis ha sido evaluada y aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. (Código Ceic: 103/16 - Consultable en Anexo 1) para garantizar el cumplimiento de los principios éticos y las normativas vigentes en la investigación con seres humanos. Asegurando cumplir con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos de 1964, ratificada por última vez en Brasil en 2013 (98); y el cumplimiento de las disposiciones de la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (L.O.P.D).

El protocolo de investigación fue revisado y aprobado íntegramente por el CEIC antes de iniciarse el estudio, asegurando así el respeto a la integridad y el derecho de los participantes.

Según la declaración de Helsinki, el investigador está obligado a documentar y comunicar los eventos clínicos graves, relacionados con el estudio o no, y además notificar al CEIC todo acontecimiento adverso que sea a la vez grave, inesperado y que pueda estar relacionado con el estudio, siguiendo los plazos establecidos en la legislación española vigente. En el presente trabajo no se ha presentado este supuesto durante el tiempo de estudio, por lo que no ha sido necesaria notificación alguna.

5.2 Diseño del estudio

Se trata de un estudio epidemiológico, analítico, observacional y prospectivo de cohortes.

5.3 Características del hospital

El Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia (España) es un hospital situado en la ciudad de Valencia con capacidad para la docencia pre grado y post grado. Durante el año 2023 el hospital contó con un total de 505 camas, aunque sólo 477 estuvieron disponibles ya que algunas salas del hospital quedaron temporalmente cerradas por obras.

El Hospital Universitario Doctor Peset atendió ese año a una población de 363.222 personas y la ocupación media de cada cama fue del 74.1%. Se atendieron en urgencias un total de 147.287 pacientes, en consultas externas 547.062 pacientes, 21.528 pacientes fueron ingresados , y una vez ingresados, la estancia media resultó de 6 días por paciente.

En lo referente al bloque quirúrgico, el Hospital Universitario Doctor Peset tiene 18 quirófanos en los que se realizaron un total de 26.756 intervenciones, de las cuales 24.268 intervenciones fueron realizadas de forma programada y 2.488 de forma urgente. El rendimiento global del bloque quirúrgico fue del 79.68% y el tiempo medio por intervención de 6 horas.

El Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Doctor Peset cuenta con un total de 39 Facultativos Especialistas en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor, entre los cuales hay 1 jefe de servicio y 3 jefes de sección; además el equipo cuenta con 12 médicos residentes en período formativo (3 por año de residencia). El servicio asume la totalidad de la actividad quirúrgica hospitalaria, tanto la programada como la urgente, además de todas las exploraciones que se realicen bajo sedación fuera de los quirófanos en distintas áreas del hospital (exploraciones digestivas, arritmología, exploraciones endoscópicas de neumología, intervencionismo radiológico, etc.). Cuenta también con una Unidad de Cuidados Críticos Post Quirúrgicos (UCCPQ) que consta de 6 camas, por las que durante ese año pasaron 503 pacientes con una estancia media de 3.64 días en la unidad, obteniéndose con esto un 83.65% de ocupación de la unidad y un índice de rotación de 6.99. La hospitalización inferior a 24h se cubre en el Área de Recuperación Post-Anestésica (URPA o URPQ). El Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Dr. Peset lidera también la Unidad de Dolor Crónico situada en el edificio de consultas externas y 2 consultas de preanestesia ubicadas a pocos metros.

El Servicio de Cirugía del Hospital Universitario Doctor Peset está formado por 25 Facultativos Especialistas en Cirugía general, entre los cuales se incluye 1 jefe de servicio y 3 jefes clínicos. Además el servicio se completa con 5 médicos residentes en formación. Con intención de favorecer la subespecialización de los profesionales y ofrecer una atención de mayor calidad, el servicio está organizado en 4 secciones: cirugía hepatobiliopancreática, cirugía esofagogástrica, cirugía coloproctológica y cirugía de mama y endocrino.

El Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Universitario Doctor Peset tiene, entre otras, una sección de Bacteriología, que incluye el cultivo de muestras de biopsias, líquidos estériles, etc. para aislamiento de bacterias y estudio de sensibilidad; y además una sección específica de Micología para aislamiento, identificación y estudio de sensibilidad de hongos que puedan estar presentes en las muestras remitidas. Este servicio funciona como servicio de atención continuada 24/7 los 365 días del año.

5.4 Población a estudio: criterios de inclusión / exclusión de pacientes

Criterios de inclusión:

Fueron potencialmente incluibles en el presente estudio todos los pacientes que cumplieran los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que dieran su consentimiento a participar en el estudio.
- Pacientes en los que estuviera indicada una intervención quirúrgica abdominal de urgencia con diagnóstico de peritonitis secundaria a apendicitis, diverticulitis, pancreatitis, perforación del tubo digestivo o absceso intrabdominal.

Criterios de exclusión:

Fueron excluidos como candidatos a formar parte del estudio los pacientes que cumplieran los siguientes criterios:

- Mujeres embarazadas
- Pacientes que no tuvieran capacidad para otorgar su consentimiento: demencias, deterioro cognitivo, bajo nivel de conciencia por sepsis, etc.
- Pacientes clasificados como de ASA-V_u: según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) los pacientes clasificados como ASA-V son aquellos pacientes intervenidos en los que no se espera supervivencia a la cirugía, como en cualquier otro grado se añade a la clasificación una letra e/u si la intervención se realiza de forma urgente y no programada (99).
- Pacientes con peritonitis de etiología diferente a las recogidas en los criterios de inclusión, como por ejemplo los pacientes con PBE o los que sufrieron peritonitis por infección de un catéter de diálisis peritoneal.

5.5 Recogida y procesamiento de muestras biológicas

En nuestro estudio las muestras fueron tomadas por el cirujano nada más acceder a la cavidad abdominal. En primer lugar la muestra de líquido peritoneal y posteriormente 3 muestras de peritoneo, uno proximal al foco que se presume origen de la lesión (próximo al apéndice en apendicitis, a la vesícula biliar en colecistitis, al páncreas en pancreatitis, cercano a la perforación intestinal...) y 2 muestras más de una parte del peritoneo distal al foco original de infección.

Las muestras se extrajeron tanto si la cirugía era abierta como si se realizaba vía laparoscópica, siempre siguiendo el procedimiento recogido en las Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (76, 100, 101) que se puede ver de forma resumida en la tabla 5.1.

Tabla 5.1. Recomendaciones de la SEIMC en la recogida de muestras biológicas (76, 100, 101).

MUESTRA	INSTRUCCIONES DE RECOLECCIÓN
LÍQUIDO PERITONEAL	- En las peritonitis secundarias y terciarias, el líquido debe obtenerse por aspiración con jeringa y aguja, obteniendo la mayor cantidad posible de muestra e inoculándola directamente en un vial de transporte para anaerobios. - La muestra se inyecta a través del tapón de goma previamente desinfectado con povidona yodada. No debe abrirse el vial. - Si la cantidad es pequeña o no se puede aspirar, se realizará un lavado de la cavidad con solución Ringer Lactato y posteriormente se aspirará con jeringa.
BIOPSIAS	- Obtener un bloque de tejido por escisión quirúrgica. Se recomienda una pieza de al menos 5-10 cm³. - Las muestras sólidas se introducen en recipiente estéril con tapa de rosca, al que pueden añadirse unas gotas de suero salino no estéril para prevenir la desecación de las muestras de pequeño tamaño. - Las muestras se envían en bolsas, campanas o recipientes preparados para mantener un ambiente de anaerobiosis. El envío y procesamiento de estas muestras debe ser inmediato. - Es muy importante no introducir las muestras en formol ni otras sustancias que puedan inhibir el crecimiento de microorganismos, ni utilizar recipientes de dudosa esterilidad.
HEMOCULTIVOS	- Deben recogerse bajo asepsia correcta de la zona de punción, incluyendo la limpieza de la zona con alcohol isopropílico o etílico de 70° durante 30 segundos y a continuación debe aplicarse solución yodada, cubriendo un área circular de 2-4 cm de diámetro. - Antes de proceder a la extracción se limpian los tapones de los frascos de hemocultivo con un antiséptico que se deja secar para evitar su entrada en el interior del frasco al inocular la sangre. - A continuación, se inserta la aguja en la vena elegida y se extrae el volumen de sangre (15-20 ml) sin utilizar anticoagulante. - Los frascos de hemocultivo se inoculan rápidamente para evitar la coagulación de la sangre en la jeringa, atravesándolos con la aguja en posición vertical. Se inocula en primer lugar el frasco anaerobio, evitando la entrada de aire, seguido del aerobio e invirtiéndolos varias veces para mezclar la sangre y el medio de cultivo. - Los frascos obtenidos deben enviarse al laboratorio de inmediato.

Una vez recogidas todas las muestras intraoperatorias (3 biopsias peritoneales y 2 frascos de cultivo de líquido peritoneal) se remitieron al laboratorio del Servicio de Microbiología solicitando estudio bacteriológico y micológico de las mismas. El transporte se hizo de forma rápida, ya que si el tiempo de transporte es superior a las tres horas, la recuperación de microorganismos disminuye considerablemente.

Por otro lado, una vez finalizada la intervención, cuando el paciente ingresó en la UCCPQ se le extrajeron 3 muestras sanguíneas de forma simultánea. Generalmente uno de vía central, uno de arteria y uno de venopunción directa. Dado que la arteria y la vía central estaban recién canalizadas se consideró que esas punciones tenían el mismo valor que la venopunción directa. Estas tres muestras se remitieron en frascos de hemocultivos al laboratorio del Servicio de Microbiología.

Si al finalizar la intervención el paciente ingresaba en planta de hospitalización, los hemocultivos los solicitaba el facultativo responsable de dicha unidad.

Una vez que se recepcionaron las muestras en el laboratorio, se verificó que cumplieran los requisitos de calidad necesarios para su procesamiento, que la cantidad remitida era suficiente para los estudios solicitados, y que se habían cumplido las condiciones de transporte adecuadas.

Se comprobó también que el envase estaba correctamente identificado con los datos del paciente y que iba acompañado de un volante de petición en el que constaban:

- Datos demográficos del paciente.
- Facultativo que los solicitaba.
- Tipo de muestra.
- Método de obtención.
- Fecha y hora de recogida.
- Cuadro clínico motivo de la petición.
- Antibioterapia concomitante.
- Existencia de antecedentes de alergia a algún antibiótico.
- Determinaciones microbiológicas solicitadas.

No se aceptaron muestras derramadas, recogidas en recipientes no estériles, ni muestras conservadas en formol u otros aditivos.

Las muestras se procesaron con rapidez a su llegada al laboratorio, y si en algún caso esto no era posible, se conservaba a temperatura ambiente hasta su procesamiento, y en ningún caso se congelaba.

El primer procesado, después de realizar las tinciones de Gram y de azul de metileno del sedimento obtenido tras la centrifugación del líquido peritoneal, fue un examen microscópico directo de la muestra del sedimento o del material homogeneizado mediante pipeta, jeringa o asa de siembra con distintas tinciones, y posteriormente se cultivó en los medios adecuados y se incubó a la temperatura correspondiente.

Si las muestras de biopsia eran grandes se fraccionaban con bisturí en una placa de Petri estéril o se homogenizaban en un mortero estéril con una pequeña cantidad (0.5-1mL) de caldo tioglicolato, solución salina o caldo corazón cerebro (BHI) antes de su siembra en los medios de cultivo, siguiendo las recomendaciones de la SEIMC (100, 101).

Las muestras líquidas (>1mL) podían concentrarse mediante centrifugación a 2.500 rpm durante 15 minutos. Las muestras muy purulentas recibidas en viales de anaerobiosis se homogenizaron mediante agitación en vórtex.

Posteriormente se procedió a la siembra con una pipeta estéril (0.05 mL) directamente en los medios de cultivo. En caso de un absceso demasiado denso para recogerse con pipeta, la inoculación se hizo con asa de siembra.

Para las biopsias la siembra se realizó a partir del homogeneizado con un asa o pipeta estéril inoculando 0.05 mL a cada placa de cultivo. Las muestras muy pequeñas que no pudieron cortarse se inocularon directamente en el caldo de enriquecimiento (tioglicolato, BHI).

Tras el crecimiento se procedió a la identificación de bacterias aerobias, anaerobias y hongos. Así mismo se realizó el estudio de sensibilidad de los aislamientos obtenidos clínicamente significativos.

Para el estudio micológico se utilizó un medio selectivo de cultivo de hongos que se incubó a 30°C, ya que aunque es posible aislar las levaduras en los medios bacteriológicos convencionales la recuperación en los medios selectivos para hongos aumenta la sensibilidad del cultivo. En nuestro caso utilizamos un medio de Sabouraud-cloranfenicol y medio cromogénico (agar CAN2®, bioMérieux). Los aislamientos obtenidos se identificaron mediante el sistema automatizado Vitek® 2 (bioMérieux), y mediante espectrometría de masas Maldi- Toff de Bruker®.

Además, dado que algunos de los patógenos se aíslan tras incubación de muestras 7- 10 días, siempre que fue posible se remitieron las muestras inoculadas en frasco para cultivo de larga incubación (CLI). Estos frascos siguen el proceso de automatización habitual de los hemocultivos (BACT-ALERT® 3D de bioMérieux) y son incubados al menos 7- 10 días para aumentar su rendimiento.

5.6 Sistema utilizado en la recogida de datos

Para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, se cumplimentó de forma manual un ejemplar del Protocolo de recogida de datos que se creó para tal fin y que se adjunta como anexo 2. En el cuestionario de recogida de datos que contenía el protocolo, se registraron:

1. Datos identificativos recogidos con la etiqueta hospitalaria del paciente (figura 5.1), donde se recoge:
 - Nombre.
 - Apellidos.
 - Fecha de nacimiento.
 - Número de historia clínica (NHC).
 - Número de usuario del sistema público de salud (SIP).



Figura 5.1. Etiqueta identificativa de paciente.

2. Sobre un desplegable con los factores de riesgo para candidiasis invasiva (52) se marcaron los criterios que cumplía el paciente:
 - Edad mayor de 65 años.
 - Cirugía en el tracto gastrointestinal los 30 días previos.
 - Paciente trasplantado.

- Inmunodeprimido o neutropénico.
- Cirugía del tracto gastrointestinal superior en el proceso actual.
- Ser portador de acceso venoso central previo o que haya sido canalizado durante el acto quirúrgico.
- Presencia de fracaso multiorgánico (FMO).

3. Datos recogidos durante el intraoperatorio:

- Fecha de la intervención.
- Clasificación ASA (99) del paciente que puede consultarse en el anexo 9.
- Tipo de peritonitis: comunitaria o nosocomial.
- Tipo de intervención realizada.
- Hallazgos intraoperatorios más relevantes.
- Profilaxis antibiótica utilizada en el acto quirúrgico.
- Si se tomaron muestras de líquido peritoneal.
- Si se recogieron las muestras de peritoneo, referenciando en caso afirmativo el número y la localización de dichas muestras.

4. Inmediatamente tras el ingreso en la UCCPQ se documentó:

- Fecha de ingreso.
- Recogida o no de hemocultivos.
- Puntuación SOFA al ingreso.
- Puntuación APACHE 2 al ingreso.

Ambas escalas APACHE y SOFA figuraban en la parte posterior del cuestionario para facilitar su uso y pueden consultarse como anexo 3 y anexo 4.

5. Durante el ingreso en la UCCPQ se documentó:

- Puntuación SOFA a las 48 horas.
- Muestras microbiológicas con resultado positivo y su correspondiente antibiograma y antifungigrama.
- Necesidad de ventilación mecánica.
- Presencia de insuficiencia renal.
- Presencia de inestabilidad hemodinámica con necesidad de aminas.

6. Tras el alta la UCCPQ se documentó:

- Fecha de alta de UCCPQ.
- Aislamientos encontrados en todas las muestras obtenidas para el estudio.

Durante el resto del episodio asistencial, cuando el paciente se encontraba ingresado en sala de hospitalización, se actualizaba a diario la información microbiológica y clínica, a través de la

historia clínica electrónica registrada en el sistema de información clínico-asistencial Orion-Clinic del que se dispone en los centros hospitalarios de la Comunidad Valenciana.

De esta forma iba cumplimentándose el cuestionario de acuerdo a los aislamientos que se iban obteniendo en el laboratorio. En ocasiones se disponía de resultados preliminares que eran informados por el Servicio de Microbiología de forma telefónica con antelación a fin de mejorar la calidad asistencial del paciente, y que se confirmaban en la historia clínica informatizada en las siguientes 24- 48 horas. En ese caso los resultados se añadían al cuaderno de recogida de datos al obtener la confirmación en la historia clínica electrónica.

Finalizado el episodio asistencial se recogió en el cuaderno la fecha de alta hospitalaria. La supervivencia a un año desde el día de la cirugía se registró contactando telefónicamente con el paciente o su familia en el teléfono que se nos había facilitado al ingreso en la UCCPQ. En los casos en los que no se pudo contactar vía telefónica los datos se extrajeron a posteriori a partir de la historia clínica electrónica de nuevo mediante el programa Orion Clinic.

Queda claro por tanto cómo se realizó la cumplimentación de los datos en el cuestionario de recogida: se inició durante el intraoperatorio, se continuó durante la estancia del paciente en la UCCPQ y/o en sala de hospitalización y se finalizó pasado un año de la fecha de inclusión en el estudio.

5.7 Medios utilizados

Los medios utilizados para realizar este trabajo de investigación han sido:

- Historias clínicas de los pacientes extraídas de las historias clínicas informatizadas a través del programa Orion-Clinic.
- Recursos del Servicio de Microbiología: infraestructura necesaria para identificación de las muestras y estudio de sensibilidad. Bases de datos del Servicio de Microbiología.
- Recursos del Servicio de Cirugía General: colaboración de los facultativos de guardia y del equipo de enfermería en la infraestructura necesaria para la toma de muestras intraoperatorias durante los procedimientos quirúrgicos de urgencia que cumplan los criterios de inclusión.
- Recursos del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor: colaboración de los facultativos de guardia en la detección de pacientes que cumplan los criterios de

inclusión, gestión de la toma de muestras para garantizar la correcta obtención y el traslado de las mismas, tramitación de solicitudes al Servicio de Microbiología Clínica, seguimiento de cultivos y cumplimentación de las escalas de gravedad al ingreso y a las 48 horas. El resto de datos a recoger para cumplimentar el formulario fueron obtenidos por la doctoranda al finalizar su jornada laboral.

- Creación de la base de datos con Microsoft® Excel para Mac. Versión 16.17, ya que los datos recogidos en el cuestionario manual al inicio del trabajo, fueron posteriormente sintetizados mediante este programa, a fin de facilitar el tratamiento estadístico de los mismos.
- Análisis estadístico que se realizó usando el software de análisis estadístico R®, versión 4.2.3.
- Escritura y redacción del trabajo con Microsoft® Word para Mac. Versión 16.17
- Presentación del trabajo con Microsoft® PowerPoint para Mac. Versión 16.17

5.8 Búsqueda bibliográfica

Inicialmente, con la intención de recopilar y revisar la literatura relacionada con el tema a estudio y poder contextualizarlo para ver el estado actual, las brechas de conocimiento y los fundamentos teóricos de la investigación, se realizó una revisión de la bibliografía en las principales fuentes y bases de datos biomédicas (Medline, Embase, Cochranne Library) con motores de búsqueda como PubMed.

Para comenzar se estableció una pregunta siguiendo la estrategia PICO (Población, Interferencia, Control y Outcome o resultados) (102), en la que la población eran los pacientes con diagnóstico de peritonitis que fueron intervenidos de urgencia. La interferencia venía representada por la presencia de hongos en biopsia de peritoneo, líquido peritoneal y/o hemocultivos. El control consistió en compararlos con pacientes que también tenían peritonitis y que habían sido intervenidos de urgencia, pero en los que no se aislaban hongos, y los resultados consistían en medir las diferencias en la gravedad del proceso.

De acuerdo a esta pregunta PICO se establecieron como términos Mesh (Medical Subject Headings) los siguientes: "peritonitis", "invasive candidiasis", "candidemia" y "fungal peritonitis" junto a sus correspondientes términos Mesh Database.

Tras la primera búsqueda, inicialmente se seleccionaron artículos publicados en los últimos 25 años que se hubieran publicado en lengua inglesa y española y a los que la doctoranda tuviera

acceso al artículo completo ya sea por encontrarse como de libre acceso o porque pudieran conseguirse a través de bibliotecas médicas.

Tras una primera revisión se identificaron un total 247 artículos, tras eliminar los duplicados se revisaron únicamente los resúmenes de 238, lo que permitió descartar algunos hasta quedarnos con 113 que fueron revisados íntegramente.

A esta segunda selección se añadieron algunos artículos citados en el apartado de la bibliografía de los artículos seleccionados por considerarse de especial interés para el tema de estudio.

Se revisaron además otros proyectos de investigación y tesis doctorales en las bases de TESEO (Dirección web del Fichero central de tesis doctorales de España) y TDX (Tesis Doctorals en Xarxa).

Dado que la lectura del presente proyecto de tesis estaba prevista para el año 2021 y se pospuso involuntariamente por las necesidades asistenciales derivadas de la pandemia mundial por covid 19 y la sobrecarga que ésta produjo en los trabajadores sanitarios, y muy especialmente en los anestesiólogos, recientemente la bibliografía ha sido de nuevo actualizada hasta diciembre de 2024, y con todo esto la revisión bibliográfica ha resultado en la inclusión de 120 artículos científicos en total que se reseñan en el apartado de bibliografía siguiendo el estilo de citación Vancouver.

5.9 Base de datos. Variables recogidas

A partir de la revisión de los cuestionarios creados, de la base de datos del Servicio de Microbiología Clínica y de la historia clínica electrónica obtenida del Sistema de Información Clínico-Asistencial Orion-Clinic, se construyó una base de datos con el programa Microsoft® Excel para Mac, versión 16.17.

En esta base de datos la unidad fundamental de análisis fue el paciente y todos los datos fueron introducidos por la misma persona, que era la doctoranda, para evitar sesgos.

En la base de datos se recogieron 24 variables para cada paciente, que son las detalladas a continuación (anexo 8):

"ID": número de historia clínica. Extraída de la pegatina de identificación del paciente recogida en el formulario.

"Sexo": variable dicotómica Femenino/ Masculino. Información extraída de la historia clínica informatizada mediante el programa Orion-Clinic.

"Edad": expresado como número entero de años cumplidos.

"ASA PS": clasificación del estado físico previo a la intervención según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (anexo 9) (99).

"Factores Riesgo para candidiasis": factores de riesgo para candidiasis, obtenidos mediante la combinación de diferentes escalas y recomendados por el Proyecto Épico 3.0, en la línea del Consenso de Jávea y que quedaban reflejados en el cuestionario.

"Tipo de peritonitis": según su origen fuera comunitaria o nosocomial ajustándose a la descripción de las mismas que se ha descrito en el apartado de marco teórico del presente trabajo.

"Diagnóstico Original": según el foco infeccioso de origen que motivaba la cirugía y que debía incluirse en una de las 13 opciones del desplegable que presentaba el cuestionario, quedando así fuera del estudio las peritonitis cuyo origen figuraba en la lista de criterios de exclusión.

"SOFA al ingreso": escala de gravedad SOFA al ingreso en la UCCPQ (25). Esta escala tiene siempre como resultado un número entero entre 0 y 24 (anexo 4).

