

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

UTILIDAD CLÍNICA DE LA PRUEBA β -1,3-D-GLUCANO PARA EL DIAGNÓSTICO
DE PERITONITIS POR *CANDIDA SPP.* EN PACIENTES POSTQUIRÚRGICOS
ADMITIDOS EN LA UCI DEL HOSPITAL MÉXICO, EN EL PERIODO DE
ENERO 2022 A DICIEMBRE 2024

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la
Especialidad en Infectología para optar por el grado y título de
Especialista en Infectología

FABIO ERNESTO MONTERO GONZÁLEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

DEDICATORIA

A mi familia, por ser un pilar constante, por creer en mí y brindarme apoyo incondicional en los momentos que lo necesitaba.

A mi novia, por su acompañamiento y comprensión, aun desde la distancia.

A mis compañeros de residencia de generación y grupo de guardia, quienes hicieron del proceso de formación una experiencia emocionante y llevadera.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente al Servicio de Bacteriología del Hospital México por su colaboración y por facilitar los cultivos de líquido peritoneal que constituyeron la base de esta cohorte.

A la Dirección del servicio de cuidados intensivos del Hospital México por brindarme la autorización y apoyo para trabajar con datos de pacientes de su unidad.

Al Dr. Pablo Álvarez, por su guía como tutor, su apoyo y valiosa colaboración en la obtención de los datos estadísticos de la UCI, así como en el análisis de los resultados de este estudio.

HOJA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ASESOR

Este Trabajo Final de Graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Infectología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Infectología




Dr. Sergio Calderón Bejarano

Coordinador del Posgrado



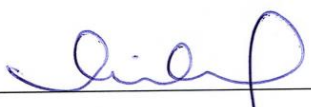
Dr. Pablo Álvarez Aguilar

Tutor



Dr. Saúl Quirós Cárdenas

Lector



Dr. Milena Quesada Loría

Lectora



Fabio Ernesto Montero González

Sustentante

CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 12 de diciembre de 2025

Señores(as)
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimados señores(as):

Yo, María Fernanda Sanabria Coto, cédula de identidad 114290780, filóloga española graduada en la Universidad de Costa Rica, perteneciente a la Asociación Costarricense de Filólogos (ACFIL), carné 225 y al Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes de Costa Rica (COLYPRO), código 75402, hago constar que he revisado el documento titulado:

**UTILIDAD CLÍNICA DE LA PRUEBA β -1,3-D-GLUCANO PARA EL
DIAGNÓSTICO DE PERITONITIS POR *CANDIDA SPP.* EN PACIENTES
POSTQUIRÚRGICOS ADMITIDOS EN LA UCI DEL HOSPITAL MÉXICO, EN EL
PERIODO DE ENERO 2022 A DICIEMBRE 2024**

Dicho documento fue elaborado por Fabio Ernesto Montero González, cédula de identidad 115550776, con el fin de optar al grado de Especialista en Infectología. He revisado y corregido aspectos tales como construcción de párrafos, vicios del lenguaje trasladados a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico.

Atentamente,

Fernanda S. Coto



MARIA
FERNANDA
SANABRIA
COTO (FIRMA)

Firmado digitalmente por MARIA
FERNANDA SANABRIA COTO (FIRMA)
Nombre de reconocimiento (DN):
serialNumber=c#011429-0780,
sn=SANABRIA COTO,
givenName=MARIA FERNANDA,
cn=CIUDADANO, cn=MARIA
FERNANDA SANABRIA COTO (FIRMA)
Motivo: Revisión Filológica
Ubicación: Costa Rica
Fecha: 2025.12.12 14:27:27 -0600'

María Fernanda Sanabria Coto
Filóloga
Cédula de identidad 1-1429-0780
Colypro. Código 75402
Asociación Costarricense de Filólogos. Carné nro. 225
fernanda.sanabria@filologos.cr
Teléfono: +506 6022 9569

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|------|
| DEDICATORIA..... | ii |
| AGRADECIMIENTOS | iii |
| HOJA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ASESOR..... | iv |
| CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA..... | v |
| TABLA DE CONTENIDO | vi |
| RESUMEN | xi |
| ABSTRACT | xii |
| LISTA DE FIGURAS..... | xiii |
| LISTA DE TABLAS | xiv |
| LISTA DE ABREVIATURAS | xv |
| CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. Pregunta de Investigación | 1 |
| 1.2. Objetivos..... | 1 |
| 1.2.1. Objetivo general..... | 1 |
| 1.2.2. Objetivos específicos | 1 |
| 1.3. Justificación | 2 |
| CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO..... | 4 |
| 2.1. Epidemiología..... | 7 |
| 2.2. Factores de riesgo..... | 9 |
| 2.3. Escalas de riesgo | 10 |
| 2.3.1. Puntuación de <i>Candida</i> | 10 |
| 2.3.2. Índice de colonización de <i>Candida</i> | 11 |
| 2.3.3. Puntuación de peritonitis de Dupont | 11 |
| 2.4. Patogenia | 12 |

| | |
|---|----|
| 2.5. La colonización en el paciente quirúrgico | 14 |
| 2.6. Métodos diagnósticos | 15 |
| 2.6.1. Cultivos microbiológicos..... | 16 |
| 2.6.2. Estudios moleculares | 16 |
| 2.6.3. Espectroscopía vibracional | 18 |
| 2.6.4. Antígeno de manano y anticuerpos antimanano | 18 |
| 2.6.5. Ensayo de tubo germinativo de <i>Candida albicans</i> (CAGTA por sus siglas en inglés) | 19 |
| 2.6.6. β -1,3-D-glucano | 19 |
| 2.6.6.1. Uso clínico del BDG | 21 |
| 2.6.6.2. Uso de BDG en otras muestras biológicas distintas del suero | 23 |
| 2.6.6.3. Falsos positivos de la prueba | 24 |
| 2.6.6.4. Posible impacto en el manejo de los pacientes críticos..... | 26 |
| 2.6.7. Pruebas no basadas en cultivo como marcadores Bayesianos | 27 |
| CAPÍTULO III. METODOLOGÍA..... | 28 |
| 3.1. Diseño del estudio | 28 |
| 3.2. Ámbito del estudio | 28 |
| 3.3. Población y selección de participantes | 29 |
| 3.3.1. Cohorte base | 29 |
| 3.4. Definición de casos y controles | 30 |
| 3.4.1. Criterios de inclusión..... | 30 |
| 3.4.1.1. Casos | 30 |
| 3.4.4.2. Controles | 31 |
| 3.4.2. Emparejamiento | 31 |
| 3.4.3. Criterios de exclusión..... | 31 |

| | |
|--|----|
| 3.5. Variables del estudio..... | 32 |
| 3.5.1. Variable de desenlace principal: candidiasis intraabdominal (CIA) | 32 |
| 3.5.2. Variable de exposición principal: β -1,3-D-glucano sérico..... | 33 |
| 3.5.3. Datos demográficos | 33 |
| 3.5.4. Características de los desenlaces de peritonitis | 34 |
| 3.5.5. Escalas clínicas de riesgo de candidiasis invasiva | 34 |
| 3.5.6. Escalas de predictoras de mortalidad | 35 |
| 3.5.7. Variables microbiológicas..... | 35 |
| 3.5.8. Variable de oportunidad de tratamiento antifúngico | 35 |
| 3.5.9. Variable de desenlace: mortalidad | 36 |
| 3.5.10. Manejo de variables cuantitativas | 36 |
| 3.6. Fuentes de datos y métodos de medición | 36 |
| 3.7. Manejo de sesgos | 37 |
| 3.7.1. Sesgo de selección | 37 |
| 3.7.2. Sesgo de clasificación del desenlace principal | 37 |
| 3.7.3. Sesgo de medición de la prueba índice (BDG) | 38 |
| 3.7.4. Sesgo de espectro | 38 |
| 3.7.5. Sesgo de confusión..... | 39 |
| 3.8. Tamaño de muestra | 39 |
| 3.9. Análisis estadístico | 39 |
| 3.9.1. Preparación y reconstrucción de variables | 40 |
| 3.9.2. Descripción de las cohortes de casos y controles | 42 |
| 3.9.3. Exactitud diagnóstica del BDG..... | 43 |
| 3.9.4. Valores predictivos y ajuste por prevalencia | 43 |
| 3.9.5. Descripción de los aislamientos microbiológicos | 44 |

| | |
|---|----|
| 3.9.6. Asociaciones por modelos de regresión logística | 44 |
| 3.9.7. Asociación del inicio de antifúngico y la mortalidad | 44 |
| 3.9.8. Análisis de supervivencia | 45 |
| 3.9.9. Documentación y reproducibilidad | 46 |
| 3.9.10. Manejo de variables faltantes | 46 |
| 3.10. Consideraciones éticas..... | 46 |
| CAPÍTULO IV. RESULTADOS | 48 |
| 4.1. Características generales de la población | 48 |
| 4.2. Evaluación del rendimiento diagnóstico de la prueba de BDG | 51 |
| 4.3. Descripción de la microbiología..... | 54 |
| 4.4. Asociaciones por modelos de regresión logística | 55 |
| 4.4.1. Asociación con el diagnóstico de CIA | 55 |
| 4.4.2. Asociación con $BDG \geq 80$ pg/mL..... | 56 |
| 4.4.3. Asociación con mortalidad | 57 |
| 4.5. Asociación de antifúngicos y mortalidad: cohorte de controles..... | 58 |
| 4.6. Análisis de supervivencia: Curvas de Kaplan-Meier | 58 |
| CAPÍTULO V. DISCUSIÓN | 62 |
| 5.1. Resultados clave | 62 |
| 5.2. Comparación con la literatura e implicaciones clínicas..... | 63 |
| 5.2.1. Utilidad diagnóstica de BDG | 63 |
| 5.2.2. Microbiología..... | 65 |
| 5.2.3. Asociaciones con mortalidad..... | 65 |
| 5.3. Fortalezas y limitaciones | 66 |
| CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES | 68 |
| CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES | 69 |

| | |
|---|----|
| 7.1. Recomendaciones para la práctica clínica | 69 |
| 7.2. Recomendaciones para futuras investigaciones | 69 |
| BIBLIOGRAFÍA | 71 |
| ANEXOS | 76 |
| Anexo 1. Licencia de publicación | 76 |

RESUMEN

Introducción. La candidiasis intraabdominal (CIA) es una de las manifestaciones más frecuentes de candidiasis invasiva en pacientes críticos y su diagnóstico es complejo. Por lo que el β -1,3-D-glucano (BDG) sérico se ha propuesto como biomarcador complementario, pero la evidencia en CIA es limitada y muestra gran heterogeneidad. Además, la ausencia de datos locales dificulta la toma de decisiones en escenarios de alto riesgo como las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital México.

Objetivo. Determinar la utilidad diagnóstica del BDG sérico para el diagnóstico de CIA en pacientes postquirúrgicos con peritonitis secundaria o terciaria atendidos en la UCI del Hospital México.

Métodos. Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de pacientes postquirúrgicos con peritonitis secundaria y terciaria. Se incluyeron casos con confirmación microbiológica de *Candida spp.* en líquido peritoneal (LP) obtenido por punción, muestra intraoperatoria o drenos de <24 horas, junto con BDG medido en una ventana de ± 72 horas. Los controles fueron pacientes con peritonitis y cultivos negativos para hongos, apareados 1:1. Además, se analizó sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud, puntos de corte óptimos mediante índice de Youden, curvas ROC y valores predictivos ajustados a prevalencia CIA en la UCI local. Así mismo, se evaluaron asociaciones entre BDG ≥ 80 pg/mL, puntuaciones clínicas (*Candida Score*, puntaje de peritonitis de Dupont, *Sequential Organ Failure Assessment*, *Mannheim Peritonitis Index*), microbiología intraperitoneal, tratamiento antifúngico y mortalidad hospitalaria mediante regresión logística y análisis de supervivencia.

Resultados. De 2022 cultivos peritoneales, se identificaron 98 pacientes con aislamiento de *Candida*, de los cuales, 25 cumplieron los criterios de inclusión como casos; estos se compararon con 25 controles extraídos de la misma cohorte base. El BDG mostró un comportamiento diagnóstico dependiente del punto de corte: valores bajos ofrecieron alto VPN, mientras que valores ≥ 165 pg/mL maximizaron la especificidad y VPP. Mientras el rendimiento de la prueba estuvo influido por las especies aisladas, la gravedad del paciente medida mediante SOFA. Por su parte, el desenlace de CIA y BDG no fueron marcadores pronósticos de mortalidad. El inicio empírico de antifúngicos no mostró un beneficio de sobrevida luego del ajuste por confusores.

Conclusiones. En pacientes postquirúrgicos con peritonitis admitidos en UCI, el BDG sérico constituye un biomarcador útil como herramienta bayesiana, especialmente para descartar CIA con puntos de corte bajos y como soporte diagnóstico adicional con umbrales más específicos. No debe emplearse como prueba aislada, pero sí integra y fortalece los algoritmos diagnósticos cuando se combina con factores clínicos, microbiológicos y radiológicos. Finalmente, los hallazgos permiten adaptar umbrales diagnósticos y optimizar el uso racional de antifúngicos en la UCI, generando evidencia local aplicable al contexto hospitalario nacional.

ABSTRACT

Introduction: Intra-abdominal candidiasis (IAC) is one of the most frequent manifestations of invasive candidiasis in critically ill patients, and its diagnosis remains challenging. Serum β -1,3-D-glucan (BDG) has been proposed as a complementary biomarker, but the evidence in IAC is limited and highly heterogeneous. The absence of local data complicates decision-making in high-risk settings such as the Hospital México ICUs.

Objective: To determine the diagnostic utility of serum BDG for the diagnosis of IAC in postoperative patients with secondary or tertiary peritonitis admitted to the ICU of México Hospital.

Methods: A nested case–control study was conducted within a retrospective cohort of postoperative patients with secondary and tertiary peritonitis. Cases included patients with microbiological confirmation of *Candida* spp. in peritoneal fluid obtained by direct puncture, intraoperative sampling, or drains placed for <24 hours, along with BDG measured within a \pm 72-hour window. Controls were patients with peritonitis and negative fungal cultures, matched 1:1. Sensitivity, specificity, likelihood ratios, optimal cutoffs using the Youden index, ROC curves, and predictive values adjusted to the local ICU prevalence of IAC were analyzed. Associations between BDG \geq 80 pg/mL, clinical scores (*Candida* score, Dupont peritonitis score, *Sequential Organ Failure Assessment*, *Mannheim Peritonitis Index*), intraperitoneal microbiology, antifungal treatment, and hospital mortality were assessed via logistic regression and survival analysis.