"SOFA a las 48h": escala de gravedad SOFA a las 48 del ingreso en la UCCPQ (25). Esta escala tiene siempre como resultado un número entero entre 0 y 24 y el incremento de SOFA a las 48 horas predice un aumento de la mortalidad asociada al paciente. El paciente podía encontrarse todavía ingresado en la UCCPQ o ya haber sido dado de alta a planta de hospitalización a cargo del Servicio de Cirugía General.

"APACHE al ingreso": escala de gravedad APACHE al ingreso en la UCCPQ. Esta escala tiene como resultado un número entero que se correlaciona con la gravedad del paciente y esta con su posible mortalidad.

"Días en UCCPQ": número de días de estancia en la UCCPQ, contados como números enteros desde el primer día de ingreso hasta el día en que se realiza el cambio de servicio al servicio quirúrgico. Ambos días, ingreso y alta, quedan incluidos y el resultado es siempre un número entero independientemente de las horas de entrada y salida.

"Días de hospital": tiempo total de estancia hospitalaria en días. Es el resultado de la suma de los días de ingreso en UCCPQ y los días de ingreso en planta de hospitalización. El día de cambio de

servicio no computa doble y el resultado era siempre un número entero independientemente de las horas de entrada y salida.

"Noradrenalina": recoge la necesidad de perfusión de noradrenalina durante el ingreso en UCCPQ. Se recogió como una variable dicotómica SI/ NO.

"Días de noradrenalina": tiempo en días que precisó perfusión continua de noradrenalina. Siempre es un número entero independientemente de las horas de inicio y fin de la perfusión de noradrenalina.

"Ventilación mecánica": variable dicotómica SI / NO que indica si el paciente precisó o no ventilación mecánica postoperatoria.

"Días de ventilación mecánica": tiempo en días que el paciente precisó de la ventilación mecánica postoperatoria. El resultado es siempre un número entero independientemente de las horas de inicio y fin de la ventilación mecánica.

"Insuficiencia renal": variable dicotómica SI/ NO que indica si el paciente padeció o no insuficiencia renal, definiendo esta como AKIN I-II-III (103, 104, 105, 106) (tabla 5.2).

Tabla 5.2. Clasificación AKIN (106).

ESTADÍO	CREATININA	DIURESIS
AKIN 1	Creatinina >1.5 basal ó Aumento de creatinina >0.3mg/dl	< 0.5 ml/kg/h durante 6 horas
AKIN 2	Creatinina x 2 ó x 3	< 0.5 ml/kg/h durante 12 horas
AKIN 3	Creatinina basal x 4 o Aumento creatinina ≥ 3 mg/dl + aumento > 0.5 mg/dl	< 0.3 ml/kg/h durante 24 horas o Anuria >12 horas o

"Días de insuficiencia renal": tiempo en días en los que el paciente se mantuvo con parámetros renales sugestivos de insuficiencia renal según las clasificación AKIN (tabla 5.2). El resultado es siempre un número entero.

"Resultado de hemocultivos": especies fúngicas aisladas en los hemocultivos.

"Resultado de líquido peritoneal": especies fúngicas aisladas en el líquido peritoneal.

"Biopsia proximal": especies fúngicas aisladas en la biopsia de peritoneo proximal al foco original que originó la peritonitis.

"Biopsia distal": especies fúngicas aisladas en cualquiera de las 2 biopsias de peritoneo distal al foco original de inicio de la peritonitis.

"Supervivencia en UCCPQ": variable dicotómica SI/ NO que expresa si el paciente sobrevivió al episodio de ingreso en UCCPQ.

"Supervivencia al año": variable dicotómica SI/ NO que expresa si el paciente sobrevivió o no transcurrido un año de la cirugía que inició el estudio.

Una vez recogidas estas variables, las categorías elegidas fueron:

1- Características demográficas (A), (B), (C):

- A-Identificación: número de historia clínica.
- B-Sexo: (0) Hombre, (1) Mujer.
- C-Edad: número en años.

2- Antecedentes patológicos (D): ASA I, II, III o IV. Se extraía a partir de la hoja anestésica.

3- Factores de riesgo para candidiasis invasora (E): se recoge como variable dicotómica, considerando:

- (E =1) si cumple 3 o más de los criterios.
- (E = 0) si cumple 2, 1 o ningún criterio.

Los criterios de riesgo para candidiasis invasora, que estaban basados en el Consenso de Jávea (52) y se encontraban reflejados en el formulario de recogida de datos a modo de desplegable, fueron:

- Edad >65 años.
- Cirugía del tracto gastrointestinal en los 30 días previos a la cirugía.
- Paciente trasplantado, inmunodeprimido o neutropénico.
- Haber estado en tratamiento previo con azoles.
- Cirugía del tracto gastrointestinal superior en el proceso actual.
- Portador de vía central (previa o canalizada en el acto quirúrgico).
- Fracaso multiorgánico.

4- Tipo de peritonitis (F): comunitaria o nosocomial. Codificado como variable dicotómica, donde se codificó F=0 si la peritonitis fue de origen comunitario y F = 1 si la peritonitis era de origen nosocomial.

5- Diagnóstico de origen (G): esta variable fue codificada siguiendo el esquema desplegable del formulario de recogida, quedando de la siguiente forma: G=1 en apendicitis, G=2 en colecistitis, G=3 en colangitis, G=4 en diverticulitis, G=5 en enfermedad inflamatoria intestinal, G=6 en colitis isquémica, G=7 en pancreatitis, G=8 en perforación de víscera hueca intrabdominal, G=9 en absceso intravisceral, G=10 en absceso intraabdominal no visceral, G=11 en dehiscencia de sutura abdominal, G=12 en oclusión intestinal por bridas y G=13 en foco abdominal desconocido o cuando el foco original no es ninguno de los descritos en los valores anteriores para G.

6- Escalas de gravedad:

- Puntuación en la escala SOFA al ingreso (**H**) según la tabla del anexo 4. (H) toma valores de número entero entre 0 y 24.
- Puntuación en la escala SOFA a las 48 horas (**I**) según la tabla del anexo 4. (I) toma valores de número entero entre 0 y 24.
- Puntuación en la escala APACHE II (107) al ingreso (**J**) según la tabla del anexo 5. El baremo de riesgo APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico (24, 108, 109).

7- Total de días de estancia en UCCPQ (K).

8- Total de días de estancia en el hospital (L).

9- Necesidad de noradrenalina como Vasoactivo (M): se registra como variable dicotómica, donde Sí=1 y NO=0.

10- Número de días de noradrenalina (N): indicado como un valor numérico entero.

11- Necesidad de ventilación mecánica más allá del intraoperatorio (O): indicado como variable dicotómica donde Sí=1 y NO=0.

12- Número de días de ventilación mecánica (P): indicado como un valor numérico entero. Se incluyó como ventilación mecánica no sólo la intubación sino cualquier soporte respiratorio que suministrara al paciente un fracción inspirada de oxígeno por encima del 50%, es decir que los días que el paciente estuvo en tratamiento con modalidades de ventilación mecánica no invasiva como la BiPAP, CPAP o las gafas nasales de alto flujo fueron consideradas como días de ventilación mecánica a efectos del presente estudio.

13- Insuficiencia renal durante el ingreso en UCCPQ (Q): se registró como variable dicotómica donde Sí=1 y NO=0.

14- Número de días en insuficiencia renal (**R**): número de días hasta que el paciente recuperó su filtrado glomerular previo a la cirugía. Se recogió como variable cuantitativa discreta y no continua.

15- Resultados microbiológicos:

- Hemocultivos (**S**): se recogió como variable cualitativa categórica o nominal, según se detectara hemocultivo negativo o hemocultivo positivo para hongo. Los valores asignados fueron:
 - 0 si los hemocultivos resultaron negativos.
 - 1 si el hemocultivo resultó positivo para microorganismo grampositivo.
 - 2 si el hemocultivo resultó positivo para microorganismo gramnegativo.
 - 3 si el hemocultivo resultó positivo para *C. albicans*.
 - 4 si el hemocultivo resultó positivo para *C. glabrata*.
 - 5 si el hemocultivo resultó positivo para *C. parapsilosis*.
 - 6 si el hemocultivo resultó positivo para otras especies no recogidas previamente.
- Cultivo de líquido peritoneal (**T**): se recogió como variable cualitativa categórica o nominal. Según se detectara cultivo negativo o cultivo positivo para bacteria u hongo los valores asignados fueron:
 - 0 si el cultivo del líquido resultó negativo.
 - 1 si el cultivo del líquido resultó positivo para microorganismo grampositivo.
 - 2 si el cultivo del líquido resultó positivo para microorganismo gramnegativo.
 - 3 si el cultivo del líquido resultó positivo para *C. albicans*.
 - 4 si el cultivo del líquido resultó positivo para *C. glabrata*.
 - 5 si el cultivo del líquido resultó positivo para *C. parapsilosis*.
 - 6 si el cultivo del líquido resultó positivo para otras especies no recogidas en los apartados anteriores.
- Biopsia de peritoneo proximal (**U**): se recogió como variable cualitativa categórica o nominal, según se detectara cultivo negativo o cultivo positivo para bacteria u hongo. Los valores asignados fueron:
 - 0 si la biopsia de peritoneo proximal resultó negativa.
 - 1 si la biopsia de peritoneo proximal resultó positiva para un microorganismo grampositivo.
 - 2 si la biopsia de peritoneo proximal resultó positiva para microorganismo gramnegativo.
 - 3 si la biopsia de peritoneo proximal resultó positiva para *C. albicans*.
 - 4 si la biopsia de peritoneo proximal resultó positiva para *C. glabrata*.

- 5 si la biopsia de peritoneo proximal resultó positiva para *C. parapsilosis*.
 - 6 si la biopsia de peritoneo proximal resultó positiva para otras especies no recogidas en los apartados anteriores.
- Biopsias de peritoneo distal (**V**): se recogió como variable cualitativa categórica o nominal, según se detectara cultivo negativo o cultivo positivo para bacteria u hongo. Los valores asignados fueron:
 - 0 si todas las biopsias de peritoneo distal resultaron negativas.
 - 1 si al menos una biopsia de peritoneo distal resultó positiva para un microorganismo grampositivo.
 - 2 si al menos una biopsia de peritoneo distal resultó positiva para microorganismo gramnegativo.
 - 3 si al menos una biopsia de peritoneo distal resultó positiva para *C. albicans*.
 - 4 si al menos una biopsia de peritoneo distal resultó positiva para *C. glabrata*.
 - 5 si al menos una biopsia de peritoneo distal resultó positiva para *C. parapsilosis*.
 - 6 si al menos una biopsia de peritoneo distal resultó positiva para otras especies no recogidas en los apartados anteriores.
- 16-** Supervivencia al alta del hospital (**W**): se recogió como variable dicotómica en la que 1 implicaba que el paciente sobrevivió al alta del hospital, y 0 se relacionó con la muerte durante ese episodio hospitalario.
- 17-** Supervivencia al año (**X**): se recogió como variable dicotómica en la que 1 implicaba que el paciente sobrevivió un año tras el inicio del episodio asistencial estudiado, y 0 se relacionó con la muerte en el año que sigue a la fecha de ingreso hospitalario por el episodio estudiado.

5.10 Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados obtenidos en la fase observacional, se utilizaron técnicas de análisis estadístico que permitieron examinar y evaluar las relaciones entre las distintas variables e identificar patrones y tendencias significativas.

Este análisis se realizó usando el software de análisis estadístico R®, versión 4.2.3.

Durante todo el análisis estadístico para el resumen de las variables cualitativas se utilizó el total de la muestra recogido, que se llamó N, y el porcentaje de pacientes que representaba.

Para el resumen de las variables continuas, se utilizó el total de la muestra recogida como N, la media con la desviación típicas (DT) y el rango.

Para las comparaciones de las variables entre supervivencia y factores de riesgo se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras independientes, como equivalente no paramétrico al t-test ya que existían pocos datos y eran mayoritariamente de naturaleza cuantitativa.

En la búsqueda de la existencia o no de una relación lineal entre distintas variables se utilizó el test de correlación de Pearson.

Durante el estudio se asumió significatividad estadística si p-valor resultó menor que 0.05.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Estadística descriptiva

6.1.1 Características de la población de estudio

En nuestro estudio se incluyeron un total de 56 pacientes intervenidos de cirugía abdominal urgente en el Hospital Universitario Doctor Peset, de acuerdo con los criterios de inclusión descritos anteriormente. De éstos, se descartaron 6 pacientes por problemas en el procesamiento de las muestras, bien por transporte inadecuado en cuanto a forma y/o tiempo, o bien porque no se recogieron en medios adecuados (alguno se depositó en frasco con formol).

De la muestra de 50 pacientes recogidos para el estudio, el 50% de la misma (25 pacientes) fueron mujeres y el 50% restante (25 pacientes) fueron hombres (tabla 6.1).

Tabla 6.1. Distribución de la variable sexo en la población de estudio.

Sexo	Nº pacientes	% pacientes
Hombre	25	50.0%
Mujer	25	50.0%

Los pacientes presentaron una media de 69.8 años con una edad máxima de 93 años (1 paciente), una edad mínima de 43 años (1 paciente), una mediana de 70.5 años y una desviación típica de 11.7.

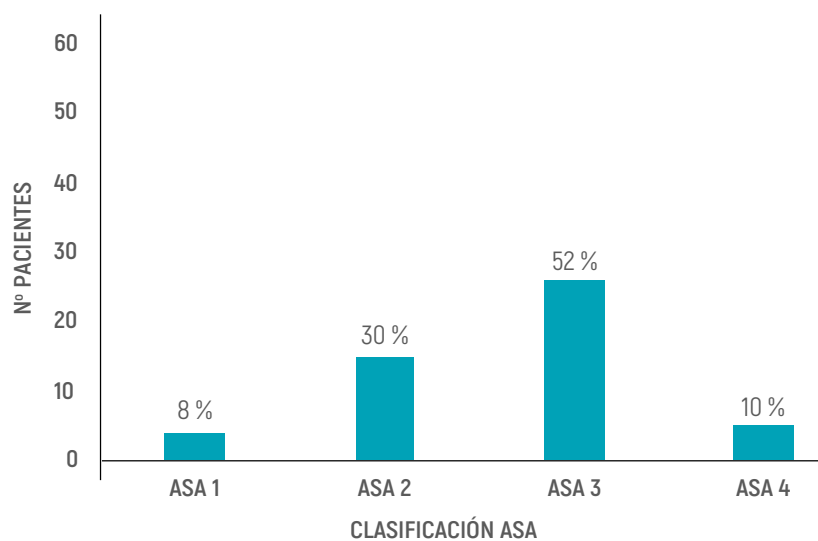
Dada la variabilidad de la muestra, a fin de optimizar el tratamiento estadístico de los datos, se decidió agruparlos por intervalos de 7 años de forma que todos los pacientes quedaron incluidos en uno de los 8 intervalos. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban entre 64 y 84 años (tabla 6.2).

Tabla 6.2. Distribución de la variable edad en la población de estudio.

Edad	Nº pacientes	% pacientes
[42,49]	2	4.0%
[50,56]	7	14.0%
[57,63]	5	10.0%
[64,70]	11	22.0%
[71,77]	10	20.0%
[78,84]	11	22.0%
[85,91]	3	6.0%
[92,98]	1	2.0%
Total	50	100.0%

6.1.2 Clasificación ASA de los pacientes

En nuestra muestra el 52% de los pacientes (26 pacientes) estaban incluidos en el grupo ASA III, 30% en ASA II (15 pacientes), 10% en ASA IV (5 pacientes) y un 8% en ASA I (4 pacientes). No se encontraron pacientes en ninguno de los subgrupos ASA V y ASA VI, ya que no entraban en los criterios de inclusión. El comportamiento de la variable ASA en los pacientes de nuestro estudio, se muestra en la figura 6.1.

**Figura 6.1.** Clasificación ASA de los pacientes del estudio.

6.1.3 Presencia de factores de riesgo para candidiasis invasora

Los criterios de riesgo establecidos para padecer candidiasis invasora o infección fúngica invasiva fueron los extraídos de las recomendaciones del Consenso de Jávea (52):

- Edad >65 años.
- Cirugía del tracto gastrointestinal en los 30 días previos a la cirugía.
- Paciente trasplantado, inmunodeprimido o neutropénico.
- Paciente en tratamiento previo con azoles.
- Paciente con cirugía del tracto gastrointestinal superior en el proceso actual.
- Paciente portador de vía central (previa o canalizada en el acto quirúrgico).
- Paciente con fallo multiorgánico.

De estos factores de riesgo no diferenciamos los que se cumplían, ya que en la bibliografía publicada todos los factores tienen el mismo peso estadístico para la sospecha de candidiasis invasiva.

Se adoptó como respuesta "Sí", si se cumplían 3 o más factores de los propuestos; por el contrario, si no cumplían criterio alguno, o solo cumplían uno o dos criterios se codificó como respuesta "NO".

En nuestro estudio 26 de los pacientes presentaron 3 o más criterios de los recogidos en los estudios como factores de riesgo para candidiasis invasora, frente a 24 pacientes que presentaron menos de 3 criterios.

Como se puede observar en la tabla 6.3, aunque por una diferencia muy ajustada, la mayoría de pacientes cumplían criterios de riesgo para infección fúngica invasiva.

Tabla 6.3. Distribución de pacientes según criterios de riesgo para IFI.

Factores riesgo	Nº pacientes	% pacientes
No	24	48.0%
Sí	26	52.0%
Total	50	100.0%

6.1.4 Características de las peritonitis a estudio

6.1.4.1 Tipo de peritonitis

En nuestra muestra las peritonitis fueron mayoritariamente de origen comunitario; 35 casos (70%) frente a 15 casos (30%) de origen nosocomial (figura 6.2).

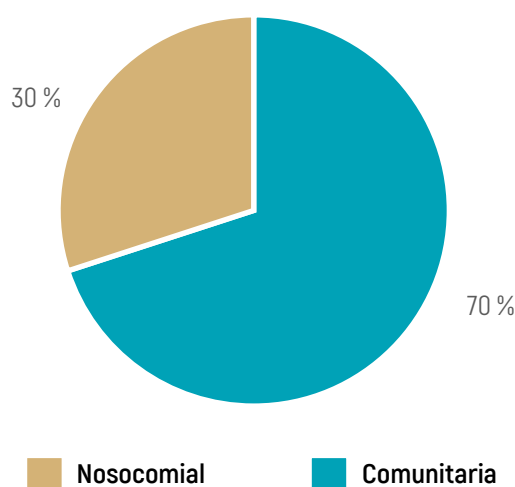


Figura 6.2. Tipo de peritonitis según su origen en los pacientes del estudio.

6.1.4.2 Diagnóstico de la peritonitis según el foco originario

El origen más frecuente de la peritonitis fue una perforación de víscera hueca, un total de 11 casos (22%). En segundo lugar, 9 pacientes (18%) presentaron peritonitis producidas como consecuencia de la dehiscencia de una sutura abdominal.

Por detrás de estas dos etiologías y con la misma incidencia (14%), 7 pacientes en ambos casos, las peritonitis derivadas de isquemia mesentérica y las derivadas de abscesos intrabdominales.

El resto, un 46% los casos, por orden fueron: 5 pacientes con colecistitis (10%), 3 pacientes con apendicitis y diverticulitis (6%), 1 paciente con peritonitis secundaria a un episodio de colangitis y que representó el 1% de la muestra. La misma incidencia y representación tuvieron la pancreatitis, la enfermedad inflamatoria intestinal, los abscesos intraviscerales y la oclusión por bridas con un paciente en cada uno de estos diagnósticos (figura 6.3).

Una posibilidad que se planteó al inicio de nuestro estudio, fue que en el momento de la cirugía no se conociera la causa que originó la peritonitis. Esto hubiera planteado la duda de definir el sitio exacto para la toma de biopsias peritoneales siendo difícil definir en ese caso qué sería proximal y qué sería distal al foco. Dado que, en todos los casos recogidos para el estudio, el diagnóstico inicial resultó obvio tras la revisión quirúrgica, no fue necesario plantear este supuesto.

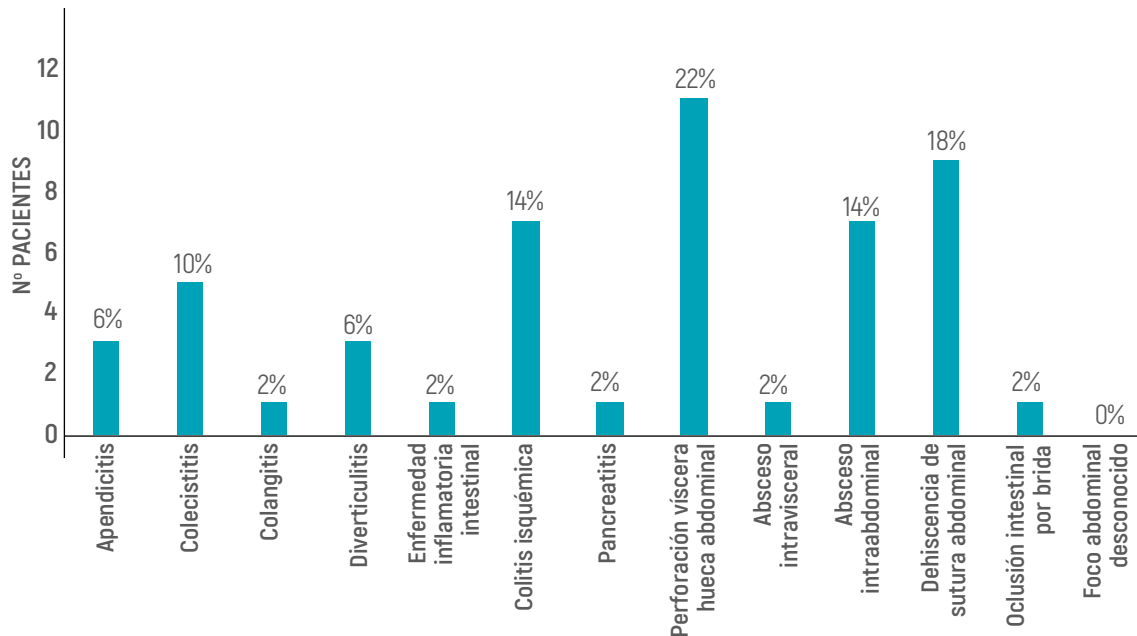


Figura 6.3. Distribución de diagnósticos etiológicos que provocaron la peritonitis.

6.1.5 Características de gravedad en la población a estudio

6.1.5.1 Puntuaciones en la escala SOFA

Se realizó la escala SOFA al ingreso de los pacientes en la UCCPQ, y se repitió a las 48 horas del mismo. Los resultados de la escala SOFA al ingreso fueron, diez pacientes con una puntuación de 8 en la escala de SOFA, siete pacientes con SOFA de 9, siete pacientes con SOFA de 10, cinco con SOFA de 7, seis con SOFA de 12, tres con SOFA de 11, cuatro con SOFA de 16, dos con SOFA de 6 y un paciente aislado para cada valor de 2, 4, 5, 13, 14 y 20.

Como podemos observar en la tabla 6.4, la mayoría de los pacientes (76%) se encontraban entre valores de 7 y 12 de dicha puntuación. Esto significa que la mayor parte de nuestros pacientes presentaba una disfunción orgánica grave de múltiples órganos con una mortalidad predicha superior al 30%.