Results: Among 2022 peritoneal cultures, 98 patients with *Candida* isolation were identified, of whom 25 met inclusion criteria as cases; these were compared with 25 controls drawn from the same base cohort. BDG exhibited a diagnostic performance dependent on the cutoff: lower thresholds offered high NPV, while values \geq 165 pg/mL maximized specificity and PPV. Test performance was influenced by species distribution and illness severity as measured by SOFA. Neither IAC nor BDG values were prognostic markers of mortality. Empirical antifungal therapy showed no survival benefit after adjustment for confounders.

Conclusions: In postoperative patients with peritonitis admitted to the ICU, serum BDG is a useful biomarker when interpreted as a Bayesian tool—particularly for ruling out IAC at low cutoffs and as additional diagnostic support at more specific thresholds. It should not be used as a standalone test, but rather integrated into diagnostic algorithms alongside clinical, microbiological, and radiological factors. The findings support adapting diagnostic thresholds and optimizing antifungal stewardship in the ICU, generating local evidence applicable to the national hospital context.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Vía del lisado de amebocito de <i>Limulus</i> utilizada en el ensayo Fungitell®. | 20 |
| Figura 2. Flujograma de estudio..... | 30 |
| Figura 3. Desempeño diagnóstico del BDG a lo largo de diferentes puntos de corte. | 52 |
| Figura 4. Curva de ROC no paramétrica estimada mediante método DeLong para el BDG sérico como prueba diagnóstica para CIA. | 53 |
| Figura 5. Forest plot de variables independientes asociadas a $\text{BDG} \geq 80$ pg/MI .. | 57 |
| Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de acuerdo con $\text{BDG} \geq 80$ pg/mL (positivo) versus negativo | 59 |
| Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de acuerdo con diagnóstico de candidiasis intraabdominal (CIA) vs peritonitis no fúngica (no CIA)..... | 60 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Definición actual de la candidiasis intraabdominal (CIA) según el consenso FUNDICU 2024 | 6 |
| Tabla 2. Características de la cohorte - variables continuas de distribución no normal | 49 |
| Tabla 3. Características de la cohorte - variables continuas de distribución normal | 49 |
| Tabla 4. Características de la cohorte – variables categóricas. Frecuencia absoluta y relativa, p medido mediante prueba de χ^2 | 50 |
| Tabla 5. Sensibilidad, especificidad y valores de verosimilitud para distintos cortes de BDG | 51 |
| Tabla 6. Valor predictivo negativo y positivo para distintos cortes de BDG con distintas prevalencias de la enfermedad | 54 |
| Tabla 7. Especies de Candida identificadas en las muestras de LP en frecuencia absoluta y relativa; y sensibilidad observada con el corte de BDG positivo tradicional | 55 |
| Tabla 8. Variables independientes asociadas con CIA según regresión logística ajustada | 55 |
| Tabla 9. Variables independientes asociadas a BDG ≥ 80 pg/mL según regresión logística ajustada | 56 |
| Tabla 10. Variables como predictores de mortalidad hospitalaria en la cohorte por regresión logística | 58 |
| Tabla 11. Variables independientes asociadas con mortalidad determinado por modelo Cox ampliado | 61 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC: área bajo la curva (*area under the curve*)

BDG: β -1,3-D-glucano

CAGTA: ensayo en tubo de antígeno de *Candida*

CEC: Comité Ético Científico

CENDEISS: Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social

CIA: candidiasis intraabdominal

CS: Puntuación de *Candida* (*Candida Score*)

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

FUNDICU: *Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in ICU*

FR: factor de riesgo

HM: Hospital México

HR: razón de riesgos (*hazard ratio*)

IAAS: Infección asociada a la atención en salud

IC95%: intervalo de confianza de 95%

ICC: índice de colonización por *Candida*

IFI: infección fúngica invasiva

IQR: intervalo intercuartílico

IIA: infección intraabdominal

LP: líquido peritoneal

LR+: razón de verosimilitud positiva (*positive likelihood ratio*)

LR-: razón de verosimilitud negativa (*negative likelihood ratio*)

LR χ^2 : chi cuadrado de la razón de verosimilitud

NP: nutrición parenteral

MPI: *Mannheim Peritonitis Index*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: *Odds ratio*

p: valor de significancia estadística

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PROA: Programa de Optimización de Antimicrobianos

ROC: curva característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*)

Se: sensibilidad

Sp: especificidad

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

SOP: sala de operaciones

TAC: tomografía axial computarizada

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

χ^2 : prueba de chi cuadrado

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la prueba β -1,3-D-glucano para identificar candidiasis intraabdominal comparada con el estándar de referencia microbiológico, en pacientes con peritonitis secundaria/terciaria atendidos en la UCI del Hospital México de enero de 2022 a diciembre de 2024?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Determinar la utilidad clínica de la prueba β -1,3-D-glucano en pacientes postquirúrgicos admitidos en la UCI en quienes se plantea el diagnóstico de peritonitis por *Candida* spp. en el Hospital México.

1.2.2. Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y demográficas de la cohorte.
2. Evaluar la exactitud diagnóstica del BDG sérico para la identificación de CIA, mediante la estimación de sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud y el área bajo la curva ROC, considerando el BDG como variable continua y categórica (≥ 80 y ≥ 200 pg/mL).
3. Determinar el punto de corte óptimo del BDG por índice de Youden, establecer un umbral operativo para descarte y diagnóstico, así como calcular valores predictivos ajustados a las prevalencias hipotéticas plausibles y a la prevalencia documentada de la UCI del Hospital México (2023-2025).
4. Describir la microbiología de las infecciones intraperitoneales, la frecuencia de candidemia y la relación de las distintas especies de *Candida* con el rendimiento diagnóstico del BDG.
5. Evaluar si los resultados obtenidos en puntuaciones de riesgo (puntuación de peritonitis de Dupont, *Candida Score*) y de severidad (SOFA, MPI) se asocian con la positividad del BDG (≥ 80 pg/mL), utilizando modelos de regresión logística multivariados.

6. Explorar la asociación entre un BDG ≥ 80 pg/mL, el diagnóstico de CIA y la mortalidad hospitalaria mediante modelos de regresión logística ajustados por variables clínicas relevantes.
7. Determinar la asociación entre el inicio empírico del tratamiento antifúngico y la mortalidad hospitalaria, mediante pruebas de asociación y modelos de regresión logística.
8. Evaluar la asociación entre los niveles de BDG y el diagnóstico de CIA con la mortalidad hospitalaria, análisis de supervivencia con curvas de Kaplan–Meier y modelos de riesgos proporcionales de Cox.

1.3. Justificación

La candidiasis intraabdominal (CIA) es una de las formas más frecuentes de candidiasis invasiva en pacientes críticos (1). Notablemente, la peritonitis secundaria o terciaria representa un desafío clínico mayor para los servicios quirúrgicos y de cuidados críticos (2). En la práctica, el aislamiento de *Candida spp.* en líquido peritoneal no siempre representa infección invasiva, pudiendo corresponder a colonización o contaminación (3). Por lo tanto, esta ambigüedad diagnóstica expone al clínico a dos riesgos opuestos: retrasar el tratamiento antifúngico o, por el contrario, iniciarlo de forma innecesaria y prolongada, con implicaciones en toxicidad, interacciones, resistencia, costos y carga para los programas PROA (4).

Los métodos diagnósticos tradicionales presentan limitaciones sustanciales: la microscopía tiene sensibilidad variable, los cultivos son tardíos y de rendimiento irregular, y la candidemia es infrecuente en CIA, por lo que su ausencia no descarta la infección (4). Ante estos desafíos, se han propuesto biomarcadores como el β -1,3-D-glucano (BDG), CAGTA y diversas técnicas moleculares (PCR, T2*Candida*) (4). No obstante, su utilidad depende estrechamente de la integración entre sensibilidad/especificidad y la probabilidad preprueba, con desempeños que varían de forma considerable según la población estudiada(5).

En Costa Rica, se carece de evidencia local que permita estimar el valor clínico del BDG en pacientes postquirúrgicos con peritonitis atendidos en UCI. Por lo que persisten interrogantes claves para la práctica clínica: ¿cuál es el rendimiento del BDG en este contexto? y ¿qué punto de corte es el más adecuado?

A partir de lo anterior, este estudio busca abordar estas brechas mediante la evaluación de la sensibilidad, especificidad y aplicabilidad del BDG para el diagnóstico de peritonitis por *Candida*, así como de su utilidad en el seguimiento clínico y potencial valor pronóstico. Generar evidencia local es fundamental para optimizar decisiones terapéuticas en pacientes de alto riesgo y fortalecer la práctica basada en evidencia en hospitales de referencia del país.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa reconocida de morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos; no obstante, también afectan a adultos no neutropénicos, particularmente en unidades de cuidados intensivos. Dentro de este grupo, la candidiasis invasiva (CI) representa una proporción significativa de casos (6). En las unidades de cuidado crítico quirúrgicas, las candidiasis invasivas pueden alcanzar una incidencia singularmente alta (59.1% de todas las CI) y su presentación no candidémica —como la candidiasis intraabdominal— continúa siendo un reto diagnóstico. Actualmente, ni las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) ni el consenso europeo (ESCMID) ni la iniciativa de colaboración global de la Confederación Europea de Micología Médica con la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal con la Sociedad Americana de Microbiología (ECMM/ISHAM/ASM por sus siglas en inglés) establecen criterios específicos de diagnóstico para esta entidad (7).

Por su parte, las infecciones intraabdominales (IIA) constituyen un conjunto heterogéneo de procesos patológicos que afectan tanto al espacio intraperitoneal como al retroperitoneal. En términos generales, se clasifican en infecciones no complicadas, cuando el proceso infeccioso permanece confinado al órgano o tejido afectado (por ejemplo, apendicitis, diverticulitis o colecistitis), e infecciones complicadas, donde el compromiso se extiende más allá del órgano de origen, involucrando el peritoneo y originando cuadros clínicos difusos —como la peritonitis— o localizados, como los abscesos intraabdominales (8).

Dentro de este espectro, la peritonitis secundaria es la forma más común de peritonitis (3). En la mayoría de los casos, se produce por perforación o inflamación de la pared intestinal, lo que permite la migración de microorganismos de la flora gastrointestinal hacia la cavidad abdominal. Como resultado, estas infecciones suelen ser polimicrobianas y de etiología mixta (8). Aunque predominan bacterias gramnegativas y anaerobias, en los últimos años se ha observado un aumento sostenido en la incidencia de infecciones fúngicas, especialmente en pacientes críticamente enfermos (3).

En este contexto, el simple aislamiento de *Candida* en líquido peritoneal plantea controversia tanto diagnóstica como terapéutica. La evidencia señala que su presencia se asocia con una mayor mortalidad. Herramientas pronósticas, como el *MPI*, han mostrado una correlación entre puntuaciones elevadas y una mayor probabilidad de aislamiento de especies de *Candida* en el peritoneo (3).

La categorización de la candidiasis intraabdominal (CIA) presenta una complejidad intrínseca, dado el amplio espectro de manifestaciones clínicas, su frecuente solapamiento con infecciones bacterianas y la multiplicidad de factores que intervienen en pacientes críticamente enfermos. Si bien clasificar los casos en entidades como peritonitis primaria, secundaria o terciaria aporta valor para la toma de decisiones clínicas, tales divisiones no siempre abarcan la heterogeneidad que se observa en la práctica real (4). Además, la CIA puede manifestarse en diversas formas clínicas:

- **Peritonitis primaria:** vinculada a pacientes con ascitis por cirrosis o en diálisis peritoneal (4).
- **Peritonitis secundaria:** presentación más frecuente, secundaria a perforaciones o lesiones gastrointestinales. Suele ser polimicrobiana, con coexistencia de *Candida* y bacterias (4).
- **Peritonitis terciaria:** caracteriza a los casos en que la infección persiste tras el tratamiento inicial, observándose sobre todo en pacientes críticos o inmunocomprometidos (4).
- **Abscesos intraabdominales:** resultado de peritonitis, cirugía o candidemia, localizados principalmente en hígado, bazo o páncreas (4).
- **Otras formas de CIA:** incluyen necrosis pancreática infectada, afectación del tracto biliar, candidiasis gastrointestinal, compromiso hepatoesplénico y tromboflebitis séptica de la vena porta (4).

Ante la falta de uniformidad en el diagnóstico, en 2024 el panel de expertos de *Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in ICU* (FUNDICU) propuso una definición de candidiasis invasiva probada que incluye tanto la candidemia como las

infecciones con siembras profundas. Según este consenso, se requiere el aislamiento microbiológico de *Candida* en un sitio estéril —ya sea por cultivo, estudio molecular o histopatología compatible—. Dentro de estas siembras profundas, se reconoce la CIA (6). Los criterios diagnósticos específicos se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Definición actual de la candidiasis intraabdominal (CIA) según el consenso FUNDICU 2024

| CIA confirmada | CIA probable |
|--|--|
| 1. Evidencia histológica de <i>Candida</i> en una muestra o biopsia de un sitio normalmente estéril (confirmada por cultivo o PCR). | 1. Presencia de ≥ 1 criterio clínico o radiológico de infección intraabdominal. |
| 2. Cultivo positivo de líquido peritoneal (punción directa, muestra quirúrgica o muestra de un drenaje abdominal colocado en <24 h) en un paciente sin perforación gastrointestinal reciente ni cirugía abdominal. | 2. Cultivo positivo de líquido peritoneal (punción directa, muestra quirúrgica o muestra de un drenaje abdominal colocado en <24 h) en un paciente cuyo control del foco ocurre >24 h después de una perforación gastrointestinal, dehiscencia anastomótica o peritonitis terciaria. |
| | 3. Hemocultivo positivo para <i>Candida</i> . |

Nota: Para CIA confirmada cualquiera de los criterios de la columna es suficiente para el diagnóstico. Para CIA probable se requiere el criterio 1 con 2 o 3.

Fuente: (2,6).

El criterio clínico para la CIA probable consiste en cambios en fondo de ojo que sean compatibles con una infección invasiva por *Candida spp.* y el radiológico a cambios en cualquier estudio de imagen que sean compatibles con infecciones invasivas por el hongo, los cuales, además, no puedan explicarse tras la investigación exhaustiva de posibles causas infecciosas y no infecciosas (2,6).

Las definiciones de FUNDICU evidencian un problema en el diagnóstico de peritonitis secundaria por especies de *Candida*, su aislamiento en peritoneo posterior a perforación del tracto gastrointestinal o genitourinario no es suficiente para realizar un diagnóstico certero de una infección fúngica invasiva. Además, las definiciones excluyen pacientes inmunosupresos como lo son los neutropénicos, con enfermedades hematológicas, pacientes de trasplante de médula u órgano sólido, tratamiento prolongado con corticoesteroides, tratamiento con

inmunosupresores de linfocitos T o B, errores innatos de la inmunidad y enfermedad injerto versus huésped grado III-IV (6). En estos casos, se prefiere que se definan por criterios de la Organización para la Investigación y tratamiento del Cáncer (EORTC) y la del Grupo de Estudio y Educación en Micosis y Consorcio de Investigación (MSGERC) (6,9).