Tabla 6.4. Puntuación en la escala SOFA al ingreso en la UCCPQ

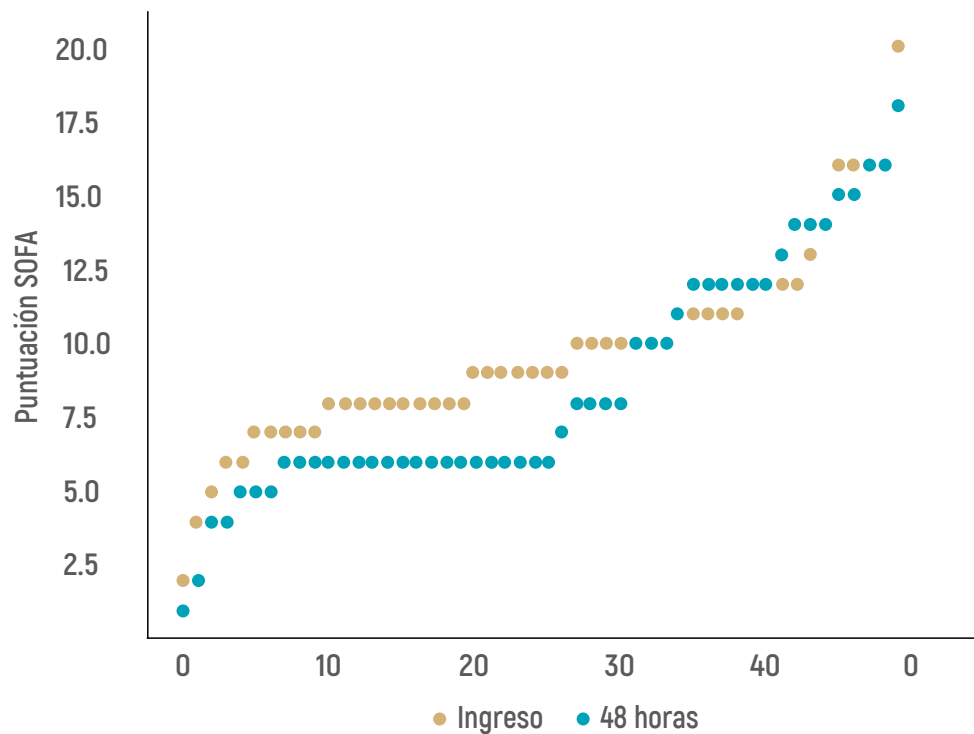
SOFA ingreso	Nº pacientes	%pacientes
2	1	2.0%
4	1	2.0%
5	1	2.0%
6	2	4.0%
7	5	10.0%
8	10	20.0%
9	7	14.0%
10	7	14.0%
11	3	6.0%
12	6	12.0%
13	1	2.0%
14	1	2.0%
16	4	8.0%
20	1	2.0%
Total	50	100.0%

Los resultados a las 48 horas del ingreso variaron con respecto al ingreso: 19 pacientes con una puntuación de 6 en la escala SOFA, 3 pacientes con SOFA de 5, 6 pacientes con SOFA de 12, 3 pacientes con SOFA de 14, 3 pacientes con SOFA de 10, 2 pacientes con SOFA de 4, 15 y 16, y 1 paciente con valores de SOFA de 1, 2, 7, 11, 13 y 18. Los resultados de esta escala disminuían pasadas las primeras 48 horas en 36 pacientes, lo que implica una mejoría en el pronóstico con un aumento en la supervivencia (tabla 6.5).

Tabla 6.5. Puntuación en la escala SOFA a las 48h de ingreso en la UCCPQ.

SOFA 48 horas	Nº pacientes	% pacientes
1	1	2.0%
2	1	2.0%
4	2	4.0%
5	3	6.0%
6	19	38.0%
7	1	2.0%
8	4	8.0%
10	3	6.0%
11	1	2.0%
12	6	12.0%
13	1	2.0%
14	3	6.0%
15	2	4.0%
16	2	4.0%
18	1	2.0%
Total	50	100.0%

Por el contrario, encontramos 14 pacientes con un valor de SOFA más alto transcurridas las 48 horas de ingreso. Estos pacientes empeoraron siendo exitus 9 de ellos (figura 6.4).

**Figura 6.4.** Cambios en la escala SOFA a las 48h de ingreso en la UCCPQ.

6.1.5.2 Puntuación en la escala APACHE II.

Los resultados obtenidos en la escala APACHE II al ingreso en la UCCPQ para cada uno de los pacientes, fueron muy variables. La puntuación máxima obtenida en nuestra muestra para esta escala fue de 43 puntos, y fue alcanzada por un solo paciente que representó el 2% de la muestra. La puntuación mínima de nuestros pacientes en esta escala fue de 9 puntos y también fue conseguida por un único paciente que representaba el 2% del total de la muestra. La puntuación más repetida fue 21 puntos, la obtuvieron 6 pacientes que representaban un 12% de la muestra (tabla 6.6).

Tabla 6.6. Puntuaciones obtenidas por los pacientes en la escala APACHE al ingreso.

APACHE ingreso	Nº pacientes	% pacientes
9	1	2.0%
12	3	6.0%
13	1	2.0%
15	1	2.0%
16	2	4.0%
19	4	8.0%
20	3	6.0%
21	6	12.0%
22	1	2.0%
23	4	8.0%
24	4	8.0%
26	2	4.0%
27	4	8.0%
29	1	2.0%
30	2	4.0%
31	1	2.0%
32	3	6.0%
34	1	2.0%
36	2	4.0%
37	1	2.0%
38	2	4.0%
43	1	2.0%
Total	50	100.0%

Así como en la escala SOFA observábamos una tendencia a valores centrales al ingreso, evolucionando hacia mínimos, en la escala APACHE II esto no ocurre, hay una mayor dispersión de los datos como puede observarse en la figura 6.5.

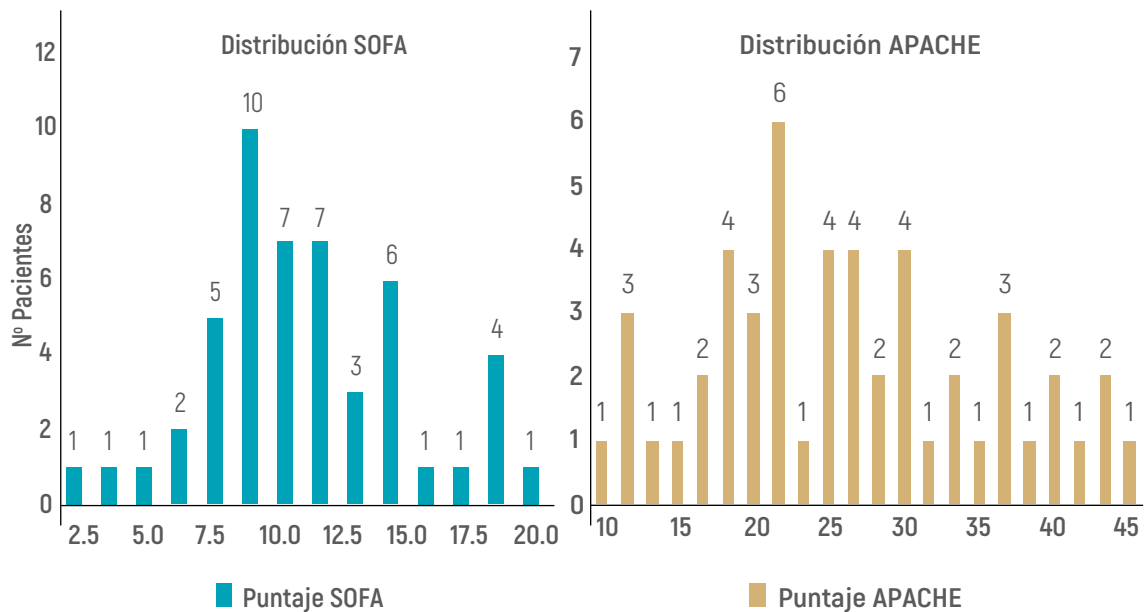


Figura 6.5. Comparación de las distribuciones obtenidas en las escalas SOFA y APACHE en los pacientes de la muestra.

En la figura 6.6 se muestra la relación entre las puntuaciones obtenidas por los pacientes en ambas escalas (SOFA y APACHE) y su relación con la mortalidad predicha.

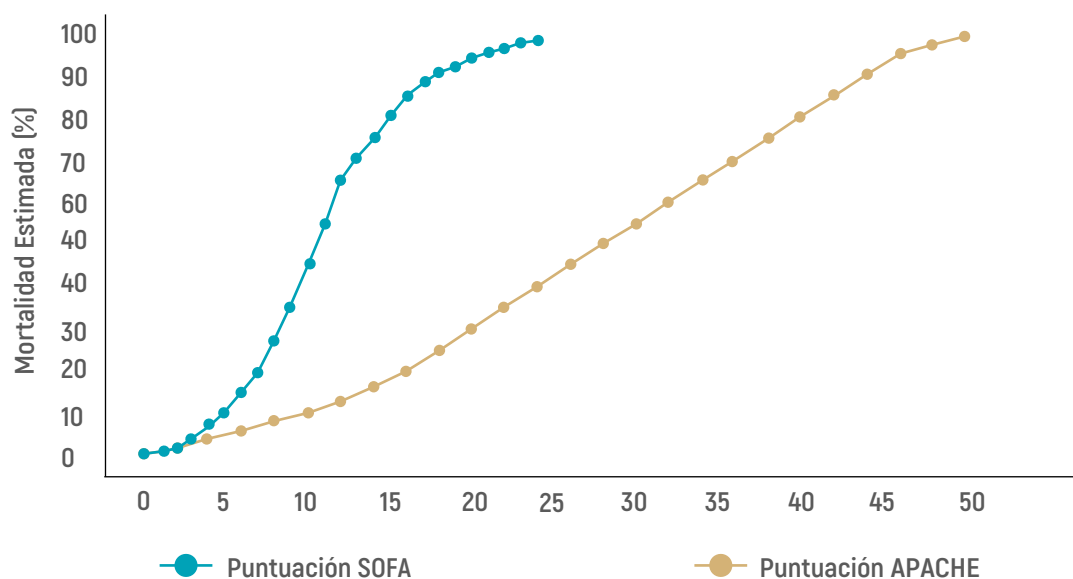


Figura 6.6. Relación entre mortalidad y puntuación obtenida en las escalas de gravedad.

6.1.6 Características del episodio asistencial

6.1.6.1 Total de días de estancia en UCCPQ

Al tomar la muestra de todos los pacientes para calcular la estancia media en UCCPQ se obtuvo un resultado de 6.4 días con un rango de 69 días. Este rango fue tan amplio porque hubo un paciente cuya estancia se prolongó hasta 71 días, dato que resulta muy alejado de estancias registradas para el resto de pacientes de la muestra.

Dado que el valor extremo (71 días) es 1.5 veces mayor que el rango intercuartílico por encima del tercer cuartil o por debajo del primer cuartil se considera estadísticamente adecuado tomar este dato como *outlier* y no tenerlo en consideración para el resto de representaciones.

Con la exclusión de este paciente, tuvimos una estancia media de 5 días con rango de 16 días. A criterio de los investigadores esta segunda aproximación reflejada en la tabla 6.7 es mejor reflejo de la realidad clínica en nuestra unidad.

Tabla 6.7. Registro del número de días de ingreso en la UCCPQ (excluido dato outlier).

Estadístico	Valor
n	49.0
media	5.0
desviación est.	2.9
mediana	4.0
mínimo	2.0
máximo	18.0
rango	16.0

6.1.6.2 Total de días de estancia hospitalaria durante el episodio asistencial

Tras finalizar el episodio asistencial se recogieron los datos de la duración total de la estancia hospitalaria, que incluía tanto los días de estancia en la UCCPQ como los días de ingreso en sala de hospitalización de cirugía general. De nuevo encontramos un paciente con una estancia de 193 días, que además coincidía con el mismo paciente que ya había sufrido una estancia en la UCCPQ mucho más prolongada que el resto de pacientes. Al igual que en el caso anterior, excluimos a este paciente del tratamiento estadístico posterior. En la tabla 6.8 se recoge de forma numérica la duración global del episodio asistencial excluyendo el

paciente descartado. Sin tener en cuenta el dato del paciente que estuvo 193 días ingresado por considerarlo “outlier”, los resultados representan mejor la práctica clínica ya que la estancia media en el hospital disminuye de 16 a 12.3 días, el rango de 189 a 22 y la desviación estándar de 26 a 5.5 días.

Tabla 6.8. Registro del número de días de ingreso en el hospital.

Estadístico	Valor
n	49.0
media	12.3
desviación est.	5.5
mediana	11
mínimo	4
máximo	23
rango	22

6.1.6.3 Necesidad de noradrenalina como vasoactivo

En nuestra muestra, 48 de los 50 pacientes (96%) precisaron perfusión continua de Noradrenalina durante su estancia en la UCCPQ, frente a un 4% de pacientes que no precisaron dicha amina para mantener su hemodinamia.

Los 48 pacientes que requirieron noradrenalina fueron aquellos pacientes con shock séptico de origen abdominal cuya presión arterial media no pudo mantenerse de forma espontánea por encima de 60 mm Hg. Esta cifra fue el criterio con el que se indicó iniciar la perfusión de dicho fármaco por su efecto vasoactivo ya que el valor de 60 mmHg es el límite que permite asegurar la perfusión cerebral y del resto de órganos.

De estos pacientes hay uno que continuó con noradrenalina durante 50 días. Una vez más se trataba del paciente ya excluido previamente, por lo que al realizar un segundo análisis sin incluir este dato, encontrábamos que la media de días que los pacientes precisaron perfusión de noradrenalina fue de 3.6 días con una desviación estándar de 2.2 y un rango de 10. La representación gráfica de estos datos es la que se recoge en la tabla 6.9.

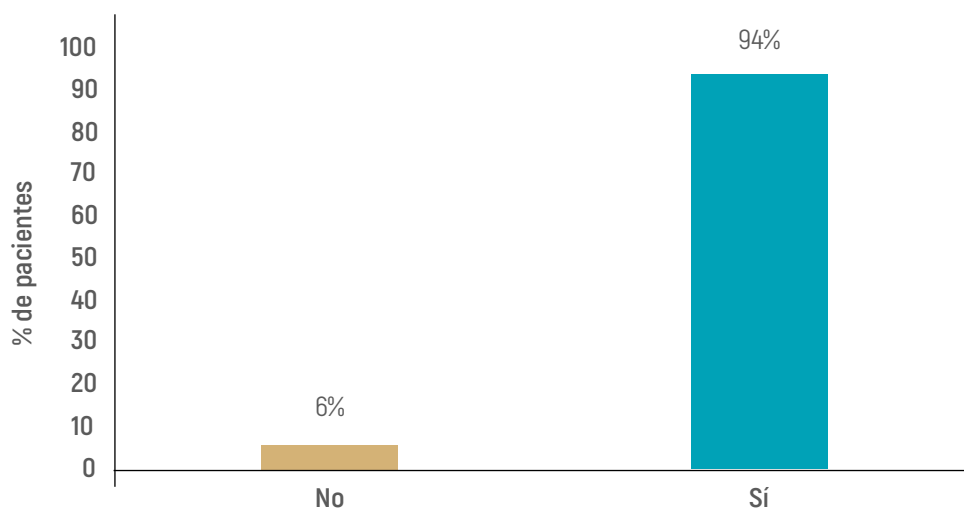
Tabla 6.9. Duración en días de la necesidad de Noradrenalina.

Estadístico	Valor
n	48.00
media	4.52
desviación est.	7.03
mediana	3.00
mínimo	1.00
máximo	50.00
rango	49.00

6.1.6.4 Necesidad de Ventilación mecánica más allá del intraoperatorio

El 94% de pacientes requirieron alguna modalidad de ventilación mecánica durante el ingreso, con una media de 3 días de duración, una DE de 2.1 y un rango de 10. Solo 3 pacientes no requirieron ningún tipo de ventilación mecánica durante el episodio. Esta ventilación pudo ser ventilación mecánica invasiva en los distintos modos ventilatorios o ventilación mecánica no invasiva en forma de CPAP, BiPAP o gafas nasales de alto flujo.

La figura 6.7 resume el porcentaje de pacientes que necesitaron alguna modalidad de ventilación mecánica. Tras detectar que 47 de los 50 pacientes de la muestra requirieron ventilación mecánica, el siguiente dato fue extraer del cuaderno de recogida el número de días que había hecho uso de la misma.

**Figura 6.7.** Pacientes que requirieron ventilación mecánica en el postoperatorio.

En un primer análisis se obtuvo que la media de días que nuestros pacientes requirieron ventilación mecánica fue de 4.2 días; si sacamos del análisis al paciente cuya duración fue de 60 días (por considerarlo de nuevo "outlier" cumpliendo los criterios que se han expresado en las variables anteriores) se obtiene la tabla 6.10, en la que queda reflejado que nuestros pacientes requirieron ventilación mecánica una media de 3 días, con una DE 2.1, y un rango de 10 durante el postoperatorio.

Tabla 6.10. *Días que los pacientes requirieron ventilación mecánica en el postoperatorio (filtrado el paciente que se considera "outlier").*

Estadístico	Valor
n	46
media	3
desviación est.	2.1
mediana	3.00
mínimo	1.00
máximo	10.00
rango	10

6.1.6.5 Aparición de Insuficiencia renal en el intraoperatorio

De los pacientes recogidos en nuestro estudio, 28 de ellos, un 56% de la muestra, presentaron insuficiencia renal aguda, entendiendo por ésta un puntaje en la escala AKIN de 1 o superior, y de ellos solo 1 paciente requirió la utilización de terapia de sustitución renal con hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC). Los 22 pacientes restantes, que representaban un 44% de la muestra no presentaron signos de insuficiencia renal aguda durante el postoperatorio ya que sus cifras de urea y creatinina se mantuvieron en rangos de normalidad o similares a sus basales. Estos datos se recogen en la tabla 6.11.

Tabla 6.11. *Pacientes que presentaron insuficiencia renal en el postoperatorio.*

Insuf. renal	Nº pacientes	% pacientes
No	22	44.0%
Sí	28	56.0%
Total	50	100.0%

Los pacientes del estudio tardaron 4.2 días de media en recuperar la función renal que tenían antes de la intervención. De ellos, un único paciente normalizó función renal en un día, representando el valor mínimo, y 2 pacientes recuperaron la función renal en 10 días y representaron el valor máximo (tabla 6.12). A destacar que para esta variable no se detectó ningún dato “outlier” que tuviera que ser rechazado en el posterior tratamiento estadístico.

Tabla 6.12. Días que los pacientes presentaron insuficiencia renal en el postoperatorio.

Estadístico	Valor
n	28.00
media	4.21
desviación estándar	2.13
mediana	4.50
mínimo	1.00
máximo	10.00
rango	9.00

6.1.7 Características microbiológicas de las muestras estudiadas

6.1.7.1 Resultados microbiológicos de los hemocultivos

Uno de los pacientes no tuvo resultado para este apartado, de ahí que la n para los hemocultivos fuera de 49 y no de 50 como cabría esperar.

Por otro lado, es importante reseñar que cuando se asignaron pacientes al grupo de grampositivos o gramnegativos, esto hacía referencia a pacientes con resultado positivo exclusivamente para bacterias de cada uno de estos tipos; si en el hemocultivo además de cualquiera de estas bacterias se encontraba algún tipo de especie fúngica, el hemocultivo se clasificaba dentro del apartado del hongo responsable y no en el de grampositivo o gramnegativo.

Como era de esperar, en las peritonitis estudiadas se encontró que en monoinfección es más frecuente encontrar bacterias gramnegativas que grampositivas. Se encontraron cultivos con especies grampositivas y gramnegativas en coinfección pero dado que las bacterias no eran el objetivo de la tesis estos hallazgos no se desarrollaron ni se muestran en los resultados.

Tras el análisis estadístico de nuestros datos observamos que en 26 pacientes, que representaban el 51% de los hemocultivos cursados, el resultado del cultivo sanguíneo fue negativo; en lo

referente a las especies fúngicas es importante destacar el elevado peso de *C. glabrata* en los hemocultivos de nuestra muestra (12.2%), mientras que *C. albicans* y *C. parapsilosis* mantienen porcentajes similares a los publicados en otros estudios (37, 67, 95).

De forma gráfica los resultados de los hemocultivos se reflejan en la figura 6.8.

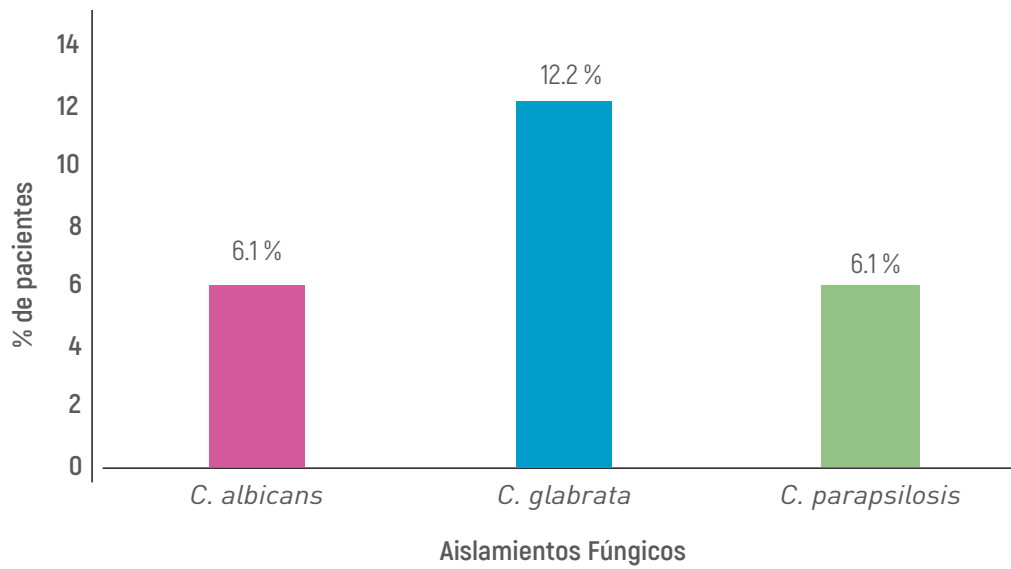


Figura 6.8. Resultados microbiológicos de los hemocultivos.

6.1.7.2 Resultados microbiológicos de los cultivos de líquido peritoneal

En un 96% las muestras de líquido peritoneal se aisló *Candida* spp. La especie aislada con mayor frecuencia en un 52% de las muestras fue *C. albicans*, *C. glabrata* en un 28%, y *C. parapsilosis* en un 14%. En 2 de los pacientes se obtuvieron cultivos positivos para dos tipos de cándidas en la misma muestra, en unos de ellos se aislaron conjuntamente *C. albicans* y *C. parapsilosis* y en el otro *C. albicans* y *C. glabrata*.

Por otro lado, y al igual que en el apartado anterior, si en el cultivo del líquido peritoneal se aislaban además de hongos algunas bacterias, el hemocultivo se clasificó desde el punto de vista fúngico y no atendiendo al resto de microorganismos aislados.

Los datos de aislamientos fúngicos obtenidos en los cultivos del líquido peritoneal fueron los recogidos en la figura 6.9.

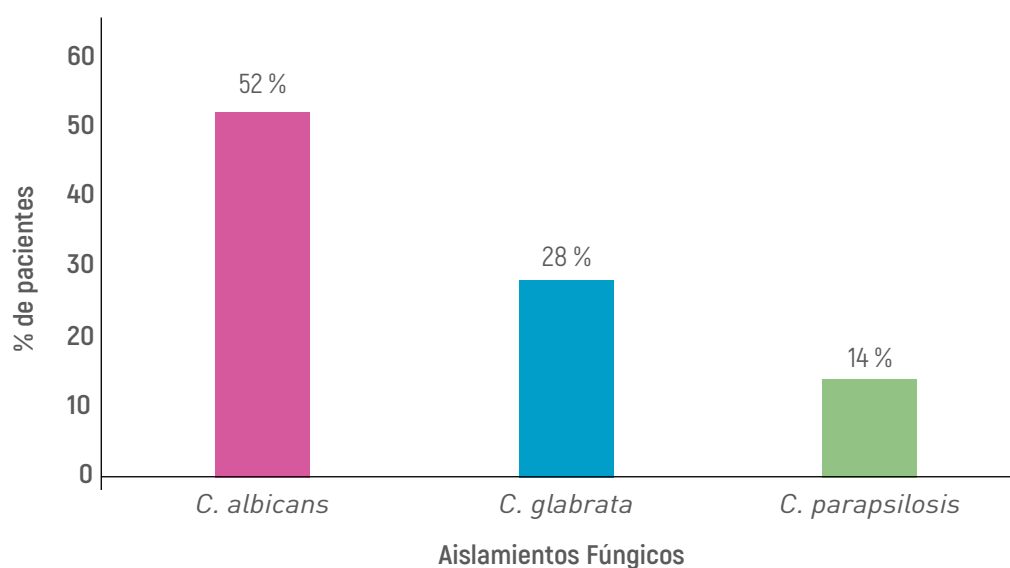


Figura 6.9. Resultados microbiológicos de los cultivos de las muestras de líquido peritoneal.

6.1.7.3 Resultados microbiológicos de los cultivos de la biopsia de peritoneo proximal

En las biopsias de peritoneo no siempre se aislaron hongos. En un 26% de las muestras (13 pacientes) no se aisló ninguna especie de *Candida* spp. La especie más aislada fue *C. albicans* (34%), seguida de *C. glabrata* que se aisló hasta en un 26% de los casos, y *C. parapsilosis* que se aisló en el 14 % de las muestras (figura 6.10).

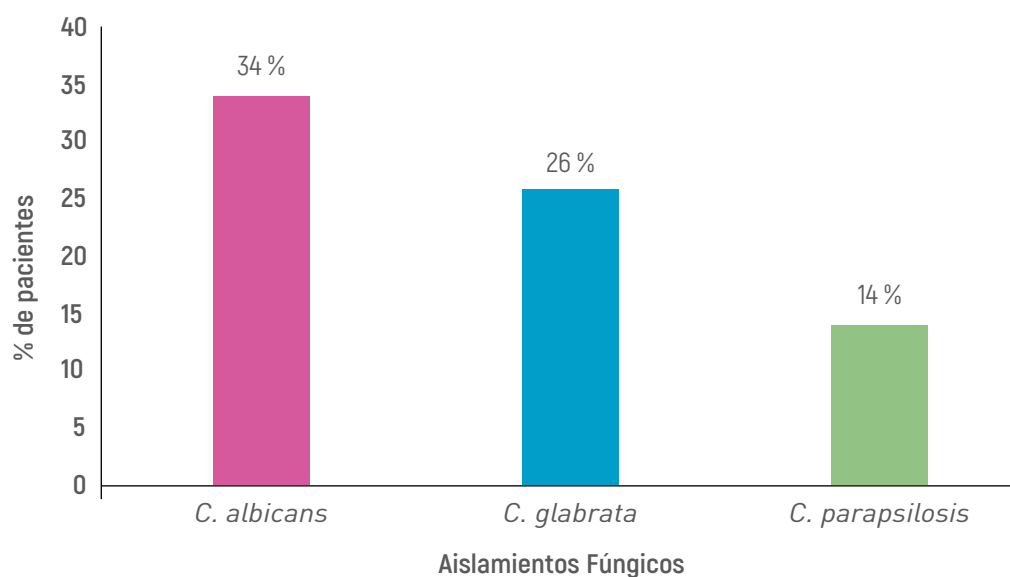


Figura 6.10. Resultados microbiológicos de los cultivos de biopsia de peritoneo proximal

En la figura 6.11 se realiza una comparativa de aislamientos entre peritoneo proximal y líquido peritoneal, pudiendo observarse que las proporciones son superponibles, si bien *C. albicans* es más prevalente en el líquido peritoneal (52%) que en el peritoneo proximal (34%) mientras que *C. glabrata* y *C. parapsilosis* se aíslan en proporciones relativamente similares en ambos tipos de muestras.

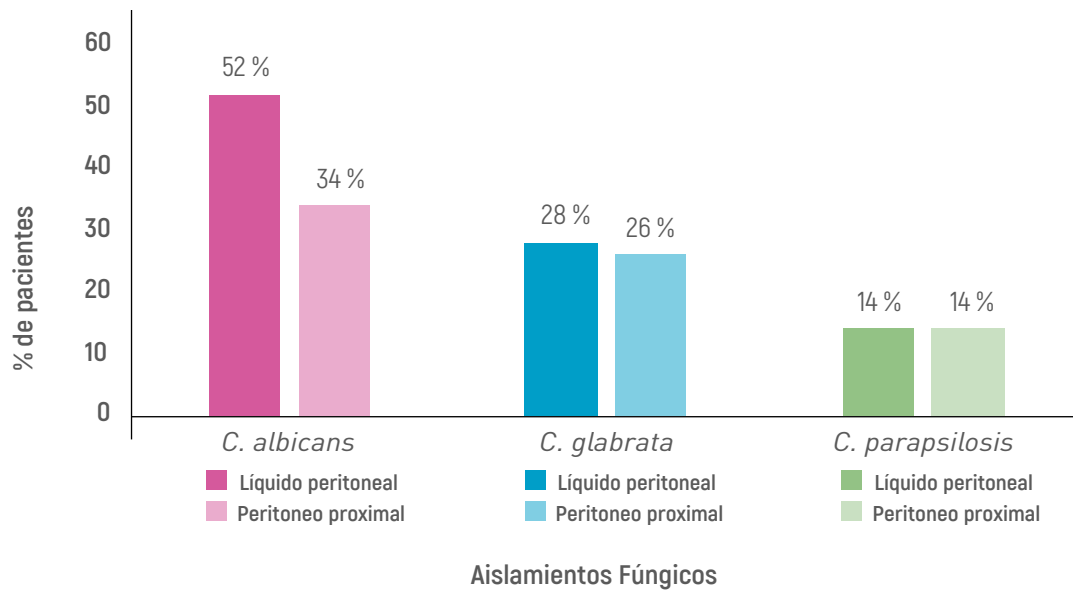


Figura 6.11. Comparación de aislamientos fúngicos entre peritoneo proximal y líquido peritoneal.

6.1.7.4 Resultados microbiológicos de los cultivos de la biopsia de peritoneo distal

Un 40% del total de las biopsias de peritoneo distal recogidas fueron negativas tras cultivo, casi el doble que en las biopsias de peritoneo proximal, y también en mayor número que respecto al cultivo de los líquidos peritoneales.

Los porcentajes de cada aislamiento fúngico en biopsia de peritoneo se mantienen relativamente estables con respecto a los de la biopsia proximal: *C. albicans* se aisló en 28 muestras (28%), *C. glabrata* y *C. parapsilosis* se aislaron en 10 muestras cada una respectivamente.

En el peritoneo alejado del foco origen de la infección la presencia de hongos fue mucho menor que en el peritoneo proximal al foco de la lesión, y a su vez fue también muy inferior a la presencia de hongos en el líquido peritoneal, manteniéndose los porcentajes de los microorganismos (figura 6.12).

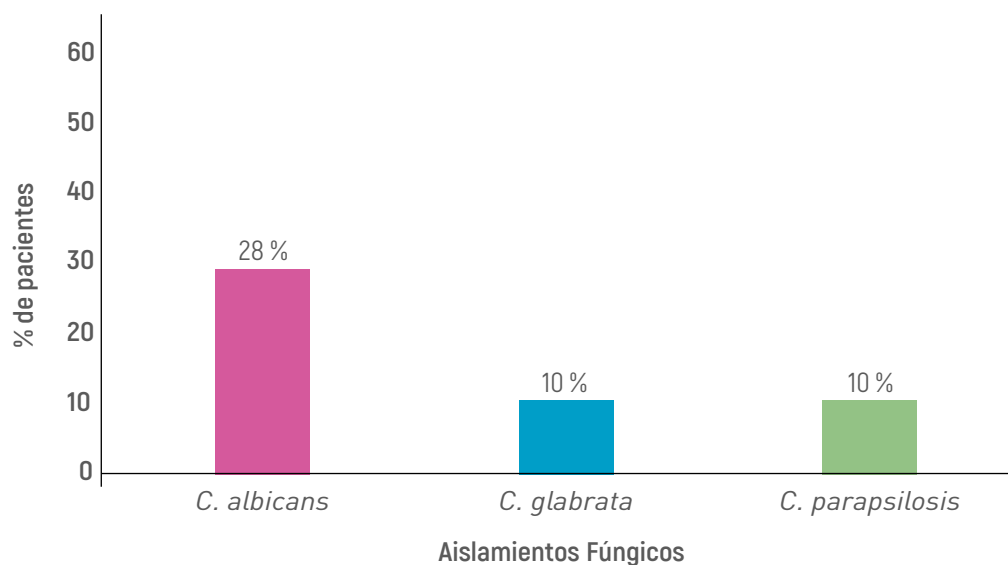


Figura 6.12. Resultados microbiológicos de las muestras de peritoneo distal.

6.1.8 Análisis de datos de supervivencia

6.1.8.1 Resultados de la supervivencia del paciente al alta del hospital

Del total de los 50 pacientes estudiados, 40 sobrevivieron al episodio de hospitalización que motivó el ingreso, y los 10 pacientes restantes fueron exitus antes de ser dados de alta a domicilio. La tabla 6.13 resume la supervivencia de los pacientes al alta del episodio de hospitalización.

Tabla 6.13. Supervivencia de los pacientes al alta del episodio asistencial.

Supervivencia	Nº pacientes	% pacientes
No	10	20.0%
Sí	40	80.0%
Total	50	100.0%

Como hemos comentado en el apartado de descripción demográfica de la población a estudio, la mayoría de nuestros pacientes se encontraban en un intervalo APACHE II entre 20-24. Con esta puntuación en la escala APACHE II, lo esperable es una mortalidad de aproximadamente el 40% para los pacientes sin intervención y una mortalidad del 30% de los pacientes después de la intervención (109).

Dado que todos los pacientes de nuestra muestra habían pasado por un proceso quirúrgico, la mortalidad esperada era del 30% y por tanto una supervivencia en torno al 70% de los pacientes. En nuestro grupo, la supervivencia al alta hospitalaria fue del 80% bastante por encima de lo esperado.

6.1.8.2 Resultados de la supervivencia del paciente al año

Para valorar la supervivencia de los pacientes al año, se revisó la historia clínica electrónica de los pacientes que habían sobrevivido al episodio asistencial mediante la herramienta Orion-Clinic.

Si aparecían registros de asistencia en cualquier servicio del hospital o en atención primaria transcurrido un año del diagnóstico de peritonitis que motivó su entrada en este estudio, se consideró que el paciente había sobrevivido.

En los casos en los que no se encontraron registros de asistencia sanitaria posteriores, se contactó directamente de forma telefónica con los pacientes en el teléfono de contacto que figuraba en su historia clínica.

Tras todas estas averiguaciones se obtuvo que la supervivencia al año de la muestra de pacientes con peritonitis que incluimos en el estudio, fue del 66% con una mortalidad del 34% (tabla 6.14).

Tabla 6.14. Supervivencia de los pacientes al año del episodio asistencial.

Supervivencia	Nº pacientes	% pacientes
No	17	34.0%
Sí	33	66.0%
Total	50	100.0%

Al compararlo con el apartado anterior (tabla 6.13) obtenemos que un 14% de los pacientes que sobrevivieron inicialmente al episodio de peritonitis, fallecieron a lo largo del siguiente año. Esta cifra del 34% de mortalidad obtenida en este apartado, se aproxima más a la cifra predicha por la escala APACHE II para pacientes con puntaje 20-24 en dicha escala tras una cirugía.

6.2 Estadística inferencial

6.2.1 Relación entre aislamientos en líquido peritoneal y supervivencia

Para el análisis de los resultados del cultivo de los líquidos peritoneales obtenidos en los pacientes, en relación con la supervivencia de los mismos, se realizó un test de Wilcoxon para dos muestras independientes, ya que es el test equivalente no paramétrico cuando la n es pequeña como en nuestro estudio, y los datos son de naturaleza cuantitativa no apareada.

Se planteó como hipótesis nula (H_0) que no existían diferencias en la distribución de hongos en el líquido peritoneal de los pacientes que sobrevivieron y los que no. Tras realizar este test, se obtuvo que $p = 0.0017$. Este resultado de $p < 0.05$ permitió descartar la hipótesis nula, y con ello concluir que la distribución en líquido peritoneal de hongos fue significativamente diferente entre los pacientes que sobrevivieron y los que no.

También se observó, que entre los pacientes que sobrevivieron *C. albicans* fue la especie más frecuente mientras que entre los que no sobrevivieron la especie más frecuente fue *C. glabrata* (figura 6.13).

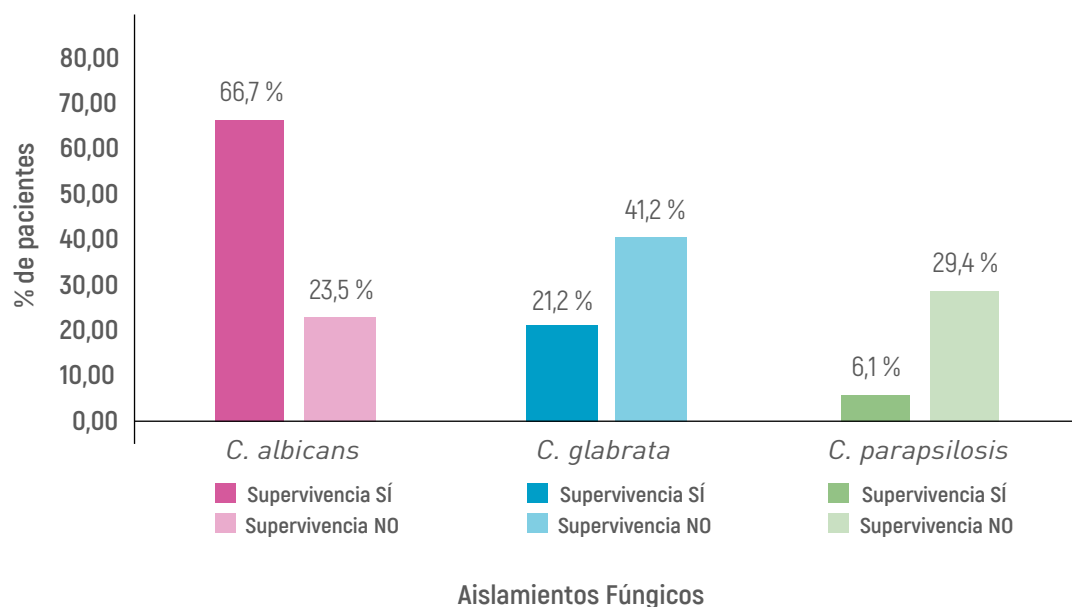


Figura 6.13. Relación entre los resultados obtenidos en el cultivo del líquido peritoneal y la supervivencia de los pacientes.

6.2.2 Relación entre aislamientos en líquido peritoneal y factores de riesgo.

Para el análisis de los resultados del cultivo de los líquidos peritoneales obtenidos, en relación con los factores de riesgo que presentaban los pacientes, se realizó un test de Wilcoxon para dos muestras independientes ya que se trata del test equivalente no paramétrico cuando la n es pequeña como en nuestro estudio, y los datos son de naturaleza cuantitativa no apareada.

En este caso obtuvimos que no había diferencias estadísticamente significativas en la distribución de hongos aislados en el líquido peritoneal entre los pacientes con factores de riesgo y los que no cumplían dichos factores.

Se planteó como hipótesis nula que no existía relación entre la distribución de los aislamientos en líquido peritoneal y los factores de riesgo que presentaban los pacientes. Se obtuvo $p = 0.7418$ y al ser p mayor de 0.05, este resultado no nos permitió descartar la hipótesis nula (figura 6.14).

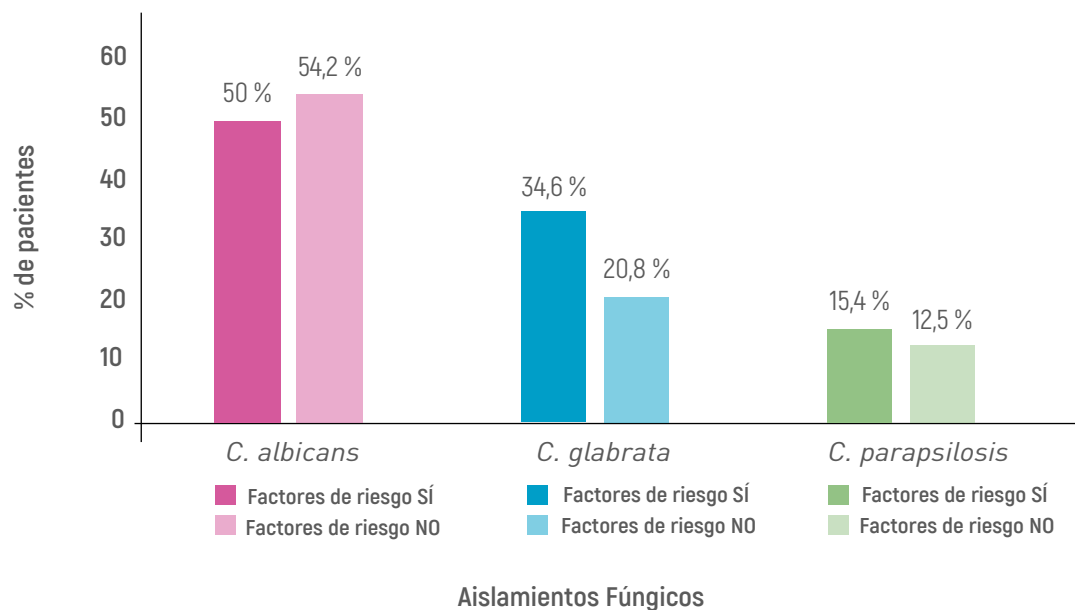


Figura 6.14. Relación entre los resultados obtenidos en el cultivo del líquido peritoneal y los factores de riesgo que presentan los pacientes.

6.2.3 Relación entre aislamientos en biopsia de peritoneo proximal y supervivencia al año

Se realizó un test de Wilcoxon para dos muestras independientes, que mostró que la distribución de las especies fúngicas en la biopsia de peritoneo proximal era significativamente diferente entre los pacientes que sobrevivieron y los que no, con $p = 0.0004$, lo que al ser $p < 0.05$ se consideró significativo.

Entre los que sobrevivieron el hongo más frecuentemente aislado fue *C. albicans* y entre los que no sobrevivieron *C. glabrata*. Estos resultados van en la misma línea de los encontrados en los resultados del líquido peritoneal y quedan reflejados en la figura 6.15.

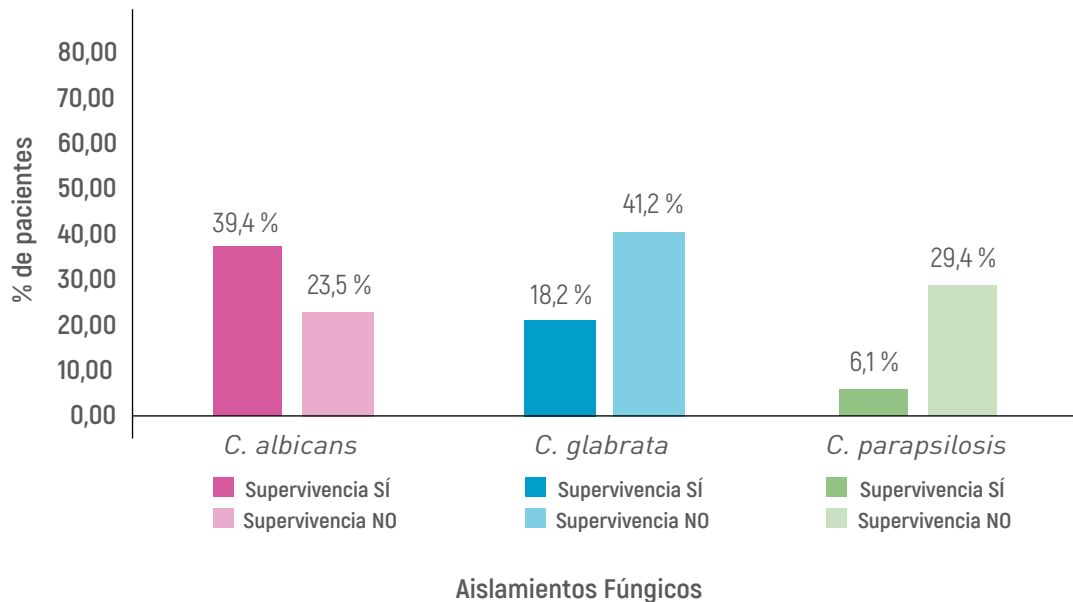


Figura 6.15. Relación entre los resultados obtenidos en la biopsia de peritoneo proximal y la supervivencia a un año de los pacientes.

6.2.4 Relación entre aislamientos en biopsia de peritoneo proximal y factores de riesgo

La prueba realizada también fue el test de Wilcoxon para dos muestras independientes dado que las muestras cumplían las mismas características.

Los resultados obtenidos mostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas en la distribución de hongos obtenidos en la biopsia del peritoneo proximal entre los pacientes que presentaron factores de riesgo y los que no los presentaron, ya que $p = 0.3345$ y por tanto, con este resultado, no fue posible descartar la hipótesis nula (figura 6.16).

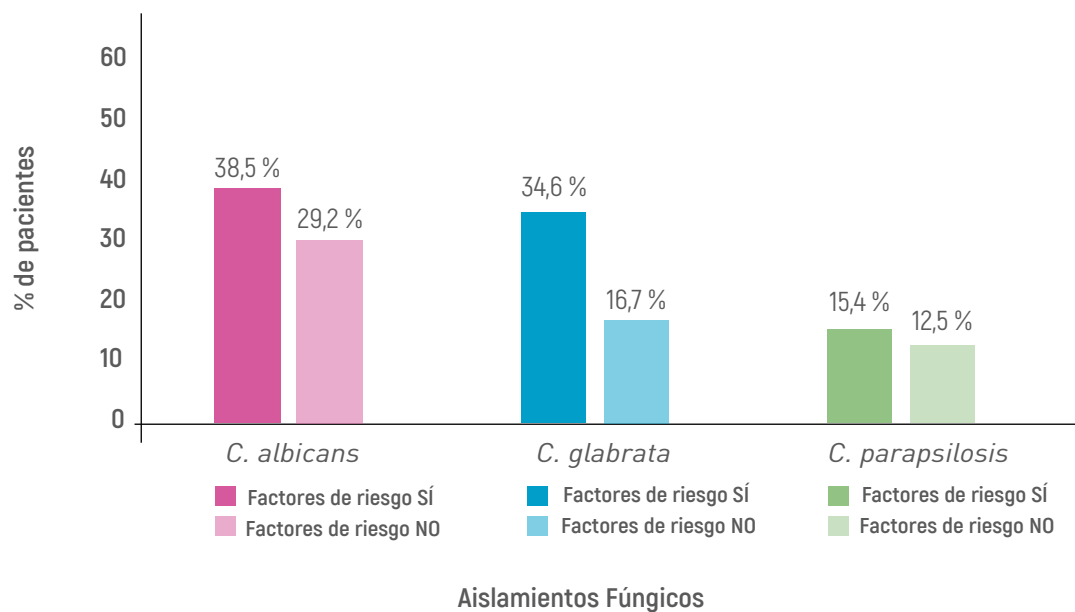


Figura 6.16. Relación entre los resultados obtenidos en la biopsia de peritoneo proximal y los factores de riesgo que presentan los pacientes.