El manejo adecuado de la peritonitis secundaria implica una evaluación clínica detallada, el uso de técnicas de imagen para el diagnóstico y la selección apropiada de terapia antimicrobiana, siguiendo los principios de la administración responsable de antibióticos (10). Esto hace fundamental llegar a un diagnóstico certero.

2.1. Epidemiología

Las infecciones por *C. albicans* son de gran importancia socioeconómica, al ser de los patógenos más frecuentemente aislados en infecciones intrahospitalarias, esto debido, igual que a otros patógenos en este nicho, a su capacidad de formar biopelícula en tejidos y superficies abióticas. Al respecto, la Centers for Disease Control and Prevention clasifica a la *C. albicans* y otras especies de *Candida* como el tercer aislamiento en sangre más frecuentemente identificado en pacientes hospitalizados asociado a una mortalidad de hasta 50% y un costo anual en los Estados Unidos de América estimado de 2.6 billones de dólares (1).

Las IIA representan un porcentaje importante de las candidiasis invasivas en pacientes críticos, más del 50% de los episodios de candidiasis invasiva se relacionan con infecciones intraabdominales. Además, se estima que, entre un 10–15% de los pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, desarrollan CIA, aunque esta cifra varía según el contexto clínico y la región (4).

La CIA ha mostrado una incidencia en aumento, sobre todo en grupos de alto riesgo como los pacientes críticos, inmunocomprometidos o sometidos a procedimientos abdominales complejos. Este fenómeno posiblemente responde al incremento de intervenciones quirúrgicas invasivas, la prolongación de las estancias en cuidados intensivos y el uso extendido de antibióticos de amplio espectro que alteran la microbiota intestinal, favoreciendo la proliferación de *Candida* (4).

En unidades de cuidados intensivos (UCI), la incidencia es aún más elevada, especialmente en individuos con múltiples factores predisponentes, en este contexto, *Candida spp.* puede aislarse en el líquido peritoneal hasta en un 30–40% de los pacientes con infección abdominal, aunque los casos confirmados de infección invasiva son menores. Y, de forma general, en términos de frecuencia, *Candida spp.* constituye el tercer agente etiológico de infecciones intraabdominales en pacientes de alto riesgo (4).

Según datos no publicados del Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital México, la prevalencia de CIA en esta unidad se ha mantenido baja y con una tendencia descendente en los últimos tres años. En 2023, la CIA representó el 5.1% de los casos de pacientes atendidos; esta proporción disminuyó a 3.7% en 2024 y a 2.5% en 2025, con una prevalencia acumulada de 3.8%. Esto representa la prevalencia de la unidad, no de forma exclusiva la de los pacientes con abdomen quirúrgico y desarrollo de IIA, que podría ser mayor.

Diversos factores anatómicos y quirúrgicos influyen en esta epidemiología. Aunque cualquier cirugía que implique la disrupción de la barrera anatómica gastrointestinal facilita la siembra de levaduras desde el tracto digestivo hacia la cavidad peritoneal. La localización de la perforación gastrointestinal se asocia directamente con la incidencia de IIA por *Candida spp.*, observándose aislamientos más frecuentes en perforaciones situadas por encima del ángulo de Treitz (41%) que en aquellas localizadas por debajo (18%); las perforaciones de la porción altas provocan siembra de levaduras en hasta el 50% de los pacientes y el desarrollo posterior de una peritonitis bacteriana secundaria incrementa hasta 11 veces el riesgo de peritonitis por *Candida* subsecuente (7).

Al analizar la microbiología, se observan diferencias relevantes entre la peritonitis adquirida en la comunidad y la postoperatoria. Mientras que los enterococos son más comunes en la forma postoperatoria, en distintas series las levaduras se aíslan con mayor frecuencia en la peritonitis comunitaria (3). De los aislamientos fúngicos, *C. albicans* es el patógeno más importante, sin embargo, recientemente se ha visto un viraje a especies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *P. kudriavzevii* y *N. glabratus*

(4,7,11). En las UCI, la tendencia hacia un predominio de especies no-*albicans* resulta más evidente, fenómeno atribuido al del uso de antifúngicos y a la aparición de nuevos patrones de resistencia (4). En un estudio multicéntrico realizado en varias UCI del sur de Europa, se observó que *C. albicans* fue responsable del 58% de los casos de CIA, mientras que *N. glabratus* representó el 16%, de estos aislamientos, hasta un 26,5% presentaron resistencia a fluconazol (12).

La mortalidad asociada a la candidiasis intraabdominal varía en rango de 20 a 50%, esto aún en ausencia de candidemia. Esta se presenta en un 30–40% de pacientes quirúrgicos críticos, donde se incluyen los pacientes con pancreatitis aguda severa. Esto subraya la necesidad de estrategias dirigidas a la detección temprana y al inicio oportuno de la terapia antifúngica adecuada (4,11). Aun así, el rol de las especies de *Candida* como patógeno en IIA muchas veces es debatido, al no haber una clara correlación con el tratamiento antifúngico y la sobrevida de los pacientes (11).

2.2. Factores de riesgo

Se consideran factores de riesgo para infecciones invasivas por *Candida spp.*, la colonización de múltiples sitios de mucosas o piel, el uso de cobertura antibiótica de amplio espectro, una estadía prolongada en una unidad de cuidado crítico y en la ventilación mecánica (13).

La disrupción del epitelio de piel o mucosas por una condición subyacente del paciente o por un acto de iatrogénica puede favorecer la entrada del hongo a los tejidos y el inicio de su rol de patógeno. Casos como estos pueden ser quemaduras extensas, pancreatitis necrotizante aguda, mucositis inducida por quimioterapia, catéteres intravasculares, hemodiálisis o diálisis peritoneal, nutrición parenteral total, uso de drogas intravenosas e instrumentación de la vía urinaria (13).

La inmunosupresión primaria por desórdenes genéticos que aumentan la susceptibilidad a *Candida spp.*, así como los extremos de edad, la diabetes *mellitus*, la enfermedad injerto contra huésped, los estados de neutropenia prolongada y terapia inmunosupresora, incluido el uso de esteroides, pueden ser considerados factores predisponentes de enfermedad invasora (13).

De forma específica, se consideran factores de riesgo independientes para peritonitis por *Candida spp.*: la cirugía abdominal recurrente, la colonización peritoneal, la perforación gastrointestinal (especialmente la recurrente o la que no se maneja dentro de las primeras 24 horas), fugas anastomóticas (principalmente las de tracto digestivo superior), drenos intraabdominales, el uso de antimicrobianos por más de 7 días y la pancreatitis (4,7,12).

2.3. Escalas de riesgo

2.3.1. Puntuación de *Candida*

La puntuación de *Candida*, en inglés denominada *Candida Score* (CS), fue originalmente descrita en pacientes críticos, no neutropénicos y sin candidemia sometidos a cirugía digestiva, como herramienta para diferenciar colonización de infección invasiva (14). Los pacientes colonizados por más de siete días, con un CS < 3 y sin antifúngicos, tuvieron una incidencia <5% de candidiasis invasiva, indicando bajo riesgo. En contraste, un CS > 3 sí se asoció fuertemente a infección invasiva, en especial en pacientes con antecedente de cirugía abdominal (14).

Se ha planteado la necesidad de ampliar el CS en pacientes críticos de UCI, dado que existen estudios en los que se ha cuestionado la sensibilidad para candidiasis invasiva, con porcentajes de positividad del 37% en casos con hemocultivos positivos por *Candida* (15). Aún con una sensibilidad limitada, su implementación como estrategia para tratamiento empírico de los pacientes puede conducir a un incremento considerable en el uso empírico de antifúngicos y, con ello, al riesgo de aparición de resistencias (4).

En este contexto, las guías actuales recomiendan el empleo de herramientas predictivas y biomarcadores de *Candida* para mejorar la identificación precoz y guiar la terapia antifúngica. Mientras que, en la candidemia documentada, el CS tiene un valor limitado, en UCI quirúrgicas su expansión con biomarcadores, para optimizar la distinción entre colonización e infección, podría mejorar la identificación de la población que se beneficia de tratamiento (4).

2.3.2. Índice de colonización de *Candida*

Este índice se calcula dividiendo el número de sitios corporales distintos colonizados (excluyendo sangre) entre el total de sitios cultivados, estableciéndose un punto de corte $\geq 0,5$ como umbral de riesgo. Un valor superior a 0,5 funciona como un predictor de infección invasiva (16).

No obstante, la cohorte que validó el estudio presentaba limitaciones, dada una baja incidencia de infecciones fúngicas, por lo que el tratamiento antifúngico debería priorizarse en pacientes con infección confirmada o en aquellos con choque séptico que reciben terapia empírica, con suspensión posterior si los cultivos resultan negativos y no guiado por esta herramienta (4,17).

2.3.3. Puntuación de peritonitis de Dupont

Es identificado en la literatura en inglés generalmente como *Peritonitis Score*. Desarrollado en 2003 por Dupont y colaboradores, estos a través de un modelo de regresión logística multivariado validaron un puntaje predictivo para estimar el riesgo de aislamiento de levaduras en líquido peritoneal (LP) en pacientes críticos. Mediante regresión logística multivariada, se identificaron cuatro factores independientes: fallo cardiovascular intraoperatorio, origen de la peritonitis por perforación del tracto gastrointestinal alto, sexo femenino y antimicrobianos en curso ≥ 48 h antes de la cirugía (18).

Evidenciaron que la presencia de ≥ 3 factores de riesgo contaron con una sensibilidad de 84% y una especificidad de 50% para predecir el diagnóstico de peritonitis fúngica, definido como el aislamiento de levaduras en la cavidad peritoneal. Si bien el modelo tiene una especificidad modesta, se planteó su utilidad práctica en detectar pacientes con alta probabilidad de aislamiento de levaduras (20). Más recientemente, Novy et al. (13), en un ensayo multicéntrico prospectivo realizado en pacientes críticamente enfermos con infecciones intraabdominales que requirieron intervención quirúrgica, como objetivo secundario midieron la sensibilidad y especificidad de este puntaje para la identificación de pacientes con CIA definida como el aislamiento por un método estéril de levaduras

en el peritoneo; con resultados menos alentadores alcanzando una sensibilidad de 62% y especificidad de 53.6.

2.4. Patogenia

Dentro de las especies fúngicas, *Candida spp.* es el patógeno más frecuentemente aislado en humanos, causando enfermedades que van desde infecciones superficiales de mucosas a infecciones sistémicas severas que ponen en riesgo la vida(1). *Candida albicans* está presente en la mayoría de los individuos sanos en calidad de comensal. Forma parte de la microbiota habitual de la piel humana, de la mucosa orofaríngea, de los dedos, del tracto gastrointestinal y del tracto vulvovaginal. Estos sitios pueden posteriormente convertirse en focos de infección o constituir la puerta de entrada para la diseminación sistémica (19).

C. albicans coloniza aproximadamente el 90% de la población (13). El tránsito desde un estado comensal hacia un comportamiento patogénico refleja una regulación compleja de factores microbianos y del hospedero, influenciada por la inmunidad, la integridad de las barreras mucosas y el microambiente tisular. Además, alteraciones en cualquiera de estos componentes permiten que *C. albicans* modifique su fisiología y proliferación, generando daño tisular tanto directo como mediado por la respuesta inflamatoria del huésped (1,19).

Un elemento central de su virulencia es su plasticidad morfológica. Aunque inicialmente descrita como un hongo dimórfico, hoy se reconoce que *C. albicans* puede adoptar múltiples morfotipos reversibles e interconvertibles, incluyendo levaduras, pseudohifas, hifas, así como los estados blanco, opaco, gris, GUT (transición inducida por el intestino o *gastrointestinally induced transition*) y la formación de clamidósporas (19). La capacidad de transitar entre estos estados permite al microorganismo adaptarse a condiciones ambientales cambiantes y a distintos sitios anatómicos.

En términos funcionales, las levaduras están asociadas con colonización y diseminación hematógena, mientras que las hifas facilitan la penetración tisular, la evasión de la respuesta inmune y la destrucción de células epiteliales y fagocíticas

(13). Las pseudohifas, por su parte, contribuyen a la motilidad y al aprovechamiento de nutrientes. Aunque estos estados difieren en la expresión génica relacionada con virulencia —máxima en el estado hifal y menor en el levaduriforme—, todos contribuyen al establecimiento de infección (19).

Además de los cambios morfológicos, *Candida* expresa un amplio repertorio de adhesinas e invasinas, esenciales para la adherencia a superficies bióticas y abióticas, la invasión tisular y la formación de biopelículas. Entre estos, destacan las proteínas de la familia Als (*agglutinin-like sequence*), Hwp1 (*hyphal wall protein*), así como enzimas hidrolíticas como lipasas, esterases, aspartil proteasas, hemolisinas y la toxina candidalisina (1,4).

La invasión depende de dos procesos coordinados: penetración activa, mediada por secreción de enzimas que disrumpen uniones epiteliales, y la endocitosis inducida, facilitada por la interacción entre adhesinas fúngicas (principalmente Als) con proteínas de la superficie celular del huésped. Tras acceder al torrente sanguíneo, *Candida* puede atravesar células endoteliales mediante interacciones con cadherinas (13).

La formación de biopelículas constituye otro determinante mayor de virulencia. Este proceso ocurre en etapas —adherencia, iniciación, maduración y dispersión— y genera estructuras tridimensionales complejas embebidas en una matriz extracelular que confiere resistencia frente a antifúngicos y mecanismos inmunes. Las biopelículas pueden incorporar células lisadas y otros componentes que sirven como fuente de nutrientes y también participar en interacciones microbianas que modulan la fisiopatología (13,19).

La peritonitis secundaria por especies de *Candida* se da inicialmente por la llegada del hongo a la cavidad peritoneal a consecuencia de perforaciones del tubo gastrointestinal; como los son úlceras gástricas perforadas, apendicitis y diverticulitis complicada o intervenciones quirúrgicas que resulten en fugas anastomóticas o enterotomías iatrogénicas (12).

La patogenia en las infecciones intraabdominales por *Candida* difiere parcialmente de la candidemia, dado que el hongo debe adaptarse al ambiente del líquido peritoneal y coexistir con bacterias. Aún no se conocen con precisión los factores que determinan cuándo *Candida* actúa como únicamente como colonizador y cuándo adquiere un rol patógeno en este nicho (20).

Esta distinción no es trivial: confundir colonización con infección puede conducir a tratamientos antifúngicos innecesarios, favoreciendo resistencia, toxicidad y costos; mientras que no reconocer una infección invasiva implica retraso terapéutico con probable incremento en morbimortalidad (4).