6.2.5 Relación entre aislamientos en biopsia de peritoneo distal y supervivencia al año

Una vez más, tras realizar un test de Wilcoxon para dos muestras independientes, se obtuvo que la distribución de hongos en biopsia de peritoneo distal era significativamente diferente entre los pacientes que sobrevivían y los que no, ya que $p = 0.0117$ y al ser menor de 0.05 se pudo descartar la hipótesis nula.

De nuevo los resultados obtenidos fueron en línea con los resultados obtenidos en líquido peritoneal y biopsia proximal, los pacientes que sobrevivieron presentaron una distribución de hongos distinta a los que no sobrevivieron.

Coincidió también que *C. albicans* fue el hongo más frecuente en la biopsia distal de los pacientes que sobrevivieron, si bien entre los que no sobrevivieron en este apartado *C. parapsilosis* supera a *C. glabrata* (figura 6.17).

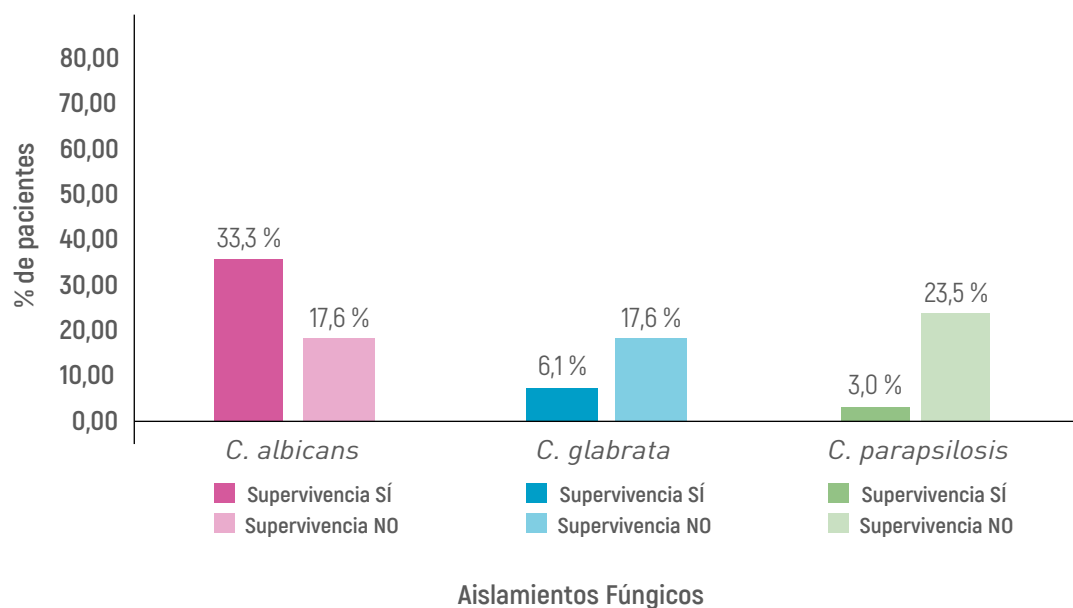


Figura 6.17. Relación entre los resultados obtenidos en la biopsia de peritoneo distal y la supervivencia de los pacientes al año.

6.2.6 Relación entre aislamientos en biopsia de peritoneo distal y factores de riesgo

Para analizar los resultados obtenidos en las biopsias de peritoneo distal en relación a los factores de riesgo del paciente, se realizó un test de Wilcoxon para dos muestras independientes obteniéndose una p de 0.7604, por lo que al ser mayor de 0.05, no se pudo descartar la hipótesis nula.

De nuevo no observamos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los hongos en las muestras de biopsia del peritoneo distal entre los pacientes catalogados como con factores de riesgo y los que no. Si no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el peritoneo proximal al foco que había originado la peritonitis, era esperable que tampoco se encontraran diferencias en el peritoneo distal que se encontraba más alejado del foco de la peritonitis (figura 6.18).

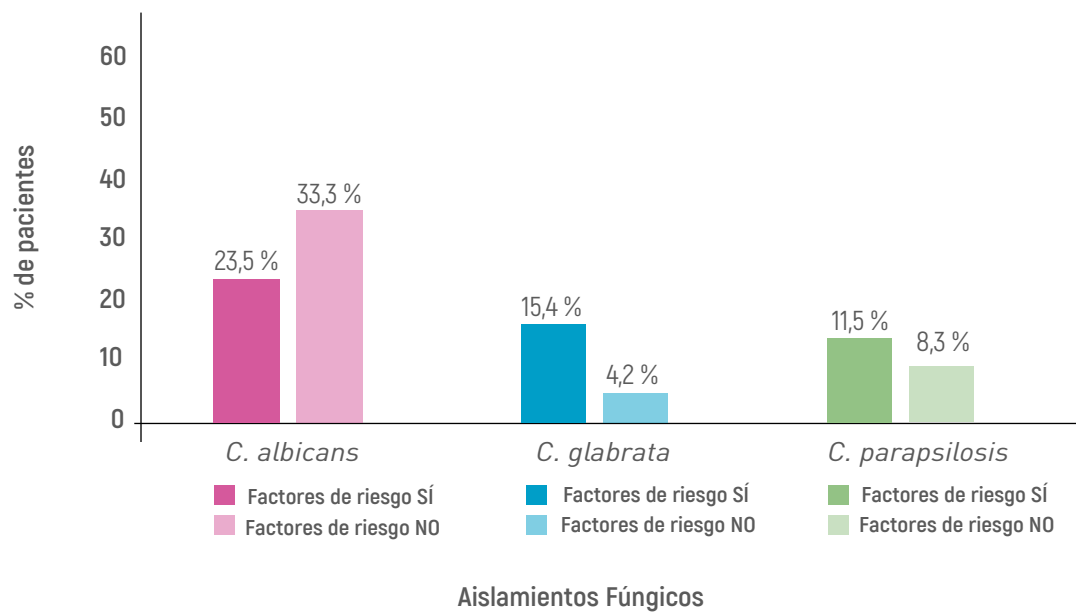


Figura 6.18. Relación entre los resultados obtenidos en la biopsia de peritoneo distal y los factores de riesgo que presentan los pacientes.

6.2.7 Relación entre aislamientos en hemocultivos y supervivencia al año

Se realizó un test de Wilcoxon para dos muestras independientes obteniéndose que la distribución de los microorganismos aislados en los hemocultivos era significativamente diferente entre los pacientes que sobrevivieron y los que no, ya que tras realizar este test se obtuvo una p de 0.0123 que resultó menor de 0.05 y permitió descartar la hipótesis nula que implicaría la no diferencia entre los pacientes. De nuevo la distribución de los hongos aislados a partir de los hemocultivos de los pacientes que sobrevivieron fue distinta a la de los pacientes que no lo hicieron.

En los pacientes que sobrevivieron, los hemocultivos fueron en su mayoría (63.6%) negativos, lo que puede interpretarse como que las probabilidades de supervivencia aumentaban si los hemocultivos eran negativos para hongos durante el episodio de peritonitis. En este mismo grupo de pacientes que sobrevivieron, el hongo más frecuentemente encontrado fue *C. albicans*.

En el grupo de pacientes que no sobrevivieron, sólo un 25% de los hemocultivos fue negativo, y la especie fúngica más frecuentes en este grupo fue *C. glabrata* seguida de *C. parapsilosis* (figura 6.19).

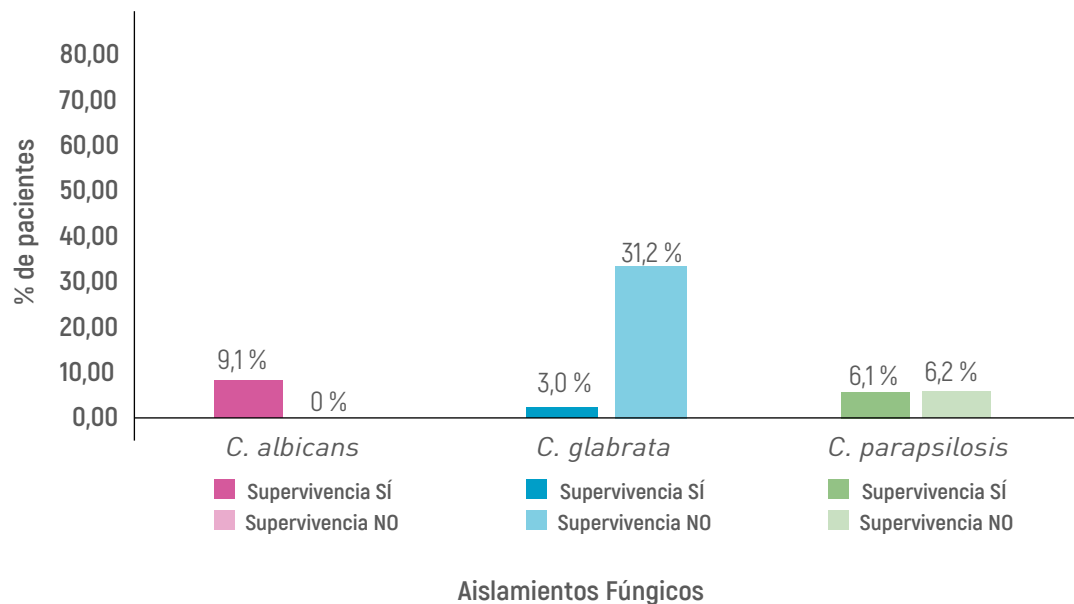


Figura 6.19. Relación entre resultados obtenidos en los hemocultivos y supervivencia al año de los pacientes.

6.2.8 Relación entre aislamientos en hemocultivos y factores de riesgo

Al igual que se había realizado con el peritoneo proximal y el peritoneo distal, se buscó si existía relación entre los resultados obtenidos en los hemocultivos y los factores de riesgo que presentaban los pacientes.

Para ello se realizó la prueba de Wilcoxon para dos muestras independientes obteniéndose que en este caso, $p = 0.0416972$. Dado que p fue menor de 0.05 se pudo descartar la hipótesis nula y concluir que, a diferencia de los que ocurrió con las biopsias y los líquidos peritoneales, en el caso de los hemocultivos sí que existían diferencias estadísticamente significativas en la distribución de hongos entre los pacientes catalogados como con factores de riesgo y los que no los presentaban.

Estos resultados mostraron que los factores de riesgo sólo eran significativos cuando se relacionaban con los hemocultivos y no en relación al líquido peritoneal ni a la biopsia del peritoneo.

Este resultado pudo ser debido a que los factores de riesgo para candidiasis invasiva en sus orígenes fueron determinados a partir de estudios realizados con candidemia y de ahí posteriormente se extrapolaron al resto de candidiasis invasivas como la peritonitis fúngica. Esto podría justificar que en nuestro estudio estos factores de riesgo sólo se cumplieran para la fungemia y no en el resto de tejidos (figura 6.20).

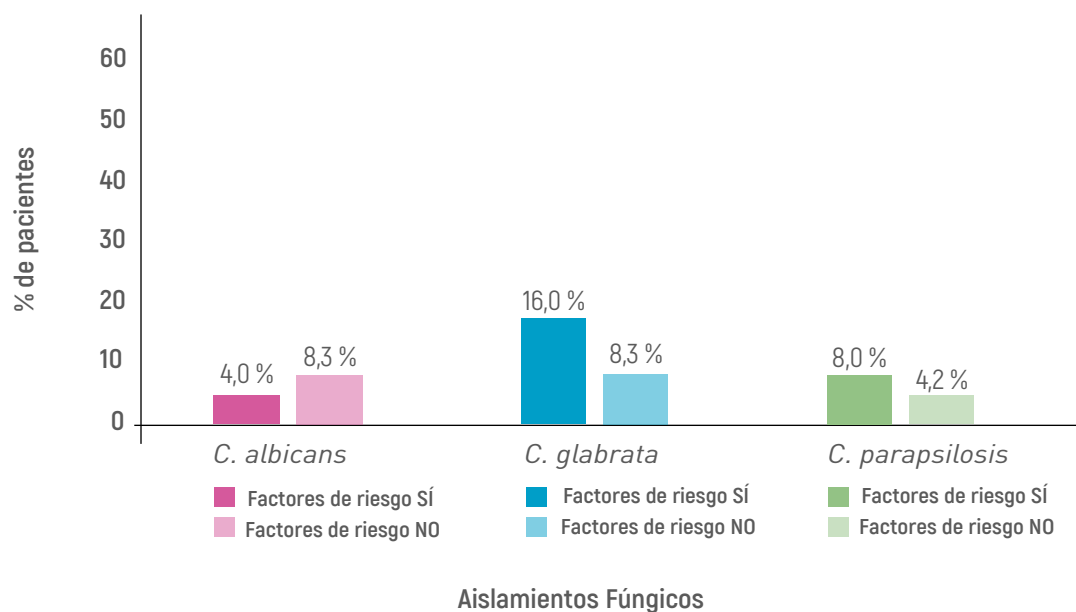


Figura 6.20. Relación entre los resultados obtenidos en los hemocultivos y los factores de riesgo que presentan los pacientes.

6.2.9 Regresión logística para la supervivencia

Mediante un estudio de regresión logística se intentó cuantificar la influencia que las diferentes variables recogidas presentaban sobre la mortalidad a un año.

A pesar de distintas aproximaciones no fue posible obtener ningún modelo matemático significativo que explicara la supervivencia a un año.

De lo anterior se deduce que no hubo ninguna variable de las estudiadas que explicara por sí misma la supervivencia y, por tanto, no hubo posibilidad de predicción de qué pacientes iban a sobrevivir y cuales no con solo una variable.

6.2.10 Otras visualizaciones

En la figura 6.21 se muestra de forma combinada la distribución de hongos en líquido peritoneal y biopsia proximal, distinguiendo por la supervivencia a un año.

Como puede observarse, cuando las biopsias proximales fueron negativas la supervivencia fue significativamente aunque el líquido peritoneal fuera positivo. Es decir que el resultado positivo para hongo en la biopsia proximal al foco de origen de la peritonitis se relacionaba mejor con la supervivencia al año de los pacientes que el líquido peritoneal positivo para ese mismo hongo en ese mismo tipo de paciente.

Por otro lado, también se observó que la supervivencia de los pacientes con resultados positivos para *C. albicans* (independientemente de que fuera en líquido peritoneal o en biopsia de peritoneo) fue mayor que la supervivencia de los pacientes en los que se encontraron otras especies fúngicas; por ejemplo, la supervivencia para *C. glabrata* y *C. parapsilosis* fue menor en cualquier caso tanto si se aisló únicamente en líquido peritoneal como si se aislaba también en biopsia de peritoneo.

También se observaron diferencias en la distribución de hongos entre los pacientes que presentaban factores de riesgo frente a los que no los presentaban, aunque estas diferencias, resultaron no ser estadísticamente significativas tal y como se ha visto en los apartados 6.9.2 (resultado de líquido peritoneal y factores de riesgo) y 6.9.4 (resultado de biopsia de peritoneo proximal y factores de riesgo).

Si analizamos la figura 6.21 en detalle vemos que los pacientes en los que se aisló un hongo de los considerados con peor pronóstico en el líquido peritoneal y se aisló el mismo hongo en

la biopsia de peritoneo proximal en su mayoría fallecieron; mientras que cuando el cultivo del líquido peritoneal fue positivo para ese mismo hongo pero en el cultivo de la biopsia de peritoneo proximal no se aisló el mismo hongo, o resultó un cultivo negativo, el paciente sobrevivió.

Así pues, como ejemplo vemos que de los pacientes con resultado positivo para *C. parapsilosis* tanto en líquido peritoneal como en la biopsia proximal, 5 pacientes que representaban un 10% de la muestra fallecieron, frente a 2 pacientes que representaban un 4% de la muestra y que sobrevivieron. En todos los casos de líquido positivo para *C. parapsilosis* se confirmó el mismo hongo en la biopsia proximal.

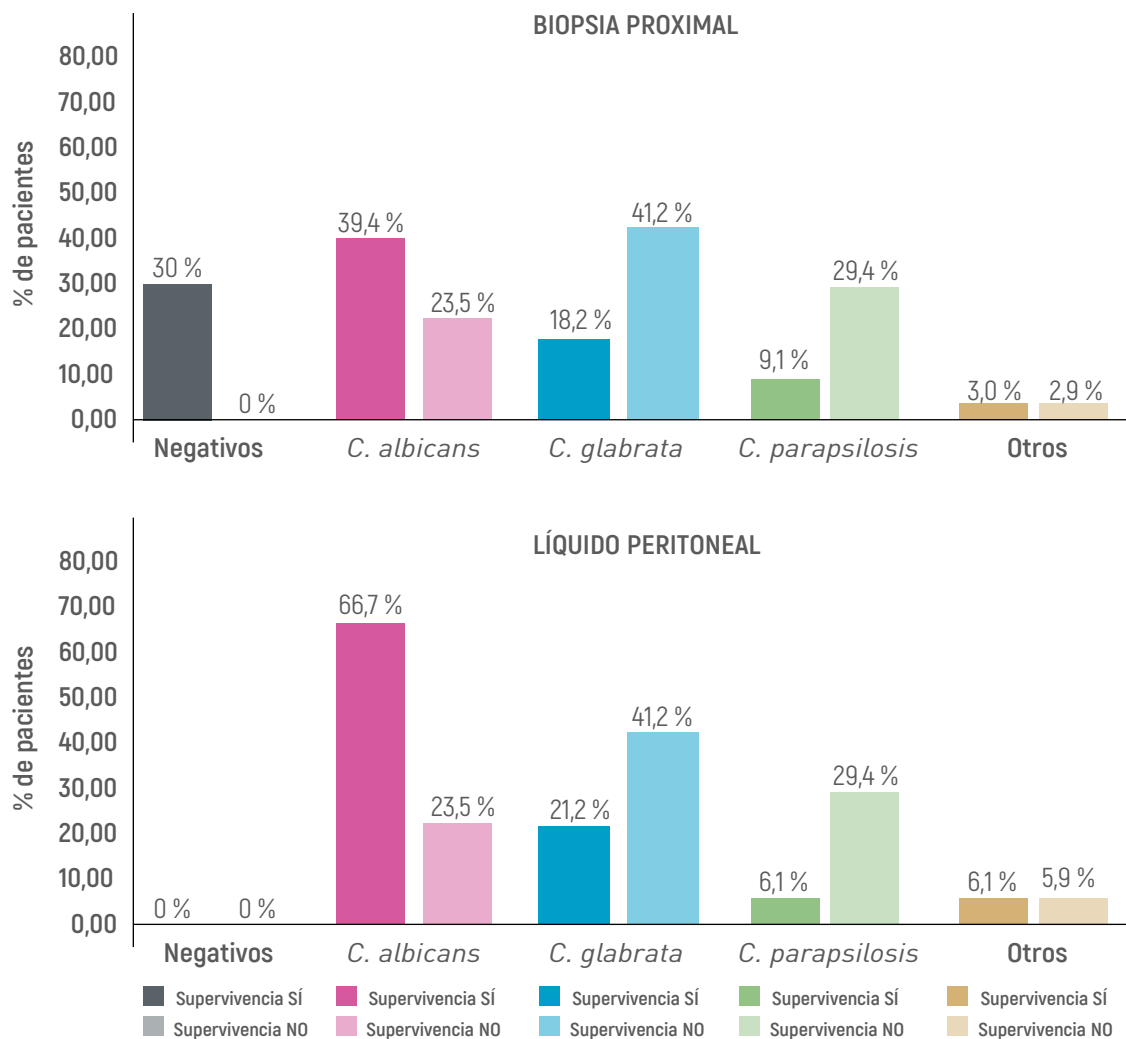


Figura 6.21. Resultados microbiológicos obtenidos en las biopsias proximales y en los líquidos peritoneales en relación con la supervivencia al año de los pacientes.

Entre los pacientes con resultado positivo para *C. glabrata* tanto en líquido peritoneal como en biopsia proximal fallecieron un 14%, frente a un 12% que sobrevivieron. Si bien, los pacientes en los que *C. glabrata* fue aislada en líquido peritoneal pero no se confirmó el aislamiento en la biopsia de peritoneo proximal sobrevivieron en su totalidad.

En los pacientes con factores de riesgo para candidiasis invasora resultó menos frecuente que las biopsias fueran negativas, y por el contrario, fue más frecuente encontrar hongos en los pacientes con factores de riesgo que en los pacientes que no los presentan, si bien estos resultados no fueron estadísticamente significativos, sí que apoyan la necesidad de seguir implementando la utilización de escalas predictoras de candidiasis invasivas (figura 6.22)

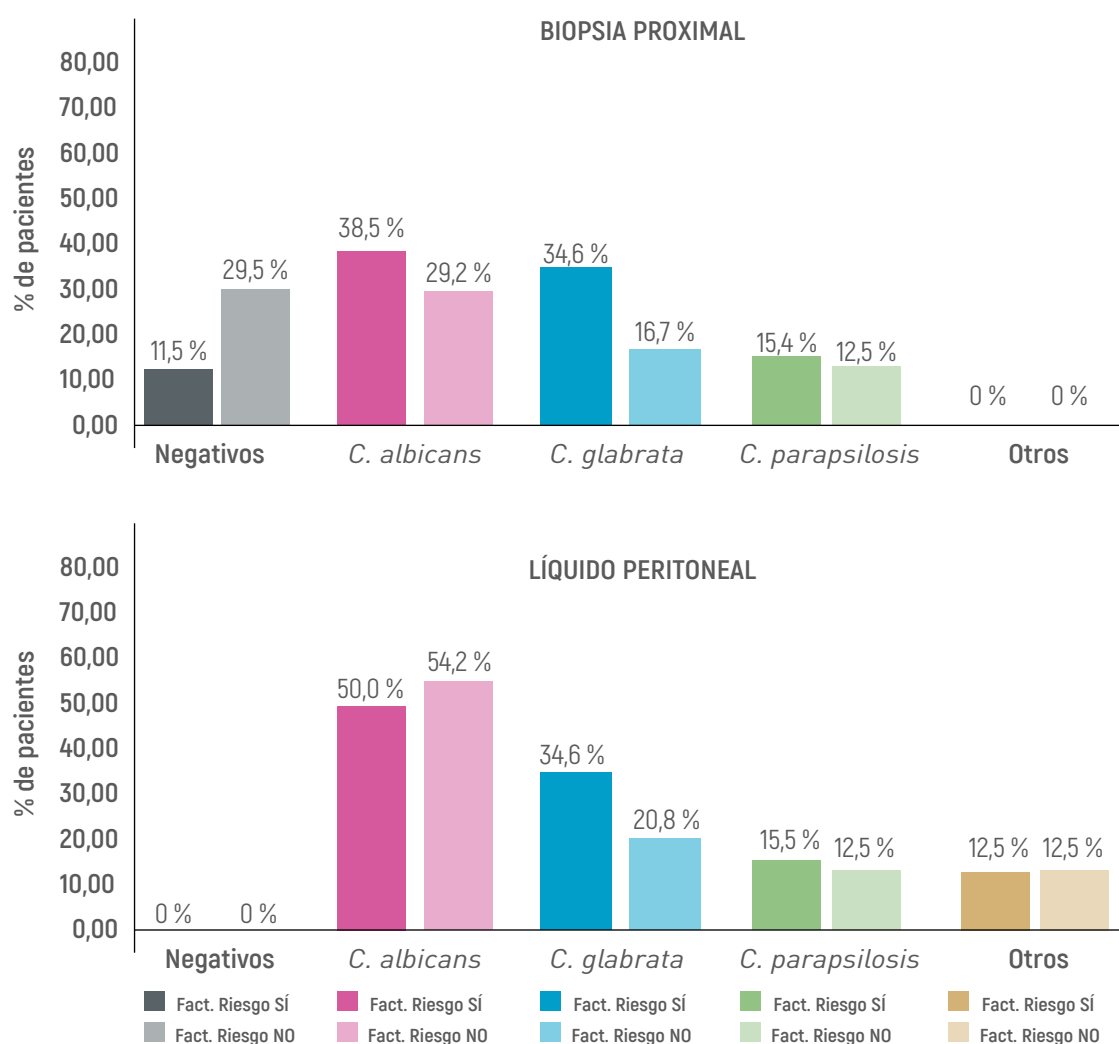


Figura 6.22. Resultados microbiológicos obtenidos en las biopsias proximales y los líquidos peritoneales en relación con los factores de riesgo para IFI de los pacientes.