En el líquido peritoneal pueden observarse levaduras, hifas o ambas, lo cual refleja variaciones en la expresión de virulencia condicionadas por el microambiente y por la presencia de coinfección bacteriana (20). Además, en el peritoneo pueden formarse biopelículas de reinos cruzados, donde *C. albicans* interactúa con bacterias como *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Estas interacciones generan ambientes hipóxicos que favorecen el crecimiento de anaerobios, disminuyen la eficacia de antibióticos como la vancomicina y modifican la susceptibilidad de *Candida* frente a antifúngicos como la nistatina (19).

2.5. La colonización en el paciente quirúrgico

Los pacientes con un abdomen abierto más allá de la primera semana tras su cirugía índice presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) (21). Estos pacientes con frecuencia se encuentran bajo ventilación mecánica, sedados y cuentan con catéteres venosos centrales, monitoreo mediante línea arterial y cateterización vesical; los cuales constituyen posibles rutas de contaminación bacteriana, aumentando aún más el riesgo de IAAS (21).

Además, la falta de lograr un cierre fascial primario de manera oportuna, que es el caso de muchos pacientes con CIA, se asocia con tasas más altas de complicaciones infecciosas, incluyendo neumonía asociada a ventilador, infecciones del torrente sanguíneo, infecciones del sitio quirúrgico y mayores

requerimientos transfusionales. Uno de los principales riesgos de infección en estos pacientes es la cavidad abdominal abierta que, aunque estéril, está expuesta al ambiente hospitalario, incrementando el riesgo de contaminación (21).

En el 2015, se publicó un análisis de cohortes por Rasilainen et al., en el que se evaluó a 97 pacientes sometidos a tratamiento con abdomen abierto, se obtuvieron muestras microbiológicas en todos ellos, de las cuales, 76 (78%) resultaron positivas. La colonización polimicrobiana fue frecuente; 61 pacientes (80%) presentaron colonización por múltiples microorganismos y 27 pacientes (36%) tuvieron cultivos positivos para especies de *Candida* (22).

La duración del abdomen abierto mostró una relación directa con el riesgo de colonización. Un 34% de los pacientes ya estaban colonizados al momento de realizar la laparostomía. Sin embargo, tras una semana de tratamiento con abdomen abierto, esta proporción aumentó a 69 pacientes y, tras dos semanas, alcanzó los 76 pacientes, con tasas acumuladas de colonización de 74% y 89%, respectivamente. Estos hallazgos respaldan la noción de que la exposición del contenido abdominal al ambiente hospitalario constituye un factor determinante en la adquisición de microorganismos, incluyendo levaduras del género *Candida* (22).

A pesar de la alta incidencia de colonización, las tasas de cierre de la fascia mostraron cifras relativamente comparables entre pacientes colonizados e inicialmente estériles (80% vs. 86%, respectivamente), y no se observaron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones de la herida. Lo que sugiere que, si bien la colonización es altamente prevalente y aumenta con el tiempo, su impacto clínico puede depender de otros (22).

2.6. Métodos diagnósticos

Entender el espectro clínico que representa la candidiasis invasiva es esencial para guiar el diagnóstico. La candidiasis invasiva comprende un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden afectar virtualmente a cualquier órgano y generalmente hace referencia a una enfermedad sistémica. Sin embargo, esta amplitud en la presentación clínica se traduce en un reto diagnóstico considerable, ya que no

existen signos ni síntomas patognomónicos que permitan sospechar con certeza la enfermedad. La dificultad es aún mayor en los casos de candidemia sin un foco evidente de infección, donde la ausencia de hallazgos específicos complica tanto la confirmación diagnóstica como la toma de decisiones terapéuticas (13).

2.6.1. Cultivos microbiológicos

El cultivo de *Candida* en muestras estériles es necesario para el diagnóstico definitivo, sin embargo, en muestras como esputos, orina u otras tomadas de sitios no estériles, muchas veces es imposible diferenciar la *Candida* patógena de la colonizante (6,13).

Los cultivos tienen la ventaja de ser estudios más baratos y que permiten la identificación por especie, así como la realización de una prueba de sensibilidad a los antifúngicos (23). Sin embargo, las técnicas diagnósticas convencionales basadas en cultivo presentan limitaciones importantes en pacientes críticos: baja sensibilidad, lentitud en la obtención de resultados y, sobre todo, incapacidad para discriminar entre colonización e infección (4).

Utilizando métodos de cultivo con el sistema BACTEC en el caso de la candidemia, la sensibilidad es ~50% y, en casos de IIA, el cultivo en botella del líquido peritoneal puede mejorar el rendimiento al alcanzar una sensibilidad de hasta un 74.19% y acortar tiempo de cultivo frente al método tradicional (4,24). El grupo de trabajo ESICM/ESCMID recomienda integrar los métodos convencionales con técnicas no basadas en cultivo, con el fin de optimizar la precisión y rapidez diagnóstica de la CIA (25).

2.6.2. Estudios moleculares

El diagnóstico molecular incluye los ensayos tradicionales basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la tecnología miniaturizada de resonancia magnética. Estas herramientas permiten una rápida identificación de especies, detección de marcadores de resistencia y reconocimiento de infecciones profundas. Además, por lo general, son más sensibles que métodos de cultivo tradicionales.

Sin embargo, su aplicación clínica rutinaria se ve limitada por los altos costos, la carga laboral, la necesidad de personal calificado y la falta de estandarización (4,23)

Ensayos basados en PCR. Un metaanálisis de 2011 documentó que, en paciente con candidiasis invasiva probada o probable, una tasa de positividad del 85% para la PCR en tiempo real multiplex cuantitativa (MRT-PCR) en suero, en comparación con un 38% de los hemocultivos, refuerza su potencial como herramienta diagnóstica (26).

En el caso del líquido peritoneal, la sensibilidad de los ensayos puede alcanzar hasta un 64,7% y especificidad del 89,4%, convirtiéndose en un complemento valioso a los métodos de cultivo tradicionales y a los biomarcadores séricos (27). En este escenario, se ha estudiado cómo mejorar aún más el rendimiento de la prueba; en 2015, Corrales et al., utilizando un sistema de microarreglo de baja densidad de ADN con ensayos molecular multiplex (CLART STI B®) con la capacidad de identificar las especies *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *N. glabratus*, *P. kudriavzevii* y *M. guilliermondii*; lograron alcanzar una sensibilidad del 93.5% (23,28).

Tecnología miniaturizada de resonancia magnética (T2) para *Candida*. La resonancia magnética T2*Candida* (T2C) es un método automatizado que combina PCR con hibridación por nanopartículas; tras amplificar el ADN diana, la detección se realiza por aglomeración de partículas superparamagnéticas que pueden ser detectadas por resonancia magnética, lo que permite una lectura rápida y específica (4). Está validada para la detección de las levaduras de *Candida spp.* en 3-5 horas utilizando una muestra de sangre y se ha utilizado en el diagnóstico de enfermedad invasiva por *Candida*, concretamente la candidemia (29). Mediante este método, se pueden detectar las 5 especies más clínicamente significativas de *Candida* en concentraciones de hasta 1 UFC/mL (29). En términos de desempeño clínico, T2C presenta un alto rendimiento para candidemia con una sensibilidad y especificidad de 91% y 94%, pero en caso de IIA sin candidemia, a pesar de una especificidad elevada (≈93–97%), la sensibilidad puede ser tan baja como 24%-46% (4,29).

Otros métodos moleculares. Existen plataformas metagenómicas capaces de detectar simultáneamente múltiples patógenos (incluida *Candida*) a partir de muestras clínicas en tiempos reducidos. En escenarios de infección grave, estas herramientas pueden acelerar la identificación etiológica; no obstante, su adopción rutinaria está limitada de forma importante por costos, disponibilidad, infraestructura y personal calificado (4).

2.6.3. Espectroscopía vibracional

La espectroscopía infrarroja o la espectroscopía de Raman son técnicas que miden la vibración de moléculas en las muestras y utilizan bases de datos para identificar bacterias y levaduras. La lectura de los espectros de vibración de las moléculas se puede utilizar para una detección rápida de tejidos y muestras biológicas con la ventaja añadida de que requiere una cantidad de muestra relativamente pequeña en comparación con otros ensayos. En casos de peritonitis por especies de *Candida*, este método ha demostrado alto grado de precisión hasta el nivel de especie, obteniendo un resultado en 12-24 horas con exactitud de identificación a nivel de especie superior a 90% (30).

2.6.4. Antígeno de manano y anticuerpos antimanano

El antígeno de manano (MNAg) es un componente de la pared celular de *Candida spp.*, se ha propuesto como marcador diagnóstico para candidiasis invasiva. La medición del MNAg y los anticuerpos antimanano (MNAb) han demostrado utilidad en el diagnóstico debido a alta especificidad, sin embargo, con una sensibilidad limitada y con un rendimiento menor en especies no *albicans*. La especificidad y sensibilidad del MNAg es un aproximado de 86-93% y 58-60% y la del anticuerpo antimanano de 83-84% y 59-80%, respectivamente, esto se ha estudiado principalmente en escenarios de candidemia (4,31).

Su uso en CIA parece aún más limitado, ya que estudios han demostrado tasas de positividad considerablemente bajas en el escenario pacientes críticos con condiciones intraabdominales severas (40% para MNAg y 25% para MNAb), lo que ha llevado a recomendar el uso de métodos alternativos (32).

2.6.5. Ensayo de tubo germinativo de *Candida albicans* (CAGTA por sus siglas en inglés)

Esta prueba constituye una herramienta serológica que identifica anticuerpos dirigidos contra proteínas hifales (Hwp1) expresadas durante procesos de invasión tisular y formación de biopelículas. Un título de anticuerpos $\geq 1:160$ se considera positivo. Su principal utilidad radica en diferenciar la candidemia aislada de aquella que se acompaña de candidiasis profunda (4,33). Además, el ensayo de CAGTA se encuentra automatizado en la plataforma VirCLIA, lo que permite resultados más rápidos y eficientes.

En pacientes críticos, la sensibilidad oscila entre 53,3–96% y la especificidad entre 64,3–100%. Con la ventaja de que, a diferencia de otros biomarcadores, como β -1,3-D-glucano (BDG), el CAGTA no se ve influido por la colonización ni por la administración de antifúngicos (4,14). En el escenario específico de la candidiasis intraabdominal, la sensibilidad y especificidad reportadas son de 66% y 75,8%, respectivamente, con un valor predictivo negativo elevado de 89,3% (32).

2.6.6. β -1,3-D-glucano

El β -1,3-D-glucano (BDG) es un componente de la pared de gran variedad de hongos con excepción de mucorales. Actualmente se dispone de varios ensayos comerciales de BDG, entre ellos, Fungitell® y Wako®, que difieren en metodología y en los umbrales de positividad. Estas discrepancias generan mucha heterogeneidad entre estudios y complican la armonización de resultados entre plataformas. Con todo, los datos sugieren que el desempeño diagnóstico global es similar entre pruebas, con sensibilidades y valores predictivos negativos consistentemente altos (4). Específicamente, en Costa Rica, se utiliza el ensayo de Fungitell®.

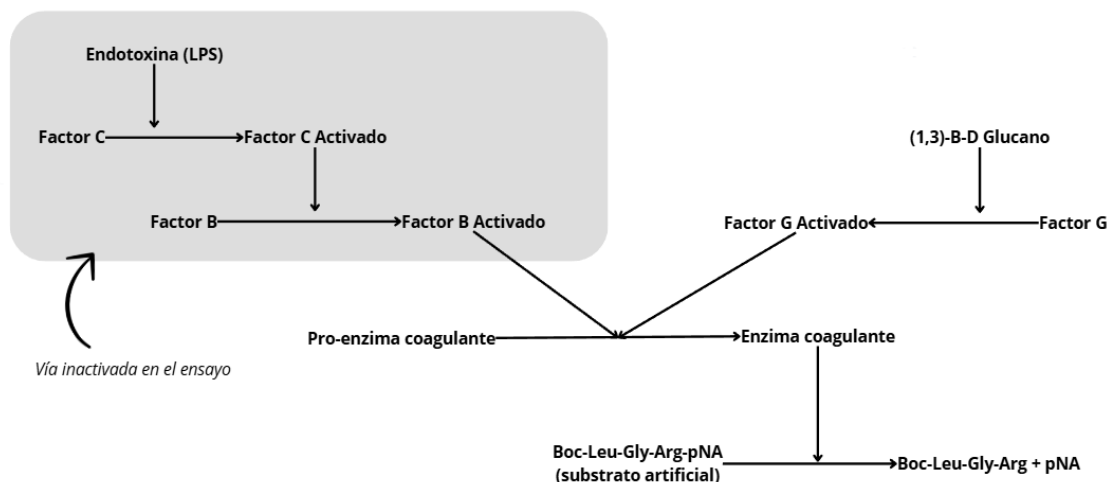
El ensayo de Fungitell® se comercializa como un marcador de infección fúngica invasiva (IFI) para especies de *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium spp.*, *Coccidioides*

immitis, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Exserohilum rostratum* y *Pneumocystis jirovecii* (34).

Los ensayos diagnósticos en el mercado involucran la preparación de reactivos a partir de las células sanguíneas de dos géneros de cangrejos: el *Limulus polyphemus* y el *Tachypleus tridentatus*. Estas preparaciones de reactivos para la detección de BDG utilizan un extracto de zimógeno proteico proveniente de los granulocitos del cangrejo herradura, conocido como lisado de amebocitos de *Limulus* (LAL) (35).

El LAL puede ser activado por endotoxina bacteriana (LPS) o por el BDG, por lo que en el ensayo se utilizan diferentes reactivos para inactivar la vía del LPS y realizar una medición indirecta del BDG a través de la actividad procoagulante del LAL (35).

Figura 1. Vía del lisado de amebocito de *Limulus* utilizada en el ensayo Fungitell®.



Nota: pNA: para-nitroanilida; LPS: lipopolisacárido.

Fuente: (34).

El BDG se aclara primariamente en el hígado vía células de Kupffer; se ha visto que pacientes con enfermedad hepática crónica con un estadio avanzado pueden tener niveles elevados de BDG, aun sin sospecha de infecciones fúngicas, por lo que la función hepática debe tomarse en cuenta para valorar los resultados de los pacientes (35).

2.6.6.1. Uso clínico del BDG

El BDG se ha estudiado ampliamente en IFI, el grado en el que este componente se puede identificar en la sangre depende de múltiples factores: el género y especie del patógeno, el sitio de la infección, el acceso al torrente sanguíneo, respuesta inmune y la eficacia del organismo para eliminar el BDG. Tradicionalmente, los ensayos que permiten la medición de este componente son considerados cualitativos, sin embargo, debido a la variedad de factores que pueden contribuir al título del BDG y la forma en que se realiza en el ensayo por un ensayo fotométrico cinético, se han tenido que establecer puntos de corte en los valores numéricos para definir qué se considera positivo y negativo para una IFI (35).

En el ensayo de Fungitell®, se establece un valor de ≤ 60 pg/mL como negativo, ≥ 80 pg/mL positivo y valores intermedios como indeterminado para IFI. En este contexto, se ha evaluado en múltiples ensayos y metaanálisis, donde se ha determinado un valor predictivo negativo (VPN) muy alto de hasta 95%, pero en comparación, su valor predictivo positivo (VPP) es mucho menor, en parte relacionado a una gran cantidad de falsos positivos (5,35).

Sin embargo, esto no se mantiene consistente en todos los escenarios clínicos, para interpretar la prueba, siempre es necesario preguntarse si el paciente se encontraba con terapia antifúngica al momento de la toma (36). Para el caso de pacientes inmunosupresos que se encuentran con terapia antifúngica, se ha visto que la sensibilidad y el VPN de la prueba caen de forma importante. Un estudio realizado en Japón con pacientes con malignidad hematológica demostró que los pacientes que desarrollaban candidemia con terapia antifúngica tenían valores de BDG significativamente menores que los pacientes que no se encontraban en terapia, limitando la sensibilidad de la prueba a tan solo un 56% en contraposición con los pacientes que no se encontraban con terapia en la que la sensibilidad fue del 81% (37).

Otra limitación del estudio radica en las especies de *Candida*; en un estudio unicéntrico, retrospectivo, que incluyó 146 episodios de candidemia en un periodo

de 4 años documentaron diferencias importantes en la sensibilidad dependiendo de la especie de *Candida*. En el caso de *Candida albicans*, demostró la mayor sensibilidad (71,4%) contraponiéndose a sensibilidades de 51.5% y 14.3% para *C. parapsilosis* y *C. auris*, respectivamente (38). Por su parte, en un análisis retrospectivo que evaluó el rendimiento del BDG (determinado por Wako®) para la detección de candidemia, disminuir el corte de 11 pg/mL a 7 pg/mL mejoró de forma significativa su sensibilidad y tener un mayor impacto en la especificidad, esto debido a las especies no *albicans* para las que el ensayo tiene un menor desempeño (39).

En el caso de las IFI por *Candida*, el sitio de infección mejor estudiado es el torrente sanguíneo. Durante el proceso de síntesis de pared de algunos hongos, se libera en el entorno cantidades variables de BDG, durante la fungemia, la contribución de esta síntesis al BGD detectable en el suero es directa y relacionado a esto está la sensibilidad del ensayo de BGD con la candidemia (35). En general, para los pacientes en la unidad de cuidado intensivo (UCI) y pacientes no hematológicos, se reportan sensibilidades de hasta 86% con especificidad del 71% (32).

En la candidiasis intraabdominal, el uso de BDG está menos estudiado; en el primer estudio realizado para determinar la utilidad del uso del BDG en IIA por *Candida* sin fungemia, determinaron que dos muestras de suero con un BDG ≥ 80 pg/mL tenían una sensibilidad de hasta 95% y una especificidad de 78% para el diagnóstico de una IAI por levaduras y una correlación con la respuesta a tratamiento cuando la segunda medición del BDG tenía un descenso en el control (40). En un segundo estudio donde se utilizó el cultivo en conjunto con una PCR en LP para el diagnóstico de CIA, el BDG en suero mostró una sensibilidad 84.6% y especificidad de 76%, esto con un corte de 82.6 pg/ml que fue el óptimo según el análisis de la curva de ROC (*receiver operating characteristic*) (23).

Sin embargo, la evidencia es heterogénea; Novy et al. (13), en un ensayo multicéntrico prospectivo realizado en pacientes críticamente enfermos con infecciones intraabdominales que requirieron intervención quirúrgica, evaluaron el desempeño diagnóstico del BDG sérico utilizando el punto de corte tradicional de

≥80 pg/mL. En este contexto, el ensayo reportó una sensibilidad del 59% y una especificidad del 63%, con un área bajo la curva ROC de 0.63(11). De una forma similar, Dupont et al. (41) compararon los niveles séricos y en líquido peritoneal del BDG en pacientes con IIA que ingresaban a la UCI con cultivos positivos por levaduras y cultivos negativos por estas y no se logró determinar una diferencia significativa en las mediciones de BDG en ambos grupos de pacientes ni que la medición del BDG fuera útil en distinguir las IIA fúngicas de las no fúngicas.

La combinación de CAGTA con la prueba de BDG parece prometedora para incrementar la exactitud diagnóstica, con una sensibilidad combinada de hasta 90.3% y un valor predictivo negativo de 96.6%; una especificidad más limitada de 42.1% con valores corte de BDG de >80pg/mL, pero con la posibilidad de mejorar la especificidad a un 55.9% utilizando un corte >200 pg/mL (32).

2.6.6.2. Uso de BDG en otras muestras biológicas distintas del suero

En el escenario de la CIA, se ha estudiado el uso del BDG en muestras de líquido peritoneal (LP) con resultados heterogéneos. El primer estudio que valoró la utilidad del BDG en LP fue Novy et al (42) en el 2018, este concluyó que fijando un umbral ≤310 pg/mL, la prueba mostraba un VPP de 39%, pero con un VPN del 100% para descartar peritonitis fúngica en peritonitis secundaria grave en UCI, con una mejor sensibilidad en comparación con una PCR casera, el examen directo y la puntuación de peritonitis propuesta por Dupont en 2003. La principal ventaja observada en este estudio del BDG del LP frente al sérico es que el segundo tiene muy bajo VPP (41).

Un estudio realizado en pacientes en diálisis peritoneal, una medición única de ≥240 pg/mL en el dializado alcanzó VPN 100% y VPP 74% (43), sin embargo, hubo una frecuencia mayor de especies que tradicionalmente se asocian a niveles de BDG más alto (*C. albicans*, *Aspergillus*, *Fusarium*) respecto de *Candida* no-albicans en comparación con el estudio de Novy et al. (42).

Un segundo estudio en el 2023 que fue de carácter prospectivo multicéntrico determinó que un corte de ≤125 pg/mL tuvo una sensibilidad y VPN de 100% con una especificidad y VPP de 12.2% y 23%, respectivamente, además, con un corte

≤ 300 pg/mL, más similar al estudio de Novy et al. (42), la sensibilidad y VPN bajan a 96%, mostrando así resultados comparables. El dato más relevante de este estudio fue que, con cortes aún mayores de BDG, la especificidad y el VPP del estudio no mejoró proporcionalmente, ya que las peritonitis bacterianas se asociaron también a elevaciones importantes del BDG, y aún con cortes de 15000 pg/mL, el VPP no superó el 35%, lo que hace la prueba útil únicamente para descartar la peritonitis fúngica (42).

2.6.6.3. Falsos positivos de la prueba

Puede existir contaminación iatrogénica en diferentes contextos: uso invasivo de material quirúrgico, membranas de celulosa para hemodiálisis, productos administrados de forma intravenosa como medicamentos y hemocomponentes. Además, material como esponjas quirúrgicas y gasas que quedan en cavidad peritoneal pueden estar contaminadas con BDG y producir una elevación sérica del mismo, generalmente de forma transitoria, se ha visto beneficio en estudios de que una toma de BDG seriada en el postquirúrgico inmediato y luego 3 días después podría mejorar la especificidad del estudio (43).

En el caso de medicamentos, estos pueden encontrarse contaminados desde su elaboración por la presencia de excipientes con BDG o por contaminación al momento de preparar la medicación con el equipo, materiales y soluciones para administrar los medicamentos. Dentro de los medicamentos, se ha visto elevación de títulos de BGD principalmente posterior a infusiones de inmunoglobulina (IgIV) y albúmina, pero los títulos suelen caer rápidamente en pocos días a una semana. En el caso de la transfusión de hemocomponentes, guarda relación con el proceso de filtrado que se realiza en banco de sangre con membranas de celulosa. Las membranas de celulosa, tanto las que se utilizan para filtrar componentes sanguíneos para realizar preparaciones como las que utilizan algunos dispositivos para diálisis, pueden contener el BDG que se encuentra en plantas denominado callosa (35).

La translocación intestinal es otra posible fuente BDG sérico, por lo que daños a la mucosa intestinal que traduzcan en aumento de la permeabilidad de la barrera pueden asociarse a falsos positivos de BDG. Así mismo, lesión por reperfusión en isquemia intestinal, hipoxia mesentérica, enteritis virales, enfermedades tóxico-metabólicas como la uremia, mucositis inducida por quimioterapia, grandes quemados, colitis ulcerativa y *shock* séptico son condiciones que se han asociado a elevaciones de títulos de BDG en suero (35).

La elevación inespecífica del β -1,3-D-glucano en el contexto perioperatorio es un fenómeno documentado y constituye una limitación interpretativa de la prueba en pacientes quirúrgicos (44). Un estudio prospectivo que evaluó la cinética del BDG en 346 muestras de 50 pacientes sometidos a cirugía intestinal laparoscópica o abierta demostró elevaciones significativas del marcador desde los primeros momentos del acto operatorio. Entre el 54% y el 61% de los pacientes presentó valores positivos (≥ 80 pg/mL) durante la cirugía —con un pico inmediatamente después del cierre cutáneo—, pese a no existir evidencia de infección fúngica invasiva. De forma notable, entre el 12% y el 17% de los pacientes mantuvieron BDG persistentemente positivo incluso 4–5 días después de la cirugía en ausencia de filtración anastomótica, infección fúngica demostrada u otras causas atribuibles (44).

Estos hallazgos subrayan que la elevación del BDG en los días posteriores a una cirugía abdominal —incluso hasta el quinto día— puede reflejar únicamente la translocación o liberación de glucanos derivados de la manipulación del tracto digestivo y no necesariamente infección fúngica invasiva (44).

También se han asociado infecciones bacterianas a elevación de títulos de BDG, pero no se ha logrado establecer si la elevación del BDG es por contribución directa de las bacterias. Puntualmente, la bacteriemia por *Enterococcus* se ha visto asociada a una elevación marcada de BDG con una media de 135 pg/mL (45). Sin embargo, no se ha logrado probar que las especies de *Enterococcus* sean capaces de producir BDG, por lo que, como este es un microorganismo que puede presentar un sobrecrecimiento en el lumen intestinal, se cree que esta elevación del BDG

puede guardar relación más con un fenómeno de aumento de permeabilidad de la barrera intestinal (35).

Otras infecciones en las que se ha reportado elevación de BDG han sido: especies de *Nocardia*, específicamente *N. abscessus*, *N. elegans*, *N. farcinica* y *N. nova*; se ha demostrado que estas especies pueden producir glucanos β enlazados. Otras especies pueden producir glucanos con β enlaces 1,3 que son capaces de activar el lisado de amebocito, pero rara vez son patógenas en humanos (46).

2.6.6.4. Posible impacto en el manejo de los pacientes críticos

La candidiasis invasiva constituye una de las infecciones fúngicas más relevantes en el ámbito de cuidados intensivos. Ante las limitaciones antes descritas, se han desarrollado estrategias alternativas para mejorar su detección precoz. Kritikos et al. (49) realizaron uno de los estudios más relevantes sobre el uso del BDG en UCI, no solo evaluando su rendimiento diagnóstico, sino, de forma innovadora, analizando su impacto real en la toma de decisiones terapéuticas en la UCI. El trabajo se dividió en dos periodos e incluyó una intervención educativa orientada a fomentar la solicitud del BDG únicamente en pacientes de alto riesgo (peritonitis secundaria, fugas anastomóticas, y pacientes con *Candida score* ≥ 3). Por su parte, el BDG, utilizando el punto de corte tradicional de ≥ 80 pg/mL, mostró una sensibilidad cercana al 70% y especificidad alrededor del 67%, pero, al restringir el análisis a pacientes que cumplían estrictamente los criterios del algoritmo, en este subgrupo, la especificidad aumentó hasta 92% (47).

El estudio también evaluó cómo el BDG influye en la prescripción de antifúngicos. En el 57% de los casos, el resultado de la prueba modificó la conducta clínica. En la mayoría de estas intervenciones, el impacto fue positivo, permitiendo interrumpir o evitar antifúngicos innecesarios basándose en un BDG negativo. Con la limitante de que, pese a la implementación de un algoritmo clínico para la solicitud de BDG, la adherencia fue baja (26%) y no se observaron mejoras significativas entre los dos periodos estudiados. Esto pone de manifiesto las dificultades operativas para

estandarizar el uso del BDG en la práctica diaria, especialmente en unidades con alta rotación del personal médico (47).

2.6.7. Pruebas no basadas en cultivo como marcadores Bayesianos

Se ha propuesto que las pruebas no basadas en cultivo, como lo puede ser el CAGTA y el BDG, deben interpretarse no como una prueba diagnóstica, sino como biomarcadores bayesianos. Con conocimiento de la probabilidad preprueba, el cálculo de la probabilidad posprueba utilizando estos marcadores de acuerdo con su sensibilidad y especificidad pueden brindar seguridad a la hora de tomar decisiones (5).

El VPP/VPN depende tanto del desempeño intrínseco de la prueba como del riesgo basal del paciente. Conforme aumenta el riesgo (UCI prolongada, choque séptico, puntuaciones clínicas), el VPP mejora y el VPN disminuye. En candidemia, la evidencia es más robusta: VPN $\geq 97\%$ para manano/anti-manano, BDG, PCR y T2*Candida*; con VPP de BDG/manano alrededor de 30% en escenarios de alta probabilidad preprueba. En CIA, CAGTA y BDG mantienen VPN $>98\%$ en bajo riesgo, pero descienden a $\sim 80\%$ en alto riesgo, con VPP cercanos a 50% en los escenarios de mayor riesgo (5).

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de pacientes postquirúrgicos con sospecha y diagnóstico de infección intraabdominal atendidos en el Hospital México. La cohorte base estuvo constituida por todos los episodios con cultivo de líquido peritoneal (LP) procesados en el servicio de bacteriología entre el 1 de enero de 2022 y el 31 de diciembre de 2024. A partir de esta cohorte, se identificaron los casos con diagnóstico de candidiasis intraabdominal (CIA) y se seleccionó un grupo de controles sin aislamiento de *Candida*, con medición de β -1,3-D-glucano en condiciones comparables.

El estudio se diseñó específicamente a fin de estimar la exactitud diagnóstica del BDG sérico para el diagnóstico de candidiasis intraabdominal. Se definió el desenlace de CIA como el aislamiento de especies de *Candida* en una muestra de líquido peritoneal tomado en sala de operaciones, en un drenaje colocado por un periodo menor a 24 horas o por una punción percutánea directa.

El enfoque analítico se centró en determinar la sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud, puntos de corte óptimos mediante índice de Youden y la capacidad discriminativa global del BDG mediante curva ROC. A su vez, se midieron distintas variables que podían tener un factor confusor en los niveles del BDG para realizar análisis multivariados y determinar su relación con el β -1,3-D-glucano y el diagnóstico de CIA.

3.2. Ámbito del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital México, centro de referencia de tercer nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), ubicado en San José, Costa Rica. El hospital cuenta con servicios de cirugía general y subespecialidades quirúrgicas, así como una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que recibe pacientes postquirúrgicos complejos de diferentes especialidades.