Por otro lado, se aislaron hongos en líquido peritoneal de un porcentaje elevado de pacientes que no tenían factores de riesgo para candidiasis invasora, este resultado es posible que se explique debido a que se trate de una colonización más que de una verdadera infección fúngica invasiva.

Otro resultado obtenido que cabe destacar es que entre los pacientes con factores de riesgo para candidiasis invasora, fue más frecuente encontrar especies distintas a *C. albicans*, que presentan mayor virulencia y resistencias, como por ejemplo *C. glabrata* o *C. parapsilosis*.

Algo similar ocurrió con los aislamientos de *C. albicans*. Cuando se obtuvo tanto en líquido peritoneal como en la biopsia de peritoneo proximal, la mayoría de pacientes sobrevivieron (26% de supervivencia frente a 8% de mortalidad al año); pero en los casos en que *C. albicans* se aisló en el líquido peritoneal y no se confirmó el aislamiento en la biopsia peritoneal sobrevivieron todos los pacientes.

La tabla 6.15 muestra de forma precisa el flujo de las muestras hacia la supervivencia o no de los pacientes dependiendo de los resultados microbiológicos obtenidos.

Tabla 6.15. Resultados microbiológicos obtenidos en las biopsias proximales y los líquidos peritoneales en relación con la supervivencia de los pacientes.

Líquido Peritoneal	Biopsia proximal	Supervivencia al año	Nº de pacientes	% pacientes
<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	No	4	8%
<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	No	7	14%
<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	No	5	10%
<i>C. albicans</i>	Negativos	Sí	9	18%
<i>C. glabrata</i>	Negativos	Sí	1	2%
<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Sí	13	26%
<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	Sí	6	12%
<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	Sí	2	4%

Aunque son necesarios más estudios a fin de aumentar el tamaño muestral e incrementar la potencia estadística del trabajo, nuestros datos parecen indicar que el cultivo de la biopsia proximal es un factor pronóstico más importante que el análisis del líquido peritoneal para la supervivencia del paciente.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Tras la recogida de datos y el análisis estadístico de los mismos descrito en los resultados, se comentan y comparan los hallazgos más relevantes que se han obtenido durante el estudio analizando las similitudes con otros estudios publicados así como las principales contribuciones de esta tesis al conocimiento médico actual.

Una conclusión repetida en todos los estudios epidemiológicos revisados sobre peritonitis es el hecho de que la edad cada vez más avanzada de los pacientes que tratamos, o sus numerosas comorbilidades previas, son factores pronóstico importantes en la disminución de la supervivencia a esta patología. Estos factores individuales no son modificables, por lo que no son objeto de un estudio con intención clínica como el que nos ocupa. Por ello estos factores no han sido tratados en este trabajo y sólo han sido utilizados para permitirnos analizar si nuestra muestra es representativa de la población general y con ello se mantienen los porcentajes epidemiológicos de otros estudios y lo hacen comparable.

El primer punto de interés fue comprobar la idoneidad de la muestra estudiada analizando para ello los datos extraídos de la primera parte del estudio estadístico descriptivo.

La muestra fue recogida entre los pacientes intervenidos por peritonitis de urgencia entre Septiembre de 2018 y Febrero de 2020 en el Hospital Universitario Doctor Peset, la recogida de pacientes se vio interrumpida por la pandemia covid-19 y esto limitó en parte la potencia del estudio.

En nuestra muestra de 50 pacientes, la media de edad fue de 69 años, similar a la de otros estudios con pacientes que requirieron ingreso en unidades de cuidados críticos y que registraron una media de edad de 66 años (IQ 55-75) (32).

En relación a si la muestra resulta representativa de la población general, ésta fue tomada de forma secuencial y como único factor discriminatorio se descartaron los pacientes que cumplían algún

criterio de exclusión. Al realizar el análisis estadístico descriptivo de la muestra, se objetivó que incluía relación 1:1 entre hombres y mujeres. Tomando como referencia los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística para el año central de nuestro estudio (2019), vemos que existían 23.01 millones de hombres y 23.93 millones de mujeres en España (110), lo que viene a representar porcentajes muy similares a los obtenidos en nuestra muestra, y con ello confirmar que la muestra era reflejo de una buena representación poblacional.

El tipo y cantidad de factores de riesgo de los pacientes incluidos es un punto de discusión importante con respecto a otros estudios, ya que dependiendo de cuales de estos factores se consideraran como de riesgo, el porcentaje de pacientes que los cumplían podía ser más o menos elevado.

En nuestro estudio un 52% de los pacientes presentaban 3 o más de los criterios de riesgo para candidiasis invasora: edad superior a 65 años, cirugía del tracto gastrointestinal en los 30 días previos a la cirugía, paciente trasplantado, inmunodeprimido, neutropénico o tratado con azoles, paciente portador de vía central, paciente intervenido de cirugía del tracto gastrointestinal superior, y paciente que se encontraba en fracaso multiorgánico.

Como se describió en el marco teórico del presente trabajo, existen diferentes escalas predictivas que a su vez consideran distintos factores de riesgo, y aunque existen factores que se intersectan en las distintas escalas (66), hay otros criterios que sólo se incluyen en una o en otra. Por ello si tomamos como factor de riesgo únicamente los recomendados por Pittel (111, 112) muchos de nuestros pacientes habrían quedado excluidos como potencialmente de riesgo para candidiasis Invasora al no realizarse el Índice de colonización por *Candida* de forma rutinaria en nuestra unidad; pero si utilizamos como referencia los criterios de Dupont (113) aproximadamente la mitad de nuestra muestra de pacientes cumpliría sólo 2 criterios por lo que no se habrían considerado de riesgo. Algo similar ocurre con los índices de Ostrosky-Zeichner (69), Papithou *et al.* (68), León *et al.* (85), Hermesen (84) e incluso los definidos en el proyecto Épico 3.0 (34).

Dado que los diferentes modelos han mostrado ventajas e inconvenientes, en nuestro estudio se decidió tomar como factores de riesgo predictores de candidiasis invasora un resumen de las recomendaciones del Javea Consensus guidelines (52).

Al calcular mediante estadística inferencial si estos factores de riesgo estaban relacionados con las distintas muestras recogidas, sólo resultaron ser significativos al relacionarlos con los hemocultivos ($p = 0.042$), no siendo significativos al relacionarlos con los resultados del cultivo del líquido peritoneal ($p = 0.7419$) ni con las biopsias proximales ($p = 0.3345$) o distales ($p = 0.7604$).

Una posible explicación a estos resultados se encontró en que la mayoría de estas escalas han sido validadas tomando como representación de candidiasis invasora a la candidemia demostrada en hemocultivos. Tradicionalmente se han extrapolado las conclusiones obtenidas para candidemia al resto de localizaciones de la infección fúngica a distancia, y no se han validado testando otras muestras biológicas como el peritoneo o los líquidos abdominales, en las que no tienen por qué coincidir necesariamente los aislamientos, tal como se refleja en la presente tesis y en otros estudios consultados (65, 69).

A la vista de estos resultados y de los conceptos de DRF (Damage Reponse Framework) explicados en el apartado del marco teórico del estudio, convendría seguir esta línea de investigación y realizar nuevos trabajos que permitieran valorar cuales de estos factores considerados predictivos de riesgo de candidiasis invasora son realmente aplicables a la peritonitis candidiásica.

En lo referente al tipo de peritonitis más frecuente, un 70% de nuestros pacientes presentaron una peritonitis comunitaria, frente a un 30% cuyo diagnóstico de peritonitis se produjo tras más de 48 horas de ingreso hospitalario y por eso fue considerada peritonitis nosocomial; estas cifras no distan demasiado de las recogidas en otros estudios que cifran la peritonitis comunitaria alrededor de un 80% (4, 18, 22).

En relación a los diagnósticos que dieron origen a la peritonitis, los más frecuentes en nuestra muestra fueron la perforación de víscera hueca (22%), seguido de la dehiscencia de la sutura de una cirugía abdominal previa (18%) y en tercer lugar los abscesos intrabdominales y la colitis isquémica, ambos con un 14% de los casos cada entidad. Los porcentajes obtenidos se asemejan bastante a los diferentes estudios consultados (4, 22), en los que la apendicitis, la colecistitis y la perforación del tubo digestivo, pueden llegar a representar hasta un 39.4% del total de peritonitis.

La gravedad de nuestros pacientes quedó recogida por las escalas SOFA y APACHE II, a fin de establecer un riesgo y la probabilidad de supervivencia. En la literatura se recoge que alrededor de un 10% de pacientes con peritonitis que presentan puntuaciones elevadas en estas escalas, evolucionan a peritonitis terciaria con shock séptico y esto disminuye su probabilidad de supervivencia (5, 6). Nuestra muestra resultó muy heterogénea en cuanto a la gravedad del proceso: el valor mínimo registrado para la escala SOFA al ingreso fue de 2 y el máximo de 20, presentando el 48% de los pacientes un SOFA entre 8 y 10.

El SOFA a las 48 horas presentó valores mínimos de 1 y máximos de 18, situándose el 48% de pacientes entre 6 y 8. Es remarcable la tendencia descendente general de la escala SOFA para los pacientes ingresados en unidades de críticos, ya que están recibiendo las medidas de soporte y el

tratamiento adecuado. En nuestro caso además, dado que eran todos postquirúrgicos, uno de los pilares fundamentales para el tratamiento de la peritonitis como es el control del foco se entendía como realizado en el total de los casos.

En la escala APACHE II, que aporta sobre el SOFA un porcentaje previsto de supervivencia, nuestros pacientes registraron puntajes entre 9 y 43, estando la mayor parte de los casos en el intervalo entre 20 y 24 puntos. Llevando este intervalo a la escala predictiva se obtiene que la mortalidad estimada para nuestros pacientes era de un 40% sin intervención y un 30% después de la intervención. Ya que en nuestra muestra todos los pacientes habían sido ya intervenidos como estrategia primaria de control del foco, al proponer el estudio se infirió una supervivencia esperada del 70% tras la intervención según la escala APACHE.

Cuando comparamos los datos de supervivencia que se recogen en los diferentes estudios (24, 108, 109, 114) con nuestros datos de supervivencia al episodio hospitalario en la UCCPQ, se observó que nuestra supervivencia era significativamente mayor, llegando hasta un 80%; si bien, al compararlo con los datos de supervivencia al año (66%) nuestra mortalidad se igualaba a la de los diferentes estudios comentados (24, 108, 109, 114).

A este respecto hay que reseñar que los estudios escogidos presentan distintos conceptos de supervivencia, ya que no explican de forma detallada en qué momento debe medirse, es decir si la supervivencia global que predice la escala APACHE II debe considerarse al final del episodio en la Unidad de Críticos, al final del episodio de hospitalización en general, al mes, a los 6 meses o al año.

La estancia media en la UCCPQ de nuestros pacientes, mostró inicialmente una media de 6.4 días, cifra de casi una semana de ingreso por peritonitis, que parece inicialmente muy elevada. Al revisar los datos se observó que un paciente había estado 71 días ingresado en la UCCPQ, cifra que se situaba muy por encima de la media del resto de pacientes, con lo que la media global se veía muy alterada. Se valoró si estadísticamente cumplía las características para ser descartado de la muestra, y dado que era un valor 1.5 veces mayor que el rango intercuartílico se consideró adecuado considerar este dato como *outlier* y descartarlo para el análisis final.

Al realizar un segundo proceso estadístico descartando este dato *outlier*, quedó una media de estancia en la UCCPQ de 5 días, lo que se aproximaba a la media publicada por diferentes estudios (24, 108, 109, 114), y además encajaba mejor con la impresión subjetiva de los profesionales médicos de la unidad.

Algo similar pasó con la estancia hospitalaria media global que incluía la suma de días de estancia en la UCCPQ más los días de estancia en la sala de hospitalización. Analizando el total de la muestra se obtuvo una estancia media de 16 días. Se consideró de nuevo como dato *outlier* al mismo paciente cuya estancia había sido de 193 días y que lo situaba muy alejado de los valores obtenidos por el resto de pacientes de la muestra. Descartado esta estancia como dato *outlier* se obtuvo una estancia media de 12.3 días en el hospital.

Ambos datos, estancia en UCCPQ y estancia global en el hospital, tienen utilidad desde un punto de vista descriptivo y epidemiológico para relacionarlos con índices de gestión y calidad en nuestro medio, observando que nos encontramos en una posición media con respecto a otros hospitales de similares características.

Cuando se analizaron los datos de las medidas de soporte que requirieron los pacientes durante su ingreso en la UCCPQ, se observó que un 96% de pacientes requirieron soporte vasoactivo con Noradrenalina y esa perfusión se mantuvo una media de 3.6 días (extrayendo un dato *outlier* de 50 días). Este dato está directamente relacionado con los puntajes SOFA/ APACHE obtenidos, ya que da una idea de la gravedad del shock séptico asociado a la peritonitis, y también con la estancia en la UCCPQ, ya que tras pasar 24-48 horas sin necesidad de catecolaminas habitualmente los pacientes pudieron ser dados de alta a sala de hospitalización, esto se reflejó en las medias obtenidas para días de perfusión de Noradrenalina y días de estancia en la UCCPQ.

Algo similar ocurrió con la necesidad de soporte ventilatorio en el postoperatorio. Tras la intervención, los pacientes de nuestra muestra requirieron en un 94% el uso de ventilación mecánica de algún tipo, ya fuera invasiva o no invasiva, con una media de 3 días, tras filtrar un dato *outlier* que requirió 60 días entre los dos tipos de ventilación mecánica. De nuevo este dato estuvo relacionado con la gravedad de los procesos y con las estancias medias de la UCCPQ. Aunque este dato fue algo mayor de lo esperado respecto a otras publicaciones, pensamos que está relacionado con el hecho de haber incluido formas de ventilación no invasiva como CPAP, BIPAP o OAF y no únicamente la ventilación mecánica invasiva.

El fracaso renal en el postoperatorio no fue tan frecuente como el fracaso hemodinámico o el respiratorio, afectando solo a un 56% de los pacientes de nuestra muestra. Este porcentaje fue algo mayor que en otros estudios, si bien la causa pudiera estar en relación con que se consideró fracaso renal desde un estadio AKIN-I y no desde AKIN-II. La media de tiempo que tardaron los pacientes en recuperar su filtrado glomerular o su aclaramiento de creatinina previo al episodio fue de 4.2 días, con un mínimo de 1 y un máximo de 10 días.

Con todo lo anteriormente comentado vemos que nuestra muestra de 50 pacientes presentaba características comparables a las de los pacientes incluidos en estudios similares sobre pacientes críticos con peritonitis (3, 4, 13, 14).

Pasando a valorar la distribución de la infección fúngica de nuestra unidad, en nuestro objetivo de conocer las características epidemiológicas de la infección abdominal fúngica en nuestro medio, vimos que la especie más frecuente difería dependiendo de si identificábamos la infección fúngica en el hemocultivo, en el líquido peritoneal o en las biopsias. Este fue un resultado interesante, que enlazaba además con una de las conclusiones principales de esta tesis.

Al analizar el global de los cultivos, ya fueran hemocultivos, líquidos peritoneales o biopsias peritoneales de cualquier foco, el hongo más frecuentemente encontrado fue *Candida spp.*, de forma similar a lo que ocurría en el resto de bibliografía consultada (30, 32, 66, 115).

En el caso de aislamientos en hemocultivos, si bien en la mayoría de bibliografía revisada (30, 32, 66, 115) la especie más frecuente era *C. albicans* (52%), seguida de *C. glabrata* (21%) y *C. parapsilosis* (13%), en nuestro caso la especie más frecuente en los hemocultivos fue *C. glabrata* (12.2%), mientras que *C. parapsilosis* y *C. albicans* mantuvieron porcentajes similares (6.1%). Estas diferencias podrían explicarse por el hecho de que en la bibliografía consultada no se incluyeron referencias específicas para hemocultivos positivos en pacientes exclusivamente con peritonitis, sino que se incluyeron en el estudio cualquier tipo de candidiasis invasiva independientemente del origen. Además es cierto que actualmente, ya numerosos estudios hablan de la emergencia de *Candida no-albicans* en América Latina o en el sur de Europa, donde *C. glabrata* ya ha demostrado ser más prevalente que *C. albicans* (30, 66, 114).

En los cultivos de líquido peritoneal analizados, resultó llamativo que prácticamente todos fueran positivos para hongos, si bien no se pudo objetivar si la presencia fúngica en este líquido se trataba de una colonización o si por el contrario podía tratarse de una verdadera infección. Destacó la importante presencia de *C. albicans* (52%) en estas muestras, seguidas de *C. glabrata* (28%) y *C. parapsilosis* (14%).

Estas cifras llegaban a doblar la prevalencia de los aislamientos comunicados en otras publicaciones en referencia al líquido peritoneal en población general, pero se acercaban a las cifras de otros estudios que trataban concretamente aislamientos en el líquido peritoneal de pacientes diagnosticados de peritonitis (116).

Además es reseñable que la prevalencia de *C. albicans* se mantuvo estable en los pacientes de nuestro medio si se comparaba con una publicación de 2013 realizada en nuestro mismo hospital

(117); si bien *C. glabrata*, que en su momento tuvo aislamientos poco relevantes, había ascendido actualmente hasta el segundo puesto de prevalencia en nuestro medio, de forma similar a la incidencia que se reportaba en estudios de otros grupos (30, 66, 114).

Fue difícil comparar nuestra prevalencia de especies fúngicas en líquido peritoneal con otras publicaciones, ya que la mayoría de ellas estudiaban la microbiología del líquido peritoneal en peritonitis primarias asociadas a la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o a la peritonitis de pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal, y en las pocas que se ocupaban exclusivamente de peritonitis secundarias o terciarias con tratamiento quirúrgico como las que se valoraban en este estudio, tenían en cuenta en su mayoría aislamientos exclusivamente bacterianos y no fúngicos (55, 118, 119).

En los aislamientos obtenidos en los cultivos de las muestras de biopsia peritoneal proximal al foco de origen de la peritonitis, el hongo más frecuente fue *C. albicans* (34%), seguido de *C. glabrata* (26%), con *C. parapsilosis* en tercer lugar (14%).

En este apartado cabe destacar que no todas las biopsias de peritoneo proximal fueron positivas para hongos, obteniéndose hasta un 20% de muestras negativas. Esto podría orientar a que los aislamientos obtenidos en los líquidos peritoneales fueran resultado de una colonización y no de una verdadera infección del líquido peritoneal, lo que permitía cuestionar el diagnóstico de candidiasis peritoneal basado en el análisis del líquido de los drenajes abdominales como se ha venido haciendo en las últimas décadas (120). Estos resultados no han podido contrastarse con otros estudios, ya que no se han encontrado publicaciones que analizaran esta variable.

En los cultivos obtenidos a partir de las biopsias de peritoneo distal, dos por paciente, el porcentaje de resultados negativos fue mayor que los obtenidos en la biopsia del foco proximal y por supuesto aún más que los obtenidos en el cultivo microbiológico del líquido peritoneal. Esto podría explicarse en parte por la distancia física de esta porción del peritoneo al foco de origen de la peritonitis. Cabe destacar que los porcentajes de cada hongo se mantuvieron relativamente estables con respecto a los de la biopsia proximal. Tampoco se ha encontrado en la literatura datos comparativos para este tipo de muestra biológica y en esta población.

Con los resultados obtenidos a partir de estas muestras de peritoneo recogidas durante la cirugía, que no habían sido estudiadas previamente en la literatura como predictores, y tras realizar el correspondiente análisis estadístico inferencial de los mismos, fue cuando encontramos la parte más prometedora de este trabajo de tesis.

Según los resultados obtenidos tras realizar el test de Wilcoxon, que es el test estadístico adecuado para este tipo de variable y tamaño, para buscar la relación entre líquido peritoneal y supervivencia, se obtuvo que la distribución en líquido peritoneal de hongos fue significativamente diferente ($p < 0.001$), entre los pacientes que sobrevivieron y los que no. Entre los pacientes que sobrevivieron el hongo que más frecuentemente se aisló en el líquido peritoneal fue *C. albicans*, mientras que entre los que no sobrevivieron el hongo más frecuentemente se aisló fue *C. glabrata*.

Estos resultados se solapaban con los obtenidos al relacionar los cultivos de las biopsias peritoneales proximales y la supervivencia al año. En los cultivos de las biopsias proximales de nuevo existió diferencia en la distribución de las familias fúngicas entre los pacientes que sobrevivieron y los que no ($p = 0.0004$, siendo también pues estadísticamente significativas). En este caso también *C. albicans* fue más frecuente en las biopsias de los pacientes que sobrevivieron, mientras que *C. glabrata* lo fue en la de los pacientes que no sobrevivieron.

En el análisis de las cultivos de las biopsias distales volvieron a confirmarse los datos anteriores. Los pacientes que sobrevivieron presentaron en los cultivos de las biopsias distales distinta distribución de hongos, y los resultados fueron estadísticamente significativos ($p = 0.01$). También *C. albicans* fue el hongo más frecuente en la biopsia distal de los pacientes que sobrevivieron, si bien entre los que no sobrevivieron *C. parapsilosis* superó a *C. glabrata*, a diferencia de lo que pasaba en el análisis del líquido peritoneal y la biopsia proximal, no pudiéndose asignar explicación a este hecho.

Donde no se demostraron diferencias estadísticamente significativas fue en la asociación entre las distintas muestras de biopsia (tanto biopsia proximal como biopsias distales) y los factores de riesgo asociados a candidiasis invasora.