Se obtuvo la cohorte de LP de los registros del laboratorio de microbiología del Hospital México, se identificaron los casos y controles a partir de datos extraídos del expediente digital único en salud (EDUS). Además, el servicio de cuidados intensivos aportó la prevalencia de la CIA diagnosticada utilizando el cultivo como estándar de oro.

3.3. Población y selección de participantes

3.3.1. Cohorte base

A partir de los registros del Laboratorio de Microbiología, se identificaron 2022 muestras de líquido peritoneal procesadas en el período de estudio. De estas, 207 muestras correspondieron a aislamientos de *Candida spp.* en LP y 1815 a aislamientos varios, en su mayoría bacterianos. Sin embargo, no se cuenta con un registro de cultivos polimicrobianos con más de 4 morfotipos de microorganismos (no se procesan en el laboratorio) ni de cultivos negativos, por lo que estos no entraron en la cohorte del estudio.

De los 207 aislamientos, 18 muestras se encontraban mal rotuladas como líquido peritoneal o no había datos en EDUS debido al *hackeo* institucional para poder verificar la idoneidad de la muestra. En las 189 muestras restantes, se reconocieron 98 pacientes. Se identificó el subgrupo de pacientes postquirúrgicos admitidos en UCI con diagnóstico de peritonitis secundaria o terciaria. Dentro de este subgrupo, se seleccionaron aquellos en quienes se había realizado una medición de BDG sérico dentro de una ventana de ± 72 horas respecto de la obtención del LP.

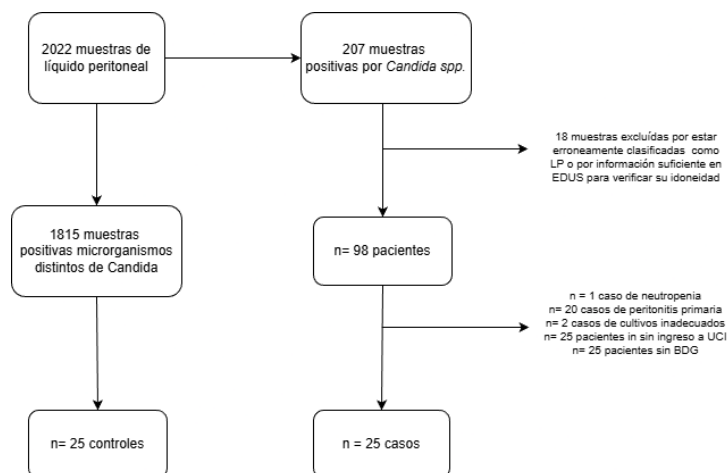
De los 98 pacientes, 50 correspondieron a pacientes con ingreso a UCI. De estos, 25 contaban con una medición de BDG sérico adecuado, cumpliendo los criterios predefinidos de temporalidad. Solo se utilizó el primer evento considerado CIA dentro de la hospitalización para los pacientes que tuvieron múltiples cultivos por diferentes especies de *Candida* en distintos puntos de su internamiento.

A partir de las muestras restantes de la cohorte base, se identificó un grupo de 25 controles con peritonitis secundaria o terciaria e ingreso a UCI, que cumplieran con

una medición BDG dentro de la misma ventana de tiempo que se usó para los casos, pero que no tenían en ningún punto desde su hospitalización asilamientos *Candida spp.* u otros hongos en LP o sangre, lo que resultó en una muestra final para el análisis de la prueba índice de 50 pacientes (25 casos y 25 controles).

Finalmente, no se realizó cálculo de tamaño de muestra *a priori*; el número de participantes estuvo determinado por la disponibilidad de casos y controles que cumplieran los criterios de inclusión, según el registro. El flujograma se puede observar en la figura 2.

Figura 2. Flujograma de estudio



3.4. Definición de casos y controles

3.4.1. Criterios de inclusión

Se utilizó los siguientes datos como criterios de inclusión en el estudio para los casos y los controles:

3.4.1.1. Casos

1. Edad ≥ 13 años.
2. Paciente con abdomen quirúrgico con diagnóstico de peritonitis secundaria o terciaria y obtención de LP para cultivo.
3. Ingreso a UCI durante el episodio de peritonitis.

4. Diagnóstico de CIA por el aislamiento de *Candida* spp. en líquido peritoneal, obtenido por punción directa de cavidad peritoneal, muestra intraoperatoria o drenaje abdominal colocado por un periodo menor a 24 horas.
5. Disponibilidad de BDG sérico medido dentro de las 72 horas antes o después de la obtención del LP.

3.4.4.2. Controles

1. Edad ≥ 13 años.
2. Pacientes con abdomen quirúrgico con peritonitis secundaria o terciaria y obtención de LP para cultivo.
3. Ingreso a UCI durante el episodio.
4. Cultivo de LP negativo para *Candida* spp. y otras especies de hongos, en muestras consideradas adecuadas (punción directa de la cavidad peritoneal, intraoperatorio o drenaje <24 h).
5. Disponibilidad de BDG sérico medido dentro de las 72 horas antes o después de la obtención del LP.

3.4.2. Emparejamiento

Se utilizó un diseño de casos y controles emparejados 1:1. Cada caso se emparejó con un control seleccionado entre los pacientes de la cohorte base que cumplieran los criterios de control, intentando maximizar la comparabilidad temporal y clínica.

Sin embargo, no se realizó emparejamiento determinado por una variable específica debido a la escasez de pacientes que cumplen criterios para control en la cohorte base; por lo que las distintas variables como edad, sexo, entre otras, se trataron como potenciales factores de confusión y se consideraron en los análisis ajustados.

3.4.3. Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 13 años.
2. Pacientes con neutropenia o inmunosupresión grave que cumplieran criterios EORTC/MSGERC (población que se define por otro marco conceptual de IFI).

3. Casos de peritonitis espontánea por ascitis o peritonitis asociada a catéter de diálisis peritoneal.
4. Muestras de LP consideradas no adecuadas (hisopado superficial, aspirado de herida, drenajes abdominales colocados ≥ 24 horas previo a la toma).
5. Episodios duplicados en el mismo paciente, en presencia de recurrencias, solo se consideró el primer episodio.
6. Episodios con clasificación anatómica incorrecta (colecciones extraperitoneales etiquetadas como LP).
7. Registros clínicos o microbiológicos gravemente incompletos que impidieran adjudicar el desenlace (CIA), reconstruir la temporalidad del BDG o el ingreso a UCI durante el episodio.

3.5. Variables del estudio

3.5.1. Variable de desenlace principal: candidiasis intraabdominal (CIA)

Para este estudio, se definió candidiasis intraabdominal (CIA) como la presencia de *Candida* spp. aislada en líquido peritoneal obtenido mediante cualquiera de los siguientes métodos:

1. Muestra tomada directamente en sala de operaciones.
2. Cultivo procedente de un drenaje colocado por un periodo menor a 24 horas.
3. Punción percutánea directa guiada de la cavidad peritoneal.

Esta definición utilizó como marco conceptual el criterio microbiológico propuesto por FUNDICU 2024(6), que establece el aislamiento de *Candida* spp. en líquido peritoneal como evidencia microbiológica pertinente para la clasificación de CIA. Adicionalmente, se construyó una categorización clínica basada en el grado de cumplimiento de los criterios FUNDICU, dada la variabilidad y disponibilidad limitada de estudios diagnósticos en la práctica rutinaria del Hospital México. Por lo que se establecieron dos grupos:

- **(A) CIA confirmada o probable.** Correspondiente a los casos que cumplieran en su totalidad los criterios FUNDICU 2024.

- **(B) CIA posible.** Incluyó a aquellos pacientes con aislamiento microbiológico compatible, pero sin la totalidad de elementos diagnósticos requeridos por FUNDICU. Esta categoría se incorporó con el fin de no excluir casos reales de CIA, cuya clasificación estricta se vio limitada por la ausencia de estudios diagnósticos no realizados de forma sistemática en el entorno clínico local.

Para el análisis de sensibilidad del BDG, se consideraron de manera conjunta los casos de CIA confirmada, probable y posible. Esta decisión metodológica respondió al número reducido de pacientes que cumplían estrictamente los criterios FUNDICU dentro de la cohorte, lo que habría limitado la potencia estadística y la representatividad clínica de los análisis, si se hubiera mantenido únicamente la clasificación estricta.

3.5.2. Variable de exposición principal: β -1,3-D-glucano sérico

Medido en pg/mL mediante el ensayo Fungitell®, procesado en el laboratorio clínico del Hospital México y reportado en valores que se encuentran entre 30-500 pg/mL. Se analizó como variable continua y como variable categórica con puntos de corte ≥ 80 pg/mL (positivo convencional) y ≥ 200 pg/mL (título alto) para determinar su rendimiento diagnóstico del desenlace de CIA, así como su asociación con otras variables medidas en el estudio.

3.5.3. Datos demográficos

La edad se registró en años como variable continua y, adicionalmente, se categorizó en cinco intervalos clínicamente relevantes (12–17, 18–39, 40–64, 65–79 y 80–99 años) con fines descriptivos. El sexo se consideró como variable categórica con tres categorías posibles (masculino, femenino e indeterminado). Por su parte, el índice de masa corporal (IMC) al momento del ingreso se analizó como variable categórica utilizando los puntos de corte empleados de forma rutinaria en la práctica clínica (<18.5 ; 18.5–24.9; 25–29.9; 30–34.9; 35–39.9; y ≥ 40 kg/m²).

La carga de comorbilidad se evaluó mediante el índice de Charlson, registrado como variable continua en un rango de 0 a 37 puntos. Todas estas variables se emplearon

para la descripción basal de la cohorte y, cuando correspondía, como covariables de ajuste para el control de confusión en los modelos estadísticos.

3.5.4. Características de los desenlaces de peritonitis

Se registró (A) el tipo de peritonitis como variable categórica (secundaria o terciaria), así como (B) el tipo de muestra de líquido peritoneal (punción percutánea directa, toma intraoperatoria o drenaje colocado en un periodo <24h). Además, (C) el foco de origen intraabdominal se clasificó en cinco categorías: tracto gastrointestinal (TGI) alto, TGI bajo, vía biliar, páncreas y otros.

Se definió como TGI alto aquellos focos originados en esófago, estómago o duodeno; como TGI bajo, los originados a partir del yeyuno en adelante. La categoría de vía biliar incluyó procesos de origen tanto intrahepático como extrahepático. La categoría páncreas incluyó casos de pancreatitis con compromiso peritoneal. Finalmente, la categoría “otros” abarcó los que no pudieron ser clasificados en las categorías previas como focos ginecológicos y de la vía urinaria. Estas variables se utilizaron para caracterizar el origen de los episodios de peritonitis y explorar su relación con la presencia de candidiasis intraabdominal.

3.5.5. Escalas clínicas de riesgo de candidiasis invasiva

Se incluyeron dos herramientas de predicción de riesgo específicas para infección fúngica. El *Candida Score*, utilizado para estimar la probabilidad de candidiasis invasiva en pacientes de UCI, se dicotomizó empleando un punto de corte de ≥ 3 puntos. Asimismo, se aplicó el puntaje de peritonitis de Dupont, basado en la presencia de FR asociados al aislamiento de *Candida* en líquido peritoneal. Además, se consideró como puntuación positiva la presencia de ≥ 3 FR.

Ambos puntajes se utilizaron para evaluar su aporte diagnóstico adicional sobre el β -D-glucano en la identificación de CIA, así como posibles factores confusores en análisis multivariados.

3.5.6. Escalas de predictoras de mortalidad

Se registraron dos puntajes de gravedad y ambos se manejaron como variables continuas. El primero fue el SOFA (0–24 puntos), calculado al momento de la sospecha o diagnóstico de la infección intraabdominal, con una ventana temporal ≤ 24 horas respecto a la toma del líquido peritoneal que definió el desenlace de candidiasis intraabdominal. El segundo fue puntaje de peritonitis de Mannheim (0–47 puntos), determinado al momento de la obtención del cultivo peritoneal. Las puntuaciones se reconstruyeron a partir de la información disponible en el EDUS, incluyendo notas médicas, nota operatoria, parámetros clínicos y resultados de laboratorio.

Ambas escalas, reconocidas como predictores validados de mortalidad, se incorporaron como variables de ajuste en los análisis multivariados, con el fin de evaluar si la gravedad aguda (SOFA) y la complejidad anatómica del cuadro (MPI) modificaban la relación entre los niveles séricos de β -D-glucano y el diagnóstico de candidiasis intraabdominal.

3.5.7. Variables microbiológicas

Especie de *Candida* en el líquido peritoneal y de los hemocultivos en caso de la CIA, esta se presentase con fungemia concomitantemente; además, la presencia o no de coinfección bacteriana en el LP. Esto para determinar si la confección genera un impacto en la medición del BDG, así como para buscar diferencias significativas en las determinaciones del BDG relacionadas a las especies de *Candida*.

3.5.8. Variable de oportunidad de tratamiento antifúngico

Definida como la oportunidad de realización de la prescripción de antifúngicos relacionada con el reporte preliminar del cultivo, dado por el reporte de la tinción Gram, se midió en minutos con base en la información registrada en EDUS. Además, se utilizó esta variable para determinar su relación con la mortalidad de los pacientes con desenlace de CIA.

3.5.9. Variable de desenlace: mortalidad

Se registró la mortalidad por todas las causas y se clasificó en categorías temporales predefinidas: mortalidad intrahospitalaria, a 30, 60, 120 y 180 días. Asimismo, se obtuvo el tiempo total de estancia hospitalaria (en días) a partir de los registros del EDUS, en los casos de mortalidad hospitalaria la estancia se tomó como días de supervivencia.

La mortalidad intrahospitalaria se utilizó como desenlace principal para los análisis de supervivencia, estos se ajustaron por variables clínicamente relevantes: diagnóstico de candidiasis intraabdominal, nivel sérico de BDG, edad, comorbilidad (índice de Charlson), SOFA, MPI y oportunidad de inicio de terapia antifúngica.

3.5.10. Manejo de variables cuantitativas

El BDG sérico se analizó como valor continuo, se describieron las diferencias entre las cohortes de casos y controles como mediana y rango intercuartílico debido a su distribución no normal, además de su uso para la construcción de curvas ROC.

La edad, la estancia hospitalaria, el índice de Charlson y las puntuaciones SOFA, MPI se describieron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución determinada por la prueba de Shapiro-Wilk.

Por su parte, la carga de comorbilidad, puntuaciones de riesgo y de mortalidad se utilizaron también como covariables para ajustar los valores de BDG y explorar si existían asociaciones independientes entre el BDG y estas variables que pudiera limitar su rendimiento para discriminar el desenlace de CIA.

Finalmente, las variables de tiempo de oportunidad de inicio de antifúngico se analizaron principalmente como variable continua dentro de la cohorte de controles (CIA) para evaluar su impacto sobre la mortalidad.