En ambos casos se observaron diferencias, pero estas no pudieron ser demostradas estadísticamente. Esto, asociado a que en el caso de los hemocultivos estas diferencias sí que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.04$), llama poderosamente la atención. Es decir, la distribución de hongos en los hemocultivos de nuestra muestra fue significativamente diferente entre los pacientes que cumplían factores de riesgo para candidiasis invasora y los que no los cumplían.

Como ya se comentó es probable que este resultado guarde relación con la elección de los distintos factores de riesgo, si bien también es posible que apoye la idea de que las distintas escalas para determinar los factores de riesgo para candidiasis invasoras han sido diseñadas a partir de muestras de hemocultivos positivos y no son reflejo de la invasión fúngica del peritoneo. En la bibliografía revisada sólo el 6.9% de los pacientes con candidiasis intrabdominal presentaba también hemocultivos positivos para *Candida* spp. (54).

Este trabajo permite intuir la posibilidad de que las escalas habitualmente empleadas para pronosticar factores de riesgo en la candidiasis invasiva son útiles en el caso de la candidemia pero no lo son tanto en el caso de otros tipos de enfermedad fúngica invasiva; para demostrarlo haría falta plantear nuevos estudios centrados en evaluar los factores de riesgo para peritonitis fúngica.

En el apartado de análisis por regresión logística de la supervivencia no se ha obtenido ningún modelo significativo que explique la supervivencia a un año, lo que indica que ninguna variable de las estudiadas podría explicar por sí misma la supervivencia a un año de los pacientes.

Ya por último, el análisis estadístico que aporta un mayor horizonte a esta tesis y que pone de manifiesto la necesidad de nuevos estudios viene representado por la tabla 6.15, que muestra de forma precisa el flujo de las muestras hacia la supervivencia o no de los pacientes dependiendo de los resultados microbiológicos obtenidos.

Podemos observar en ésta como el total de cultivos de líquidos peritoneales positivos para *C. albicans*, se enfrentaron a su correspondientes resultados en la biopsia proximal. Así pues, 17 paciente tuvieron aislamientos positivos en el líquido peritoneal y aislamientos positivos también para *C. albicans* en la biopsia; de ellos 13 pacientes (26%) sobrevivieron y 4 pacientes (8%) no sobrevivieron. Sin embargo de los 9 pacientes (18%) con líquido peritoneal positivo para *C. albicans* cuyo resultado en la biopsia fue negativos sobrevivieron todos.

Del mismo modo cuando analizamos lo ocurrido con *C. glabrata*, de los 14 pacientes (28%) con líquidos peritoneales positivos para *Candida glabrata*, un paciente (2%) fue negativo en la biopsia proximal y sobrevivió, mientras que de los 13 pacientes (26%) que reconfirmaron el diagnóstico en la biopsia proximal, 6 pacientes (12%) sobrevivieron y 7 pacientes (14%) no lo hicieron.

Si analizamos los resultados para los 7 pacientes en los que se aisló *C. parapsilosis*, todas los aislamientos del líquido peritoneal se confirmaron con la biopsia proximal y de éstos 2 pacientes (4%) sobrevivieron y 5 pacientes (10 %) no lo hicieron.

El hecho de que tanto en el caso de *C. albicans* como en el de *C. glabrata*, las biopsias negativas aún con líquidos positivos, implicaran la supervivencia del paciente, abrió una vía para pensar que el rendimiento diagnóstico del aislamiento del hongo en la biopsia del peritoneo podría superar al del cultivo del líquido peritoneal. Esto vendría asociado al hecho de que el aislamiento del hongo en el peritoneo implicaría que el hongo habría sobrepasado su reservorio habitual, y tendría la hipotética capacidad de diseminarse lejos del foco inicial y aumentar su virulencia. En el caso en el que las biopsias resultaran negativas, podría entenderse que el hongo no ha superado la barrera para provocar una verdadera infección fúngica invasiva.

No se han encontrado publicaciones en la literatura orientados al análisis de este tejido como posible elemento de ayuda al diagnóstico de la peritonitis candidiásica, lo que podría ser quizás una de las mayores contribuciones de esta tesis al conocimiento científico actual.

Por último reseñar las limitaciones de nuestro estudio que pueden dividirse entre las derivadas del tamaño muestral, las derivadas de la propia actividad asistencial, y aquellas derivadas de lo novedoso del procedimiento.

En lo referente al reducido tamaño muestral, es probable que con un mayor número de pacientes se pudiera haber alcanzado un mayor grado de significación estadística entre variables que han quedado próximas. Nuestra muestra fue pequeña principalmente por el tipo de paciente estudiado, porque la patología se interviene de urgencias y no en quirófano programado para poder prever y organizar la recogida de muestras, y además porque la recogida se vio interrumpida por las necesidades asistenciales derivadas de la pandemia covid-19.

Entre las limitaciones derivadas del funcionamiento de la actividad asistencial es importante destacar que para la realización de esta tesis se requirió de una colaboración muy estrecha entre los servicios de Cirugía General, Anestesiología y Microbiología Clínica, todos ellos con un gran número de profesionales.

Los facultativos que estuvieron implicados en la recogida y el procesado de las muestras fueron aquellos que en cada uno de estos tres servicios, se encontraban de guardia cuando se establecía la indicación de cirugía abdominal de urgencias en un paciente con peritonitis que cumplía los criterios de inclusión. En ocasiones la intervención se realizaba a altas horas de la madrugada tras una sobrecarga asistencial importante durante las horas previas y el agotamiento del personal disminuyó la toma de muestras ya que implicaba prolongar el tiempo quirúrgico. Por otro lado, en ocasiones había personal de enfermería no habitual, motivo por el cual algunas de las muestras no fueron recogidas en el soporte indicado en el protocolo o no fueron bien etiquetadas y por ende no pudieron ser procesadas dificultando así aumentar la muestra.

Otra limitación importante viene determinada por la ausencia de estudios similares en la literatura, ya que la infección fúngica invasiva está ampliamente documentada con hemocultivos pero, hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que utilicen la biopsia de peritoneo como factor pronóstico de infección abdominal.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. En nuestro trabajo el aislamiento de hongos de forma simultánea en el líquido peritoneal y en la biopsia de tejido peritoneal obtenida durante el acto quirúrgico, constituye un factor pronóstico de infección abdominal fúngica complicada en los pacientes intervenidos de urgencia por peritonitis.
2. Los resultados sugieren que la presencia concomitante del mismo hongo en el líquido peritoneal y en la biopsia de peritoneo tomada de una zona próxima al foco de origen de la infección, es reflejo de una infección fúngica con verdadero potencial invasivo y se aleja de ser una simple colonización que es el diagnóstico diferencial planteable cuando únicamente se aíslan hongos en el líquido peritoneal.
3. No todos los líquidos positivos para hongos implican candidiasis invasivas, esto puede ser una colonización o un hallazgo inespecífico vinculado a traslocación fúngica intestinal, si bien el aislamiento de especies fúngicas en muestras de tejido peritoneal hace muy probable el diagnóstico de peritonitis fúngica ya que evidencia la invasión del estroma y apoya en gran medida el inicio del tratamiento antifúngico.
4. Las especies fúngicas más frecuentemente implicadas en las peritonitis de los pacientes en nuestro medio son: *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*. Aunque *C. albicans* es el hongo más frecuentemente aislado en todas las muestras, se observa un aumento progresivo de especies no albicans como *C. glabrata* y *C. parapsilosis*.
5. El aislamiento de una especie fúngica en las biopsias peritoneales de un paciente tiende a coincidir con el aislamiento de la misma especie en el líquido peritoneal, y a su vez con los aislamientos en los hemocultivos si resultan positivos para hongos; por todo esto concluimos que la toma simultánea de diferentes muestras aumenta el rendimiento diagnóstico y puede ser una herramienta muy útil para el control de la infección fúngica abdominal.

6. El aislamiento en biopsia peritoneal proximal al foco de origen de la peritonitis presenta mayor rendimiento diagnóstico que el cultivo en biopsia peritoneal alejado del foco de origen, esto puede estar en relación con la mayor carga microbiana y la proporción de hongos viables que se encuentran conforme más cercano se encuentre el foco. La correcta selección de las muestras a tomar durante la cirugía puede contribuir en gran medida a la identificación precoz de las especies fúngicas responsables.
7. Un mayor número de aislamientos positivos en las distintas muestras (líquido peritoneal, biopsia proximal, biopsia distal), sugiere una diseminación más extensa de la invasión fúngica, y por tanto mayor probabilidad de diagnóstico para candidiasis invasiva y peor pronóstico.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, *et al.* Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med.* 2016; 42(8):1234-47.
2. Sartini C, Landoni G, Belletti A, Kotani Y, Maimeri N, Umbrello M, *et al.* Beyond the Surviving Sepsis Campaign Guidelines: a systematic review of interventions affecting mortality in sepsis. *Panminerva Med.* 2024; 66(1):55-62.
3. Inui T, Haridas M, Claridge JA, Malangoni MA. Mortality for intra-abdominal infection is associated with intrinsic risk factors rather than the source of infection. *Surgery.* 2009; 146(4):654-61.
4. Jang JY, Lee SH, Shim H, Choi JY, Yong D, Lee JG. Epidemiology and Microbiology of Secondary Peritonitis Caused by Viscus Perforation: A Single-Center Retrospective Study. *Surg Infect.* 2015; 16(4):436-42.
5. Evans HL, Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Pruett TL, Sawyer RG. Tertiary Peritonitis (Recurrent Diffuse or Localized Disease) Is not an Independent Predictor of Mortality in Surgical Patients with Intraabdominal Infection. *Surg Infect.* 2001; 2(4):255-65.
6. Marques HS, Araújo GRL, da Silva FAF, de Brito BB, Versiani PVD, Caires JS, *et al.* Tertiary peritonitis: A disease that should not be ignored. *World J Clin Cases.* 2021; 9(10):2160-9.
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32(3):858-73.
8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47(11):1181-247.
9. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, *et al.* Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect.* 2010;11(1):79-109.
10. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, *et al.* The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg WJES.* 2017;12:29.

11. Blake PG. Guidelines, peritonitis, and guidelines about peritonitis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. 2011;31(6):613.
12. *ATLS: Apoyo vital Avanzado en trauma, Manual del alumno*. 10ª edición. American College of surgeons (Ed). (2018). Chicago. ISBN 978-0-9968262-3-5
13. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, *et al*. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis*. 2014;14:420.
14. Saze Z, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Anazawa T, Tomotaki A, *et al*. Risk Models of Operative Morbidities in 16.930 Critically Ill Surgical Patients Based on a Japanese Nationwide Database. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(30):e1224.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, *et al*. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18(3):268-81.
16. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect*. 2017; 15216 (suppl)445-451
17. Roe K. Treatment alternatives for multidrug-resistant fungal pathogens. *Drug Discov Today*. 2023; 28(6):103596.
18. Bassetti M, Eckmann C, Giacobbe DR, Sartelli M, Montravers P. Post-operative abdominal infections: epidemiology, operational definitions, and outcomes. *Intensive Care Med*. febrero de 2020; 46(2):163-72.
19. De Waele JJ, Coccolini F, Lagunes L, Maseda E, Rausei S, Rubio-Perez I, *et al*. Optimized Treatment of Nosocomial Peritonitis. *Antibiot Basel Switz*. 2023; 12(12):1711.
20. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, *et al*. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995; 274(12):968-74.
21. Mandal L, Rijal G, Singh R, Tiwari B, Jahan F, Lama D, *et al*. Sepsis among patients admitted to the Intensive Care Unit of a tertiary care centre. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2023; 61(265):691-4.
22. Farthmann EH, Schöffel U. Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI). *Infection*. 1998; 26(5):329-34.
23. Cho Y, Johnson DW. Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2014;64(2):278-89.
24. Tang W, Zha ML, Zhang WQ, Hu SQ, Chen HL. APACHE scoring system and pressure injury risk for intensive care patients: A systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc*. 2022; 30(4):498-508.
25. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, *et al*. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-800.

26. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, *et al.* Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017; 317(3):290-300.
27. Putowski Z, Czok M, Polok K, Guidet B, Jung C, Bruno RR, *et al.* Reporting SOFA in research: we should always present each of the SOFA subscores. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2023;55(5):326-9.
28. de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PHJ. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection*. 2009; 37(6):522-7.
29. Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, *et al.* Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis*. 2002;34(1):7-14.
30. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014; 5(1):161-9.
31. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, *et al.* EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021;72(Suppl 2):S121-7.
32. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Trucchi C, Ansaldi F, *et al.* Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care Lond Engl*. 2019; 23(1):219.
33. Zhang Z, Zhu R, Luan Z, Ma X. Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 10(7):e036452.
34. Llinares P, Ruiz I, Zaragoza R, Ferrer R, Rodríguez AH, Maseda E, *et al.* EPICO 3.0. Empirical antifungal therapy in critically-ill hematology patients. *Rev Iberoam Micol*. 2016; 33(4):206-15.
35. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10:95-105.
36. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):475-87.
37. Wang B, Wang Y, Zhang L, Lu F, Zhang M, Xu Y. Surveillance Study of Epidemiology, antifungal susceptibility and risk factors of invasive candidiasis in critically ill patients. *Clin Lab*. 2022; 68(6).
38. Förster TM, Mogavero S, Dräger A, Graf K, Polke M, Jacobsen ID, *et al.* Enemies and brothers in arms: *Candida albicans* and gram-positive bacteria. *Cell Microbiol*. 2016; 18(12):1709-15.
39. Lee KH, Park SJ, Choi SJ, Park JY. *Proteus vulgaris* and *Proteus mirabilis* Decrease *Candida albicans* biofilm formation by suppressing morphological transition to its hyphal form. *Yonsei Med J*. 2017; 58(6):1135-43.
40. Niemiec MJ, Kapitan M, Himmel M, Döll K, Krüger T, Köllner TG, *et al.* Augmented enterocyte damage during *Candida albicans* and *Proteus mirabilis* Coinfection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:866416.

41. Kim HE, Liu Y, Dhall A, Bawazir M, Koo H, Hwang G. Synergism of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* reinforces biofilm maturation and acidogenicity in saliva: An in vitro study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:623980.
42. Todd OA, Peters BM. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* Pathogenicity and polymicrobial interactions: Lessons beyond Koch's Postulates. *J Fungi Basel Switz*. 2019;5(3):81
43. Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infect Immun*. 1999; 67(8):3703-13.
44. Jabra-Rizk MA, Kong EF, Tsui C, Nguyen MH, Clancy CJ, Fidel PL, *et al*. *Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host-microbe Damage Response Framework. *Infect Immun*. 2016; 84(10):2724-39.
45. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2015; 373 (15): 1445-56.
46. Bassetti M, Peghin M, Timsit JF. The current treatment landscape: candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(suppl 2):13-22.
47. Xia R, Wang D. Risk factors of invasive candidiasis in critical cancer patients after various gastrointestinal surgeries: A 4-year retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(44):e17704.
48. Shahin J, Allen EJ, Patel K, Muskett H, Harvey SE, Edgeworth J, *et al*. Predicting invasive fungal disease due to *Candida* species in non-neutropenic, critically ill, adult patients in United Kingdom critical care units. *BMC Infect Dis*. 2016; 16(1):480.
49. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care Lond Engl*. 2016;20(1):125.
50. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, *et al*. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):789-805.
51. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, *et al*. Clinical Practice Guideline for the Management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Infect Dis Soc Am*. 2016; 62(4):e1-50.
52. Pemán J, Aguilar G, Valía JC, Salavert M, Navarro D, Zaragoza R, *et al*. Jávea consensus guidelines for the treatment of *Candida* peritonitis and other intra-abdominal fungal infections in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol*. 2017; 34(3):130-42.
53. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med*. 2014; 40(10):1429-48.
54. Maseda E, Martín-Loeches I, Zaragoza R, Pemán J, Fortún J, Grau S, *et al*. Critical appraisal beyond clinical guidelines for intraabdominal candidiasis. *Crit Care Lond Engl*. 2023;27(1):382.
55. Zappella N, Desmard M, Chochillon C, Ribeiro-Parenti L, Houze S, Marmuse JP, *et al*. Positive peritoneal fluid fungal cultures in postoperative peritonitis after bariatric surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(9):853.e1-3.

56. Jindal N, Arora S, Pathania S. Fungal Culture Positivity in Patients with Perforation Peritonitis. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015; 9(6):DC01-03.
57. Dubler S, Laun M, Koch C, Hecker A, Weiterer S, Siegler BH, *et al*. The impact of real life treatment strategies for *Candida* peritonitis-A retrospective analysis. *Mycoses*. 2017;60(7):440-6.
58. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, *et al*. Intra-abdominal candidiasis: The importance of early source control and antifungal treatment. *PloS One*. 2016; 11(4):e0153247.
59. Esher SK, Fidel PL, Noverr MC. *Candida*/Staphylococcal polymicrobial intra-abdominal infection: Pathogenesis and perspectives for a novel form of trained innate immunity. *J Fungi Basel Switz*. 2019;5(2):37.
60. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*. 2012;4(165):165rv13.
61. Kim HY, Baldelli S, Märtson AG, Stocker S, Alffenaar JW, Cattaneo D, *et al*. Therapeutic Drug Monitoring of the Echinocandin Antifungal Agents: Is There a Role in Clinical Practice? A Position Statement of the Anti-Infective Drugs Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit*. 2022; 44(1):198-214.
62. Kohlenberg A, Monnet DL, Plachouras D, *Candida auris* survey collaborative group, *Candida auris* survey collaborative group includes the following national experts. Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021. *Euro Surveill Bull*. 2022; 27(46):2200846.
63. Fortún J, Buitrago MJ, Gioia F, Gómez-G^a de la Pedrosa E, Alvarez ME, Martín-Dávila P, *et al*. Roles of the multiplex real-time PCR assay and β -D-glucan in a high-risk population for intra-abdominal candidiasis (IAC). *Med Mycol*. 2020; 58(6):789-96.
64. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, *et al*. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg WJES*. 2016; 11:33.
65. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(5):e01909-17.
66. Elhoufi A, Ahmadi A, Asnaashari AMH, Davarpanah MA, Bidgoli BF, *et al*. Invasive candidiasis in critical care setting, updated recommendations from «Invasive Fungal Infections-Clinical Forum», *World J Crit Care Med*. 2014; 3(4):102-12.
67. Lazo V, Hernández G, Méndez R. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horiz Méd*. 2018; 18(1):75-85.
68. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol*. 2005; 43(3):235-43.
69. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, *et al*. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26(4):271-6.

70. Dupont H, Malaquin S, Villeret L, Macq PY, Ammenouche N, Tinturier F, *et al.* Is β -d-glucan relevant for the diagnosis and follow-Up of intensive care patients with yeast-complicated intra-abdominal Infection? *J Fungi*. 2022; 8(5):487.
71. Corrales I, Gimenez E, Aguilar G, Delgado C, Puig J, Izquierdo A, *et al.* Detection of fungal DNA in peritoneal fluids by a PCR DNA low-density microarray system and quantitation of serum (1-3) β -D-glucan in the diagnosis of peritoneal candidiasis. *Med Mycol*. 2015; 53(2):199-204.
72. Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, *et al.* Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):42.
73. Peçanha-Pietrobon PM, Colombo AL. Mind the gaps: challenges in the clinical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(6):441-8.
74. Novy E, Laithier FX, Machouart MC, Albuissou E, Guerci P, Losser MR. Determination of 1,3- β -D-glucan in the peritoneal fluid for the diagnosis of intra-abdominal candidiasis in critically ill patients: a pilot study. *Minerva Anesthesiol* 2018; 84(12):1369-1376
75. Nourry É, Wallet F, Darien M, Menotti J, Dupont D, Allaouchiche B, *et al.* Use of 1,3-Beta-D-Glucan concentration in peritoneal fluid for the diagnosis of intra-abdominal Candidiasis in critically-ill patients. *Med Mycol*. 2023; doi: 10.1093/mmy/myad029.
76. Mansilla EC, Moreno RC, Díaz JCR. 2017. Capítulo 62: Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares, en Cercenado E, Cantón R. *Procedimientos en microbiología Clínica hemocultivos y métodos moleculares. Recomendaciones de la SEIMC* (Ed).
77. García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Microbiological diagnosis of intra-abdominal infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):230-9.
78. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Ruiz-Pérez De Piappón M, García-Cabrera E. Invasive fungal infection in critically ill patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(6):338-43.
79. Boutin CA, Luong ML. Update on therapeutic approaches for invasive fungal infections in adults. *Ther Adv Infect Dis*. 2024;11:20499361231224980.
80. Pappas PG, Vazquez JA, Oren I, Rahav G, Aoun M, Bulpa P, *et al.* Clinical safety and efficacy of novel antifungal, fosmanogepix, for the treatment of candidaemia: results from a Phase 2 trial. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(10):2471-80.
81. J Aldea C, Gracia M, Guembe N *et al.* 2017. Capítulo 15a. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares, en Cercenado E, Cantón R. *Procedimientos en microbiología Clínica hemocultivos y métodos moleculares. Recomendaciones de la SEIMC* (Ed).
82. Garcia-Lechuz JM, González JJ *et al.* 2017. Capítulo 1b: Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología, en Cercenado E, Cantón R. *Procedimientos en microbiología Clínica hemocultivos y métodos moleculares. Recomendaciones de la SEIMC* (Ed).
83. Novy E, Rivière J, Nguyen M, Arfeuille G, Louis G, Bouhemad B, *et al.* Combination of serum and peritoneal 1.3-beta-d-glucan can rule out intra-abdominal candidiasis in surgical critically ill patients: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 3 2023;27:470.

84. Ahmed A, Baronia AK, Azim A, Marak RSK, Yadav R, *et al.* External validation of risk prediction scores for invasive candidiasis in a medical/surgical Intensive Care Unit: An observational study. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21(8):514-20.
85. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, *et al.* A bedside scoring system («Candida score») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006; 34(3):730-7.
86. Berg DM, Shish JC, Wright M, Gandhi AD, Gandhi MA. Current utilization of antifungal agents for intra-abdominal infections categorized by patient risk factors during surgical procedures: A literature review. *J Pharm Pract.* 2023; 36(5):1232-43.
87. Liu X, Liu D, Pan Y, Li Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamics variability of echinocandins in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(6):1207-17.
88. Adnan S, Paterson DL, Lipman J, Kumar S, Li J, Rudd M, *et al.* Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics in patients with intra-abdominal disease: a structured review. *Surg Infect.* 2012;13(1):9-17.
89. Leon L, Guerri P, Pape E, Thilly N, Luc A, *et al.* Serum and peritoneal exudate concentrations after high doses of β -lactams in critically ill patients with severe intra-abdominal infections: an observational prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(1):156-61.
90. Gioia F, Gomez-Lopez A, Alvarez ME, Gomez-García de la Pedrosa E, *et al.* Pharmacokinetics of echinocandins in suspected candida peritonitis: A potential risk for resistance. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020;101:24-8.
91. Garbez N, Mbatchi L, Wallis SC, Muller L, Lipman J, Roberts JA, *et al.* Prospective cohort study of micafungin population pharmacokinetic analysis in plasma and peritoneal fluid in septic patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65(7):e0230720.
92. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, *et al.* ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 Suppl 7:19-37.
93. Bader JC, Bhavnani SM, Andes DR, Ambrose PG. We can do better: a fresh look at echinocandin dosing. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):831.
94. Desnos-Ollivier M, Lanternier F. New antifungals development: rezafungin in candidiasis treatment. *Lancet Infect Dis.* 2023;S1473-3099(23)00627-8.
95. Hoenigl M, Salmanton-García J, Egger M, Gangneux JP, Bicanic T, *et al.* Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* junio de 2023; 23(6):751-61.
96. Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL. The role of Candida in intraperitoneal infections. *Surg* 1980; 88(4):524-30.
97. Brun-Buisson C, Doyon F *et al.* Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274(12):968-74.

98. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. JAMA. 2025; 333(1):71-74.
99. Keats AS. The ASA classification of physical status--a recapitulation. Anesthesiology. 1978; 49(4):233-6.
100. García JL, Gómez-Lus ML. 1993. Capítulo 1: Recogida, transporte y conservación de las muestras en Picazo JJ, en *Procedimientos en microbiología Clínica. Recomendaciones de la SEIMC* (Ed).
101. García I, García F, et al. 2011. Capítulo 41. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intrabdominales, en Cercenado E, Cantón R. *Procedimientos en microbiología Clínica hemocultivos y métodos moleculares. Recomendaciones de la SEIMC* (Ed).
102. Fernández-Altuna M de los Á, Martínez del Prado A, et al. Uso de los MeSH: una guía práctica. Investig En Educ Médica. 2016;5(20):220-9.
103. Ronco C, Levin A, Warnock DG, et al. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): Report on an initiative. Int J Artif Organs. 2007;30(5):373-6.
104. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. Crit Care Lond Engl. 2008;12(4):R110.
105. Fujigaki Y. Acute kidney injury: progress in diagnosis and treatments. Jpn Soc Intern Med. 2014; 103(5):1061-7.
106. Huber W, Schneider J, Lahmer T, Küchle C, Jungwirth B, Schmid RM, et al. Validation of RIFLE, AKIN, and a modified AKIN definition («backward classification») of acute kidney injury in a general ICU: Analysis of a 1-year period. Medicine (Baltimore). 2018;97(38):e12465.
107. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13(10):818-29.
108. Koperna T, Semmler D, Marian F. Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment? Arch Surg Chic Ill 1960. 2001;136(1):55-9.
109. Hansted AK, Møller MH, Møller AM, Vester-Andersen M. APACHE II score validation in emergency abdominal surgery. A post hoc analysis of the InCare trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2020; 64(2):180-7.
110. Instituto Nacional de Estadística (INE). *Padrón municipal* [Internet]. 2024 Disponible en: <https://www.ine.es>
111. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994; 220(6):751-8.
112. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. Intensive Care Med. 2014; 40(10):1429-48.
113. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with Candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. Arch Surg Chic. 2002;137(12):1341-6.

114. Khan AA, Parekh D, Cho Y, *et al.* Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Arch Surg Chic.* 2002;137(10):1136-40.
115. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, *et al.* Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med.* 2008; 36(7):2034-9.
116. Ubeda A, Vázquez AL, Gil CL. *Candida* peritonitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Suppl 2:42-8.
117. Hernández MJ, Balaguer J, Armero R, Baldó J, *et al.* *Candida* peritonitis: Prevalence and risk factors. *Rev Iberoam Micol.* 2013; 30(3):189-92.
118. Khan MN, Vidya R, Lee RE. Are routine peritoneal fluid cultures during appendicectomy justified? *Ir J Med Sci.* 2007;176(1):37-40.
119. Boueil A, Guégan H, Colot J, D'Ortenzio E, Guerrier G. Peritoneal fluid culture and antibiotic treatment in patients with perforated appendicitis in a Pacific Island. *Asian J Surg.* 2015; 38(4):242-6.
120. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M. Is the use of antifungal management advisable in critical patients with positive isolation of *Candida* spp. from intraabdominal clinical samples?. *Rev Iberoam Micol.* 2008; 25(4):203-7.

10. ANEXOS

10. ANEXOS

ANEXO 1 Aprobación CEIC



Dra. Estefanía Martínez.
Anestesia - Reanimación

Dña. Pilar Codoñer Franch, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 27 de junio de 2018 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: Relación entre aislamiento de gérmenes en líquido peritoneal y su cultivo en biopsia de peritoneo en pacientes intervenidos por patología abdominal de urgencia: Factor pronóstico de la infección abdominal complicada

Proyecto de investigación. Tesis doctoral
Código CEIm: 103/16

Valencia 10 de julio de 2018



Fdo.: Dra. Pilar Codoñer Franch

ANEXO 2 Cuaderno manual de recogida de datos

Relación entre aislamiento de gérmenes en líquido peritoneal y su cultivo en biopsia de peritoneo

ETIQUETA IDENTIFICATIVA DEL PACIENTE

Consentimiento informado
firmado: SI ☐ NO ☐

ASA :

Factores de riesgo para candidiasis:

- ☐ Edad >65 años
- ☐ Cirugía de tracto gastrointestinal 30 días previos
- ☐ Paciente transplantado / Inmunodeprimido / Neutropénico
- ☐ Tto previo con Azoles
- ☐ Cirugía de tracto gastrointestinal superior en el proceso actual
- ☐ Portador de Vía central (previa o canalizada en el acto quirúrgico)
 - ☐ Fracaso multiorgánico

INTRAOPERATORIO

Fecha de la intervención: __/__/__

Tipo de peritonitis: ☐ Comunitaria ☐ Nosocomial

Intervención realizada:

Hallazgos intraoperatorios:

Profilaxis ATB utilizada:

Se toma muestra de líquido peritoneal? SI ☐
NO ☐

Se toma muestra de peritoneo? SI ☐ N° y localización _____
NO ☐

POSTOPERATORIO

AL INGRESO EN UNIDAD DE CRÍTICOS DE REANIMACIÓN

Fecha de Ingreso: ___/___/___

Recogida de Hemocultivos: SI ☐ NO ☐

PUNTUACION SOFA:

PUNTUACIÓN APACHE 2:

DURANTE EL INGRESO EN UNIDAD DE CRÍTICOS:

PUNTUACION SOFA 48h:

Resultados Micro

-Peritoneo 1 (foco proximal):

-Peritoneo 2:

-Peritoneo 3:

-Líquido Peritoneal:

Fecha de alta de Reanimación: ___/___/___

TRAS EL ALTA DE LA UNIDAD DE CRÍTICOS:

Fecha de alta hospitalaria: ___/___/___

Supervivencia a una año: SI ☐ NO Fecha de contacto ___/___/___

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
TP rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		35,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 199	130-199	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si P ₅₀₂ ≤ 0,5 (PaO ₂)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na cloruro (mmol/l)	> 179	160-179	135-159	100-154	100-149		120-129	111-119	< 111
K cloruro (mmol/l)	> 5,9	5,0-5,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	3,5-3,9		< 3,3
Creatinina* (mg/dl)	> 3,4	2,3-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		< 2,5
Hematocrito (%)	> 59,9	50-59,9	45-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20	
Leucocitos (x 1000)	> 35,9	20-35,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1	
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD									
Puntuación									
≤ 44	0								
45 - 54	2								
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
ENFERMEDAD CRÓNICA									
Puntos APS (A)									
Puntos GCS (B)									
Puntos Edad (C)									
Puntos enfermedad previa (D)									
Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)									
Enfermedad crónica:									
Hipotensión: cese de (básica) o hipotensión postural o aguda previo de fallo hepático									
Cardiovascular: Dosis o agente de resaca (Clase IV de la NYHA)									
Respiratorio: EPOC grave, con hipercapnia, polipnea o hipotensión pulmonar									
Renal: diálisis crónica									
Insomnio: tratamiento insomniopresor insomniopresor crónico									

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiración ^a					
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 87-141	<100 ≤67
Coagulación					
Plaquetas 10 ⁹ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado					
Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Cardiovascular ^b					
Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina <5 o dobutamina (cualquiera)	Dopamina >5 o norepinefrina <0,1	Dopamina >15 o norepinefrina >0,1
SNC					
Score Glasgow o Coma	15	13-14	10-12	6-8	<6
Renal					
Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 or <500	>5,0 or <200

ANEXO 3 Documento de consentimiento informado al paciente

El presente documento de CONSENTIMIENTO INFORMADO, tiene tres partes:

- - Preámbulo
- - Exposición
- - Aceptación o Consentimiento

Por favor léalo atentamente

PREÁMBULO

Título: *Relación entre aislamiento de gérmenes en líquido peritoneal y su cultivo en biopsia de peritoneo en pacientes intervenidos por patología abdominal de urgencia: Factor pronóstico de la infección abdominal complicada*

Investigador Principal: Dña. Estefanía MARTÍNEZ GONZÁLEZ. Especialista en Anestesia y Reanimación. Colegiada nº: 46-4620112-7. Tfno: 635973249

EXPOSICIÓN

1. Marco teórico

La peritonitis es una inflamación del peritoneo, la membrana serosa que recubre parte de la cavidad abdominal y las vísceras. Un elevado número de pacientes con infección intraabdominal desarrollan estadios más avanzados de la enfermedad por el paso de microorganismos desde el foco infeccioso abdominal al torrente sanguíneo a través del peritoneo. En los casos más graves la infección abdominal evoluciona progresivamente a sepsis, shock séptico, fracaso multiorgánico (FMO) e incluso muerte. Por ello la peritonitis constituye una entidad nosológica de gran importancia por su elevada morbi-mortalidad, la gravedad de la misma y las repercusiones de índole individual, social e institucional que provoca.

Cuando se diagnostica una situación de abdomen agudo, el tratamiento suele consistir en la eliminación quirúrgica del foco infeccioso y el tratamiento antibiótico entre otros; sin embargo en ocasiones falla el tratamiento indicado, siendo las principales causas de éste fracaso en el tratamiento de la peritonitis, el mal control del foco infeccioso y el tratamiento antibiótico empírico inadecuado.

2. Justificación del estudio

Actualmente los procedimientos para el cultivo e identificación de los gérmenes responsables de la infección tienen un rendimiento escaso y tardío para su control (hemocultivos tomados al inicio del proceso positivos sólo en un 25% de los casos).

Los investigadores consideran que un cultivo que muestre con seguridad la invasión peritoneal, como probablemente será el cultivo de una muestra del peritoneo (que actualmente tras su extirpación se suele desechar), permitirá disponer de una nueva herramienta diagnóstica para establecer un mejor tratamiento y pronóstico de esta enfermedad; y que un tratamiento antibiótico precoz y ajustado al germen causante de la infección será capaz de, junto con la terapia de soporte y la acción de la cirugía, disminuir las complicaciones de la peritonitis.

Por todo ello le proponemos colaborar en el presente estudio, solicitándole permiso para que, sin alterar el procedimiento usual de diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, nos permita analizar las muestras de tejido peritoneal que de forma rutinaria se extraerán en el acto quirúrgico y compararlas con el resto de analíticas tomadas igualmente de forma acostumbrada, con tal de establecer un mejor seguimiento y pronóstico de la enfermedad.

3. Objetivos

Principal

-Determinar si existe relación entre el aislamiento de un germen en el exudado peritoneal, de un paciente intervenido de cirugía abdominal urgente, y su presencia en el cultivo de una muestra de peritoneo, correlacionándolo también con otras muestras biológicas.

Secundarios

-Conocer las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con infección fúngica abdominal grave en nuestro medio.

-Establecer una escala de indicación de tratamiento quimioterápico más completo, no sólo antibiótico, sino también antifúngico, basada en los factores pronósticos que demuestren ser significativos de una mala evolución clínica.

4. Duración prevista de su participación en el estudio

La participación en el estudio, que es totalmente voluntaria, tendrá una duración equivalente de un año, se recogerán datos clínico-analíticos a su ingreso en el hospital y durante su estancia en el mismo.

5. Procedimientos del estudio

Si acepta participar en este estudio, no se le extraerán más analíticas de las necesarias, ya que se utilizarán los datos de las analíticas que por rutina diaria se solicitan para valorar la evolución y control de su proceso nosológico. Durante el estudio, en el periodo de hospitalización, se recopilarán datos clínicos y analíticos

Su participación en el estudio no modificara el tratamiento médico habitual.

6. Beneficios previstos de la participación en el estudio

La información obtenida de este estudio, que es totalmente confidencial, podrá ayudar a otros pacientes en el futuro cuando el estudio haya finalizado y se obtengan las conclusiones del mismo; sin embargo no se descarta que también Usted pueda beneficiarse al disponer de un seguimiento más estrecho de su enfermedad.

Como se ha comentado la detección precoz de la sepsis, disminuye la evolución a sepsis grave, shock séptico y progresión a fallo multiorgánico, y por lo tanto la mortalidad.

7. Riesgos conocidos y molestias previsibles

No se prevén complicaciones, riesgos ni molestias añadidas a la evolución de su propia enfermedad, por participar en este estudio.

8. Confidencialidad de los datos

Sus datos personales y clínicos se tratarán con arreglo a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales , y a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y el Real Decreto 1729/2007, de 21 de Diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. La confidencialidad de los datos de cada paciente será respetada en todo momento.

La información médica recopilada durante el estudio permitirá el análisis de los datos o la publicación de los resultados con fines exclusivamente científicos. La estricta confidencialidad está garantizada en todo momento, incluso en caso de que se publiquen los resultados del estudio.

La custodia de los datos originales, que en ningún caso permitirá la identificación de ningún paciente, será inicialmente en el servicio de origen, y finalmente en la Universidad Católica de Valencia, y solamente tendrán acceso a los mismos los investigadores del estudio, las autoridades sanitarias competentes o el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital. Cada paciente será identificado mediante un código.

9. Consentimiento informado y contacto

Antes de iniciar el estudio, usted deberá firmar un consentimiento informado después de haberle explicado con detalle el objetivo del estudio y una vez se hayan resuelto todas sus dudas en relación a éste. Además este estudio se ajusta a las normas deontológicas establecidas sobre experimentación humana de Helsinki y sus actualizaciones posteriores.

En todo momento podrá ponerse en contacto con la investigadora principal, Dña. Estefanía MARTÍNEZ GONZÁLEZ, con teléfono número, que le informará de todo lo que necesite saber.

10. Otra información de interés

La participación en el estudio no le supondrá ningún coste, pero tampoco recibirá ninguna compensación económica. La participación en este estudio es voluntaria. Puede decidir no participar o abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de indicar el motivo. Si decide retirarse del estudio, deberá informar al médico del estudio inmediatamente. Su decisión no comportará ningún tipo de penalización o de pérdida de prestaciones a las que usted tenga derecho. Si retira el consentimiento durante el estudio, sólo utilizaremos los datos recogidos de su historial médico hasta el momento de su retirada.

ACEPTACIÓN O CONSENTIMIENTO

11. Firmas.

Yo,.....(Nombre y Apellidos) DNI.....

Paciente ingresado en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

Yo,.....como representante legal del paciente (Nombre del paciente)

En calidad de.....(Relación con el paciente) DNI.....

He leído y comprendido la información de este formulario de consentimiento informado. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas se han contestado a mi entera satisfacción.

Acepto voluntariamente participar, o que el paciente participe en este estudio, pudiendo revocar este consentimiento cuando yo o el paciente lo consideremos, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en los cuidados médicos posteriores.

He hablado con.....(Nombre del investigador).

Por tanto doy mi conformidad para que

(Nombre del paciente) participe en el estudio.

Lugar y Fecha: Firma del paciente. Firma del representante.

Revocación del consentimiento:

Nombre del paciente o representante legal:.....DNI.....

Firma: Lugar y Fecha:

ANEXO 4 Escala SOFA

Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)					
Criterio	0	+1	+2	+3	+4
Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1–15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200
PaO ₂ : presión arterial de oxígeno; FIO ₂ : fracción de oxígeno inspirado; SaO ₂ , Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; a). PaO ₂ /FIO ₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO ₂ /FIO ₂ ; b). Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.					

ANEXO 5 Escala APACHE II.

APACHE II = A ____ + B ____ + C ____ + D ____

A

A	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura	>41°	39-40°		38°5-38°9	36-38°4	34-35°9	32-33°9	30-31°9	<29°9
PA media	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
FC	>180	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<39
FR	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		
FiO2 > 0'5 A-a (pO2)	>500	350-499	200-349		<200				
FiO2 < 0'5 PaO2					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	>7'7	7'6-7'69		7'5-7'59	7'33-7'49		7'25-7'32	7'15-7'24	<7'15
Na+	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
K+	>7	6-6'9		5'5-5'9	3'5-5'4	3-3'4	2'5-2'9		<2'5
Creatinina	>3'5	2-3'4	1'5-1'9		0'6-1'4		<0'6		
Hematocrito	>60		50-59'9	46-49'9	30-45'9		20-29'9		<20
Leucocitos	>40		20-39'9	15-19'9	3-14'9		1-2'9		<1

B

Edad <44 años: 0 puntos.
 Edad 43-54 años: 2 puntos.
 Edad 55-64 años: 3 puntos.
 Edad 65-74 años: 5 puntos.
 Edad >75 años: 6 puntos.

C

Paciente no quirúrgico o en el postoperatorio de cirugía urgente: 5 puntos
 Paciente en postoperatorio de cirugía electiva: 2 puntos.

D

Escala de Glasgow (Ver anexo 6)

Trasladar la suma de los puntos obtenidos en los apartados A + B + C + D a la siguiente tabla para obtener un porcentaje de mortalidad predicha.

Puntaje APACHE II	Mortalidad Sin Operación	Mortalidad Postoperatoria
0-4	4%	1%
5-9	8%	3%
10-14	15%	7%
15-19	24%	12%
20-24	40%	30%
25-29	55%	35%
30-34	~73%	~73%
>34	85%	88%

ANEXO 6 Escala de Glasgow

Categoría	Puntaje
APERTURA OCULAR	
Espontánea	4
Al habla	3
Al dolor	2
Nunca	1
RESPUESTA VERBAL	
Orientado	5
Confuso	4
Inadecuado	3
Incomprensible	2
Ninguna	1
RESPUESTA MOTORA	
Obedece órdenes	6
Localiza el dolor	5
Retira al dolor	4
Flexión hipertónica	3
Extensión hipertónica	2
Ninguna	1

ANEXO 7 Escala APS

	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura	>41°	39 -40'9°		38'5 -38-9°	36 -38'4°	34 -35'9°	32 -33'9°	30 -31'9°	<29'9°
PA media	>160	130-159	110 -129		70-109		50-69		<49
FC	>180	140 -179	110 -129		70 -109		55-69	40 - 54	<39
FR	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		
FiO2>0'5 A-a (pO2)	>500	350 - 499	200 - 349		<200				
FiO2 <0'5 PaO2					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	>7'7	7'6 -7'69		7'5 -7'59	7'33 -7'49		7'25 -7'32	7'15-7'24	<7'15
Na+	>180	160 -179	155 -159	150 -154	130 -149		120-129	111-119	<110
K+	>7	6-6'9		5'5-5'9	3'5-5'4	3-3'4	2'5 -2'9		<2'5
Creatinina	>3'5	2-3'4	1'5-1'9		0'6 -1'4		<0'6		
Hematocrito	>60		50 -59'9	46 -49'9	30 -45'9		20 -29'9		<20
Leucocitos	>40		20 -39'9	15 -19'9	3 -14'9		1-2'9		<1

ANEXO 8 Variables recogidas del cuaderno manual para codificar en Excel

1 - Características demográficas (A), (B), (C):

- A-Identificación: Número de historia clínica
- B-Sexo: (0) Hombre, (1) Mujer
- C-edad: Número en años

2 - Antecedentes patológicos (D): ASA I , II, III o IV.

3 - Factores de riesgo para candidiasis invasora (E):

- Edad >65 años
- Cirugía del tracto gastrointestinal en los 30 días previos a la cirugía
- Paciente transplantado, inmunodeprimido o neutropénico.
- Haber estado en tratamiento previo con azoles
- Cirugía del tracto gastrointestinal superior en el proceso actual.
- Portador de vía central (previa o canalizada en el acto quirúrgico)
- Fracaso multiorgánico.
 - (E) se recoge como variable dicotómica, considerando:
 - (1) si cumple 3 o más de estos criterios
 - (0) si cumple 2, 1 o ninguno.

4 - Tipo de peritonitis (F) :

- 0 comunitaria, 1 nosocomial.

5 - Diagnóstico de origen (G):

- 1-Apendicitis.
- 2-Colecistitis.
- 3-Colangitis.
- 4-Diverticulitis.
- 5-Enfermedad inflamatoria intestinal.
- 6-Colitis isquémica.
- 7-Pancreatitis.
- 8-Perforación víscera hueca abdominal.
- 9-Absceso intravisceral.
- 10-Absceso intraabdominal.
- 11-Dehiscencia de sutura abdominal
- 12-Oclusión intestinal por brida.
- 13-Foco abdominal desconocido.

6 - Escalas de gravedad:

- (H) - Puntuación de SOFA al ingreso
- (I) - SOFA a las 48 horas
- (J) - APACHE II al ingreso

7 - Total de días de estancia en la UCCPQ. (L)**8 - Total de días de estancia en el Hospital (M)****9 - Necesidad de Vasoactivos (N): SI = 1/NO =0 y número de días de Noradrenalina (O)****10 - Necesidad de ventilación mecánica más allá del intraoperatorio**

- (P): SI = 1/NO =0
- (Q): número de días de Ventilación mecánica.

Se incluyó como ventilación mecánica cualquier soporte respiratorio que suministrara al paciente un fracción inspirada de oxígeno por encima del 50%, es decir que los días que el paciente estuvo en tratamiento con modalidades de ventilación mecánica no invasiva como la BiPAP, CPAP o gafas nasales de alto flujo fueron consideradas como días de ventilación mecánica a efectos del presente estudio.

11 - Insuficiencia renal durante el ingreso en la UCCPQ.

- (R): SI = 1/NO =0
- (S): número de días en insuficiencia renal

12 - Resultados microbiológicos:

- **(T) Hemocultivos:** Bacterias, hongos y especie. 0=Negativos, 1- grampositivo, 2 - gramnegativo, 3 - *C. albicans*, 4-*C. glabrata*, 5- *C. parapsilosis*. 6- Otros.
- **(U) Cultivo de líquido peritoneal:** Bacterias, hongos y especie. 0=Negativos, 1- grampositivo, 2 - gramnegativo, 3 - *C. albicans*, 4-*C. glabrata*, 5- *C. parapsilosis*. 6- Otros.
- **(V) Biopsia de peritoneo proximal:** Bacterias, hongos y especie. 0=Negativos, 1- grampositivo, 2 - gramnegativo, 3 - *C. albicans*, 4-*C. glabrata*, 5- *C. parapsilosis*. 6- Otros.
- **(W) Biopsia de peritoneo distal:** Bacterias, hongos y especie. 0=Negativos, 1- grampositivo, 2 - gramnegativo, 3 - *C. albicans*, 4-*C. glabrata*, 5- *C. parapsilosis*. 6- Otros.

13 - Supervivencia al alta del hospital (X) SI = 1/NO =0**14 - Supervivencia al año (Y) SI = 1/NO =0**

ANEXO 9 Clasificación ASA

ASA I	Paciente sano, sin enfermedades sistémicas.
ASA II	Paciente con enfermedad sistémica leve, bien controlada, sin limitaciones funcionales significativas.
ASA III	Enfermedad sistémica grave, con limitaciones funcionales, pero que no lo incapacita completamente.
ASA IV	Enfermedad sistémica grave que representa una amenaza constante para la vida.
ASA V	Paciente moribundo que no se espera que sobreviva.
ASA VI	Paciente con muerte cerebral, mantenido con soporte vital para donación de órganos

* Se agrega una "e" / "u" si la cirugía es **de urgencia**.