3.6. Fuentes de datos y métodos de medición

Los datos se obtuvieron a partir de dos fuentes principales; la primera es la división del laboratorio de bacteriología del Hospital México, que brindó el registro

electrónico de todos los cultivos de LP, con sus respectivas identificaciones por especie.

La segunda el expediente clínico electrónico de donde se obtuvieron notas médicas, quirúrgicas y de UCI para la reconstrucción de tipo de peritonitis y foco; escalas de severidad y riesgo, uso de antifúngicos y datos correspondientes al desenlace de mortalidad.

Por su parte, la clasificación de CIA se realizó mediante adjudicación clínica estandarizada, aplicando a cada caso de forma sistemática los criterios predefinidos para este estudio, a partir de los datos clínicos, quirúrgicos, de imagen y microbiológicos disponibles en los expedientes. Todas las variables se extrajeron utilizando una plantilla de recolección previamente diseñada y se codificaron según el cuadro de operacionalización, con categorías explícitas para “no registrado” cuando la información no estuviese disponible.

3.7. Manejo de sesgos

3.7.1. Sesgo de selección

El diseño anidado a la cohorte de 2022 líquidos peritoneales reduce el riesgo de seleccionar casos y controles no representativos. Se incluyeron todos los casos elegibles, minimizando la selección basada en el resultado del BDG. Los controles se seleccionaron del mismo marco de referencia, restringidos a pacientes con peritonitis secundaria/terciara e ingreso a UCI y con BDG en la misma ventana temporal, para mejorar la comparabilidad clínica.

3.7.2. Sesgo de clasificación del desenlace principal

La definición de CIA se basó en criterios estandarizados y en documentación objetiva en el expediente clínico (cultivos, imágenes, hallazgos operatorios). Se utilizaron definiciones operacionales claras para las categorías de CIA (confirmada, probable, posible) y para la determinación de idoneidad de la muestra de LP.

Dada la limitada sensibilidad y especificidad del diagnóstico microbiológico tradicional, es esperable que, dentro de este estudio, un porcentaje de los casos clasificados como CIA probable o posible correspondan en realidad a una colonización y, de manera inversa, algunos pacientes clasificados como controles podrían representar una CIA con un cultivo falsamente negativo; fenómeno inherente al rendimiento subóptimo de los métodos de aislamiento en peritonitis fúngica.

3.7.3. Sesgo de medición de la prueba índice (BDG)

Se incluyó únicamente el valor sérico de BDG tomado dentro de una ventana uniforme de ± 72 horas respecto de la obtención del líquido peritoneal, con el fin de reducir variabilidad temporal y asegurar comparabilidad entre participantes. La medición del BDG se realizó de forma independiente al procesamiento microbiológico, debido a que estos se procesan en divisiones diferentes de servicio de microbiología. Además, los clínicos y microbiólogos no tenían acceso recíproco a los resultados en el momento de la toma de decisiones, lo que disminuye el riesgo de sesgo por conocimiento del resultado.

Durante todo el periodo del estudio, no hubo cambios en los procedimientos de laboratorio y la determinación del BDG estuvo a cargo de una única persona entrenada, lo que reduce la variabilidad interobservador y minimiza el riesgo de errores sistemáticos o diferenciales de medición. Asimismo, no se registraron modificaciones en la metodología analítica, lo que fortalece la validez interna del estudio.

3.7.4. Sesgo de espectro

En este estudio, existe la posibilidad de sesgo de espectro, ya que la población incluida corresponde principalmente a pacientes críticamente enfermos con peritonitis secundaria o terciaria, muchos de ellos con disfunción orgánica significativa. Este espectro de gravedad no refleja a toda la población con candidiasis intraabdominal potencial, lo cual puede sobreestimar o subestimar el

rendimiento diagnóstico del BDG en escenarios menos graves, por lo que los resultados del estudio deben interpretarse dentro del marco clínico adecuado.

3.7.5. Sesgo de confusión

Para determinar la homogeneidad entre el grupo con CIA y el grupo con IIA no fúngica, se utilizaron pruebas de χ^2 de Pearson para variables categóricas y de t de *Student* o *Mann-Whitney U* para las variables continuas.

VARIABLES como edad, comorbilidades (Charlson), severidad (SOFA, MPI) y puntajes de riesgo (*Candida Score* y puntuación de peritonitis de Dupont) se consideraron potenciales confusores. Con base en esto, se utilizaron modelos estadísticos multivariable para determinar el efecto de los posibles confusores en los niveles obtenidos de BDG y en la discriminación del desenlace de CIA.

3.8. Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra estuvo determinado por la disponibilidad de datos en el período de estudio y se utilizaron todos los episodios de peritonitis que cumplieron con los criterios de inclusión para casos y para controles. Sin embargo, basado en la sensibilidad observada del BDG en la literatura con corte de ≥ 80 pg/mL (≈ 0.85), una muestra de 25 casos permite obtener intervalos de confianza de aproximadamente ± 14 puntos porcentuales, lo cual se considera adecuado para un estudio inicial de desempeño diagnóstico de acuerdo con las recomendaciones metodológicas de Arkin y Wachtel (48). Por lo tanto, el tamaño final de 50 pacientes se consideró suficiente y metodológicamente apropiado para los objetivos planteados.

3.9. Análisis estadístico

El análisis se realizó en Stata (StataCorp, College Station, TX). Se inició con la depuración y revisión de consistencia de la base de datos. Las características clínicas y demográficas se describieron mediante estadística descriptiva y se compararon entre casos y controles utilizando χ^2 o prueba exacta de Fisher para

variables categóricas y pruebas de Wilcoxon–Mann–Whitney o t de Student para variables continuas según distribución evaluada con Shapiro–Wilk.

La exactitud diagnóstica del BDG sérico se evaluó mediante sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud, curva ROC y AUC. El punto de corte óptimo se determinó mediante el índice de Youden y se calcularon valores predictivos para prevalencias hipotéticas y para la prevalencia institucional. El AUC se estimó también mediante método no paramétrico (DeLong) y *bootstrap* con corrección BCa.

Por su parte, la microbiología intraperitoneal se describió mediante frecuencias absolutas y relativas, incluyendo la distribución por especies de *Candida*, la coinfección bacteriana en el LP y la frecuencia de candidemia.

Para explorar asociaciones, se ajustaron modelos de regresión logística, incluyendo puntuaciones clínicas (*Candida Score*, Dupont, SOFA y MPI) como covariables. Los modelos multivariados se construyeron con número restringido de variables para evitar sobreajuste. Así mismo, la relación entre BDG, CIA y mortalidad se evaluó mediante curvas de Kaplan–Meier y modelos de riesgos proporcionales de Cox. Finalmente, la asociación entre oportunidad de inicio de antifúngicos y mortalidad se analizó mediante pruebas de asociación y regresión logística.

3.9.1. Preparación y reconstrucción de variables

La base de datos se importó desde una hoja de cálculo en formato Excel y se sometió a un proceso sistemático de reconstrucción de variables, a partir de indicadores dicotómicos preexistentes. Sobre esta base, se definieron y etiquetaron las siguientes variables analíticas:

- **Edad:** se utilizó tanto como variable continua (años) como categórica, en cinco grupos predefinidos (12–17, 18–39, 40–64, 65–79 y 80–99 años).
- **Sexo:** se clasificó en masculino, femenino e indeterminado.
- **Índice de masa corporal (IMC):** se construyó una variable categórica según los puntos de corte estándar (<18,5; 18,5–24,9; 25–29,9; 30–34,9; 35–39,9 y ≥ 40 kg/m²).

- **Comorbilidad:** se empleó el índice de Charlson como variable continua (0-37).
- **Tipo de peritonitis:** se clasificó el tipo de peritonitis en dos categorías (secundaria y terciaria)
- **Foco de origen intraabdominal:** se construyó una variable categórica con 5 grupos (tracto gastrointestinal alto, tracto gastrointestinal bajo, vía biliar, páncreas u otros).
- **Tipo de muestra de líquido peritoneal:** clasificado categóricamente en 4 grupos (punción, muestra intraoperatoria, drenaje en <24 horas y muestra considerada inadecuada).
- **BDG sérico:** se utilizó el valor absoluto (pg/mL) y se construyeron dos variables categóricas: $BDG \geq 80$ pg/mL y $BDG \geq 200$ pg/mL.
- **Desenlace de CIA:** diagnóstico de CIA se construyó como variable categórica en 3 grupos: CIA confirmada/probable (FUNDICU), CIA posible y no CIA.
- **Índices de riesgo de infección fúngica**
 - *Candida score* dicotomizado en <3 vs. ≥ 3 puntos.
 - Puntuación de peritonitis de Dupont dicotomizada en <3 vs. ≥ 3 factores de riesgo.
- **Severidad clínica:** se utilizaron el puntaje SOFA (0-24) y el Mannheim Peritonitis Index (0-47) como variables continuas medidas con una ventana de tiempo no mayor a 24 horas del momento de toma del cultivo de LP.
- **Desenlaces de mortalidad:** se clasificó de forma categórica la mortalidad por todas las causas en 5 grupos; intrahospitalaria, a 30, 60, 120 y 180 días.
- **Tiempo de hospitalización:** se utilizó como variable continua en días y para los eventos de mortalidad este valor como días de supervivencia debido a que todos los pacientes que fallecieron lo hicieron dentro de su hospitalización.
- **Microbiología del LP:** se clasificaron los resultados de cultivo de líquido peritoneal por *Candida* spp. específicas: *C. albicans*, *N. glabratus*, *C.*

parapsilosis, *C. tropicalis*, *P. kudriavzevii* u otras especies, así como la presencia de coinfección bacteriana.

- **Fungemia:** se generó una variable categórica que incluyó ausencia de fungemia y 7 categorías de fungemia determinada por las especies de *Candida*, con la misma estructura que la microbiología del LP.
- **Tratamiento antifúngico:** se construyeron variables categóricas con 3 grupos; 1. No se inició antifúngico; 2. Inicio de antifúngico previo a la toma de cultivo (tratamiento empírico); 3. Inicio de antifúngico posterior a reporte de Gram del cultivo de LP. Para los pacientes en el grupo 3, además, se describió la variable continua de tiempo en minutos desde el reporte de Gram del cultivo y la prescripción del antifúngico.
- **Grupo de estudio:** se codificó la pertenencia a los grupos “caso”, “control” y se generó una variable dicotómica caso–control para los análisis comparativos.

La base depurada final se almacenó en un archivo específico para garantizar la reproducibilidad de los análisis posteriores.

3.9.2. Descripción de las cohortes de casos y controles

Se describieron las características basales de casos y controles mediante frecuencia y porcentaje para variables categóricas, y media \pm DE o mediana y rango intercuartílico para variables continuas. Se compararon las características basales y clínicas entre estos grupos. Dependiendo de la distribución de las variables, se utilizaron:

- Prueba t de *Student* para variables continuas cuando presentaron distribución compatible con la normalidad. Este fue el caso para el MPI.
- Prueba de Wilcoxon–Mann–Whitney para variables continuas con distribución no normal. Se aplicó a la edad, índice de Charlson, estancia hospitalaria y el SOFA.

- Prueba de χ^2 de Pearson para variables categóricas, como fueron las categorías de IMC, el tipo de peritonitis, el foco de peritonitis, tipo de muestra de LP, *Candida Score* y puntuación de peritonitis de Dupont.

3.9.3. Exactitud diagnóstica del BDG

Para evaluar el rendimiento diagnóstico del BDG sérico, se construyeron dos tipos de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) tomando como referencia la condición de caso, una clásica y una no paramétrica para corrección del error por varianza. También se utilizó el BDG como variable continua y se estimó el área bajo el AUC de ambas curvas. Se exportó la ROC no paramétrica al ser esta la más rigurosa en términos estadísticos.

Además del análisis estándar ROC, se realizó una exploración exhaustiva de puntos de corte de BDG, utilizando cada valor observado en la cohorte como potencial umbral. Para cada punto de corte, se obtuvieron: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, razón de verosimilitud positiva (LR+), razón de verosimilitud negativa (LR-) e índice de Youden.

Con esta información, se generó una tabla completa de métricas diagnósticas. Se identificaron los puntos de corte con LR- y LR+ más elevado, presentando los cinco valores principales según cada criterio. Además, se realizó una representación gráfica del comportamiento del LR- y LR+ de acuerdo con los valores de BDG.

3.9.4. Valores predictivos y ajuste por prevalencia

Dado el diseño de casos y controles, los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) no se obtuvieron directamente de la muestra. Se estimó utilizando el teorema de Bayes, combinando las razones de verosimilitud obtenidas, con la prevalencia de CIA en la estadística disponible de la UCI del Hospital México (3.8%) y la de escenarios clínicos plausibles (1%, 5% y 10%).

3.9.5. Descripción de los aislamientos microbiológicos

Para cada especie de *Candida* identificada en el LP, se elaboraron tablas de frecuencias absolutas y relativas, describiendo la distribución de especies en la cohorte de candidiasis intraabdominal. Se describió la frecuencia de coinfección con bacterias en el líquido peritoneal de esta cohorte, así como la de fungemia.

Adicionalmente, se evaluó el rendimiento diagnóstico del BDG estratificado por especie. Para ello, se calculó la sensibilidad del BDG en puntos de corte predefinidos (≥ 80 y ≥ 165 pg/mL); esto a fin de determinar el comportamiento del BDG según el perfil epidemiológico de especies presentes en la institución.

3.9.6. Asociaciones por modelos de regresión logística

Se ajustaron modelos de regresión logística binaria para explorar la asociación de distintas variables con (A) la condición de CIA, (B) la positividad del BDG con un valor ≥ 80 pg/mL, y (C) la mortalidad intrahospitalaria en la cohorte global.

Los modelos incluyeron, según el objetivo específico: (A) BDG dicotomizado en ≥ 80 y ≥ 200 pg/mL, (B) puntuaciones clínicas de riesgo dadas por el *Candida Score* y la puntuación de peritonitis de Dupont, (C) covariables de ajuste como edad e índice de Charlson y (D) puntuaciones de severidad SOFA y MPI, para mitigar la asimetría de su distribución. Finalmente, los resultados se expresaron como *odds ratios* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

3.9.7. Asociación del inicio de antifúngico y la mortalidad

Para evaluar la asociación entre el momento de inicio del tratamiento antifúngico y la mortalidad hospitalaria en los pacientes con candidiasis intraabdominal, se creó una variable dicotómica que clasificó a los casos según el inicio del antifúngico previo a la obtención de la muestra del cultivo peritoneal (tratamiento empírico) versus inicio posterior al reporte preliminar del Gram del cultivo de LP (tratamiento dirigido).

Se incluyeron exclusivamente los pacientes clasificados como casos y que recibieron tratamiento antifúngico (excluyendo a aquellos sin terapia), lo que resultó en una cohorte analítica de 24 pacientes. La asociación entre el momento de inicio del antifúngico y la mortalidad hospitalaria se evaluó inicialmente mediante tablas de contingencia con pruebas χ^2 y prueba exacta de Fisher al tratarse de una cohorte pequeña. Posteriormente, se construyó un modelo de regresión logística binaria, considerando la mortalidad hospitalaria como desenlace y el tratamiento empírico como variable independiente.

Los resultados del modelo se expresaron como odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza al 95% e interpretaciones correspondientes. Este enfoque permitió estimar el efecto relativo del inicio empírico de antifúngicos en el riesgo de mortalidad, controlando por la naturaleza dicotómica del evento.

3.9.8. Análisis de supervivencia

Para el análisis de tiempo a evento, se consideró como tiempo de seguimiento la duración de la estancia hospitalaria, esto debido a que todos los casos de mortalidad identificados fueron durante el periodo de hospitalización. Se realizaron estimaciones de curvas de Kaplan–Meier estratificadas según BDG ≥ 80 pg/mL, BDG ≥ 200 pg/mL y CIA vs. IIA no fúngica.

Posteriormente, se realizó la comparación de las curvas de supervivencia mediante la prueba de log-rank y se continuó con el ajuste con modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar razones de riesgo (HR) entre categorías de BDG y CIA. El ajuste se realizó por edad, índice de Charlson, SOFA y MPI. Además, el supuesto de proporcionalidad de riesgos fue evaluado mediante pruebas específicas (*estat phtest*, incluyendo análisis detallado por covariable). Las curvas de supervivencia y los resultados de los modelos de Cox se documentaron en gráficos y tablas exportados para su inclusión en los resultados.

3.9.9. Documentación y reproducibilidad

Todos los análisis se ejecutaron a partir de un *script* único de Stata, con registro de la salida en un archivo de *log*, posteriormente convertido a formato de texto legible. La base final depurada y el conjunto de tablas y figuras se conservaron en directorios específicos, con el fin de asegurar la trazabilidad y reproducibilidad del proceso analítico.

3.9.10. Manejo de variables faltantes

En este estudio, en la cohorte que se usó para el análisis no se presentaron datos faltantes en las variables principales de interés (BDG sérico, clasificación caso-control, cultivos de líquido peritoneal, mortalidad). La base de datos utilizada ya se había depurado antes del análisis estadístico y todos los participantes contaron con información completa para las variables demográficas, clínicas y microbiológicas relevantes. Dado que no existieron valores perdidos en las variables incluidas en el análisis, no fue necesario aplicar métodos de imputación, eliminación por lista completa ni técnicas estadísticas adicionales para el manejo de datos faltantes.

3.10. Consideraciones éticas

Este estudio se clasificó como investigación sin riesgo según la normativa costarricense vigente, dado que se realizó exclusivamente mediante revisión retrospectiva de expedientes clínicos y bases de datos institucionales, sin intervención directa sobre los pacientes ni modificación alguna en su manejo clínico. No se efectuó contacto con los participantes, no se recolectaron muestras adicionales y no se realizó ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico con fines de investigación.

La obtención de los datos se llevó a cabo de conformidad con la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N.º 9234, su reglamento asociado y los lineamientos éticos del Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS). Asimismo, el estudio se guio por los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las Pautas Internacionales de Ética para la Investigación Biomédica de la OMS.

Así mismo, el protocolo fue sometido a revisión y aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital México–CCSS, el cual otorgó la categoría de exención de consentimiento informado, en virtud de que la investigación utiliza únicamente información existente en los expedientes clínicos, sin identificar directamente a los pacientes. La base de datos utilizada fue completamente anonimizada antes del análisis, eliminando toda información personal sensible conforme a los requerimientos institucionales y a la Ley 8968 de Protección de la Persona Frente al Tratamiento de sus Datos Personales.

Para garantizar la confidencialidad, los datos se gestionaron en un entorno seguro y de acceso restringido, siguiendo las políticas institucionales de la CCSS. Ningún dato individual fue divulgado y los resultados se presentan exclusivamente en forma agregada, de modo que no permiten la identificación de pacientes específicos. No existió exposición a riesgos físicos, psicológicos, sociales o económicos para los participantes. Tampoco se previeron beneficios directos para los individuos incluidos; sin embargo, la información generada podrá contribuir al fortalecimiento del abordaje diagnóstico de las infecciones intraabdominales por *Candida* spp., beneficiando a futuros pacientes atendidos en el sistema de salud. Finalmente, el equipo investigador declara no poseer conflictos de interés y se compromete al manejo responsable, transparente y ético de la información generada.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1. Características generales de la población

El estudio incluyó 50 pacientes, de los cuales, 25 fueron casos (aislamiento de *Candida* spp. en líquido peritoneal) y 25 controles (peritonitis sin aislamientos fúngicos). De los casos, ninguno cumplió criterio de CIA confirmada y 4 cumplían criterios de CIA probable de FUNDICU 2024; los demás 21 casos se clasificaron como CIA posible según los criterios predefinidos en este estudio. Todos los pacientes contaban con medición de BDG sérico y con datos completos para las variables clínicas y microbiológicas principales.

Para variables continuas, se realizó la prueba Shapiro-Wilk W en toda la cohorte a fin de determinar cuáles variables tenían comportamiento normal, dentro de las que solo presento este comportamiento el MPI.

La edad no mostró diferencias significativas entre casos y controles (casos: mediana 50 años; IQR 41–61 vs. controles: mediana 55 años; IQR 33–67; $p = 0.89$). La carga de comorbilidad, medida mediante el índice de Charlson, también fue comparable entre ambos grupos (casos: mediana 2; IQR 1–4 vs. controles: mediana 2; IQR 1–3; $p = 0.58$). La estancia hospitalaria total tampoco mostró diferencias significativas, con una mediana global de 46 días y rangos amplios en ambos grupos ($p = 0.89$).

El puntaje SOFA inicial presentó valores numéricamente mayores en los casos (mediana 7; IQR 4–9) que en los controles (mediana 3.5; IQR 2–8), aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.13$). Asimismo, el *Mannheim Peritonitis Index* no mostró variación relevante entre grupos (casos: promedio 23.78 ± 7.43 DE vs controles: promedio 22.41 ± 6.32 ; $p = 0.51$ con t de *Student*), lo que sugiere que la severidad clínica inicial de la peritonitis fue comparable en ambos grupos.

La única variable continua con diferencias significativas entre las poblaciones de casos y controles fue el BDG sérico. La comparación de las variables entre casos y controles se resumen en la tabla 2 y tabla 3.

Tabla 2. Características de la cohorte - variables continuas de distribución no normal

| Variable | Casos | Controles | Mann-Whitney U |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | Mediana (IQR) | Mediana (IQR) | p |
| <i>Edad en años</i> | 50 (41-61) | 55 (33-67) | 0.79 |
| <i>Índice de Charlson</i> | 2 (1-4) | 2 (1-3) | 0.67 |
| <i>Estancia total en días</i> | 44 (33-70) | 53 (27-76) | 0.89 |
| <i>SOFA</i> | 7 (4-9) | 3.5 (2-8) | 0.13 |
| <i>BDG en pg/mL</i> | 177 (57-433) | 30 (30-53) | <0.0001 |

Tabla 3. Características de la cohorte - variables continuas de distribución normal

| Variable | Casos | Controles | t de Student |
|-----------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| | Promedio ± DE | Promedio ± DE | p |
| <i>MPI</i> | 23.78 ±7.43 | 22.41 ±6.32 | 0.51 |

En cuanto a las variables categóricas, estas mostraron distribución homogénea entre casos y controles. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las comparaciones evaluadas mediante prueba χ^2 . Además, la ausencia de diferencias confirma que los casos y controles fueron comparables en términos de sexo, factores predisponentes, condición de peso, tipo de peritonitis y foco quirúrgico. Estas características se pueden ver resumidas en la tabla 4.

Tabla 4. Características de la cohorte – variables categóricas. Frecuencia absoluta y relativa, p medido mediante prueba de χ^2

| Variable | Casos n (%) | Controles n (%) | p |
|----------------------------------|--------------------|------------------------|----------|
| <i>Sexo</i> | | | |
| <i>Masculino</i> | 13 (52) | 14 (56) | 0.78 |
| <i>Femenino</i> | 12 (48) | 11 (44) | |
| <i>IMC</i> | | | |
| 18.5–24.9 | 5 (20) | 9 (36) | 0.52 |
| 25–29.9 | 12 (48) | 9 (36) | |
| 30–34.9 | 4 (16) | 2 (8) | |
| 35–39.9 | 2 (8) | 1 (4) | |
| ≥40 | 2 (8) | 4 (16) | |
| <i>Tipo de peritonitis</i> | | | |
| <i>Secundaria</i> | 7 (28) | 7 (28) | 1 |
| <i>Terciaria</i> | 18 (72) | 18 (72) | |
| <i>Foco intraabdominal</i> | | | |
| <i>TGI alto</i> | 10 (40) | 12 (48) | 0.92 |
| <i>TGI bajo</i> | 11 (44) | 11 (44) | |
| <i>Vía biliar</i> | 3 (12) | 2 (8) | |
| <i>Páncreas</i> | 2 (8) | 1 (4) | |
| <i>Otro</i> | 3 (12) | 2 (8) | |
| <i>Tipo de muestra</i> | | | |
| <i>Intraoperatoria</i> | 22 (88) | 21 (84) | 0.89 |
| <i>Punción percutánea</i> | 1 (4) | 1 (4) | |
| <i>Dreno de <24h</i> | 2 (8) | 3 (12) | |
| <i>Candida Score</i> | | | |
| <i>0-1 puntos</i> | 11 (44) | 17 (68) | 0.087 |
| <i>≥3 puntos</i> | 14 (56) | 8 (32) | |
| <i>Puntuación de peritonitis</i> | | | |
| <i>0-2 FR</i> | 12 (48) | 14 (56) | 0.57 |
| <i>≥3 FR</i> | 13 (52) | 11 (44) | |

4.2. Evaluación del rendimiento diagnóstico de la prueba de BDG

La concentración sérica de β -1,3-D-glucano mostró una capacidad discriminativa moderada a buena para identificar pacientes con aislamiento de *Candida spp.* en líquido peritoneal.

En el punto de corte tradicional de 80 pg/mL, mostró una sensibilidad de 72%, especificidad de 88%, LR+ de 6.0, LR- de 0.32, con un índice de Youden de 0.6. En el punto de 200 pg/mL, se observó sensibilidad de 44%, especificidad de 96%, LR+ de 11.0 y LR- de 0.58 con un índice de Youden de 0.4, peor rendimiento que de el corte tradicional.

En los 26 diferentes valores de BDG encontrados en el estudio, cuatro valores presentaron un índice de Youden óptimo de 0.6 (mayor dentro de la cohorte) que fueron los valores de 35, 36, 57 y 111 pg/mL. El corte de 35 pg/mL se determinó como el óptimo para descartar la enfermedad por su alta sensibilidad y manteniendo una especificidad aceptable y el corte de 165 pg/mL como el óptimo para la confirmación diagnóstica debido a su mayor LR+ en la cohorte. La sensibilidad, especificidad, LR+ y LR- de diferentes cortes clínicamente relevantes se resumen en la tabla 5.

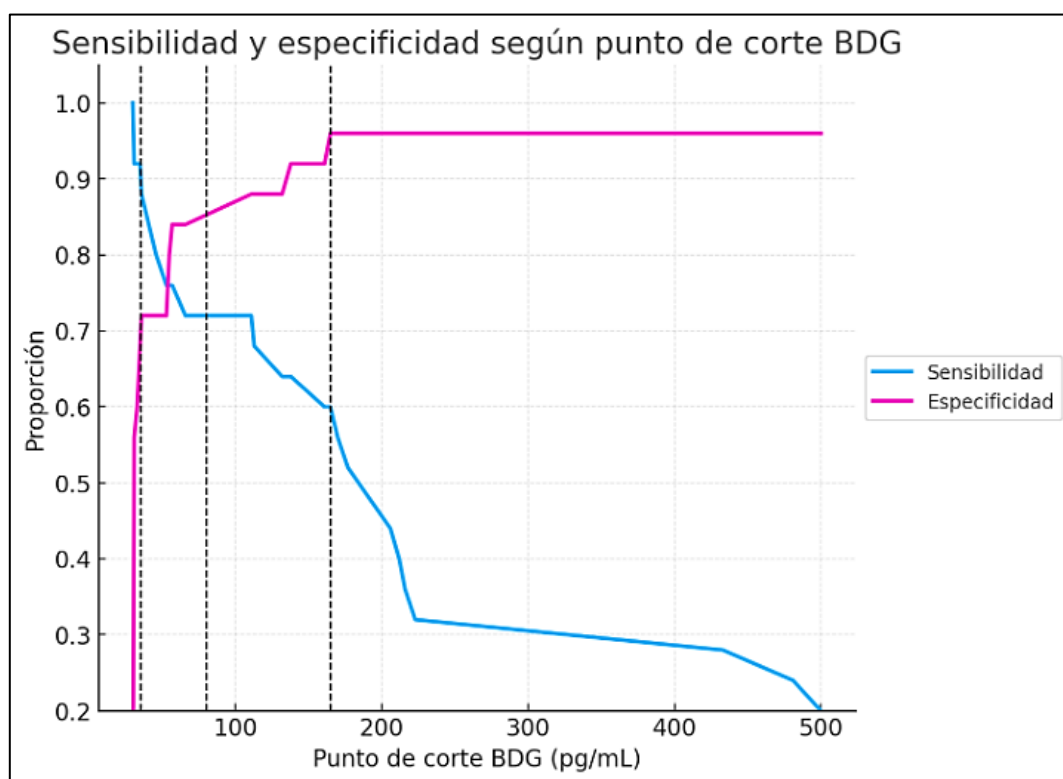
Tabla 5. Sensibilidad, especificidad y valores de verosimilitud para distintos cortes de BDG

| BDG pg/mL | Se | Sp | LR+ | LR- |
|------------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| 35 | 0.92 | 0.68 | 2.87 | 0.12 |
| 36 | 0.88 | 0.72 | 3.14 | 0.17 |
| 57 | 0.76 | 0.84 | 4.75 | 0.28 |
| 80 | 0.72 | 0.88 | 6 | 0.32 |
| 111 | 0.72 | 0.88 | 6 | 0.32 |
| 165 | 0.6 | 0.96 | 15 | 0.42 |
| 200 | 0.44 | 0.96 | 11 | 0.58 |

Nota: los valores máximos se resaltan con negrita.

Así mismo, se construyó una gráfica (figura 3) de sensibilidad y especificidad de acuerdo con los diferentes puntos de corte del BDG, resaltando el corte de 80 pg/dL, y los cortes de 35 y 165 pg dL que optimizaron los LR- y LR+, respectivamente.

Figura 3. Desempeño diagnóstico del BDG a lo largo de diferentes puntos de corte.

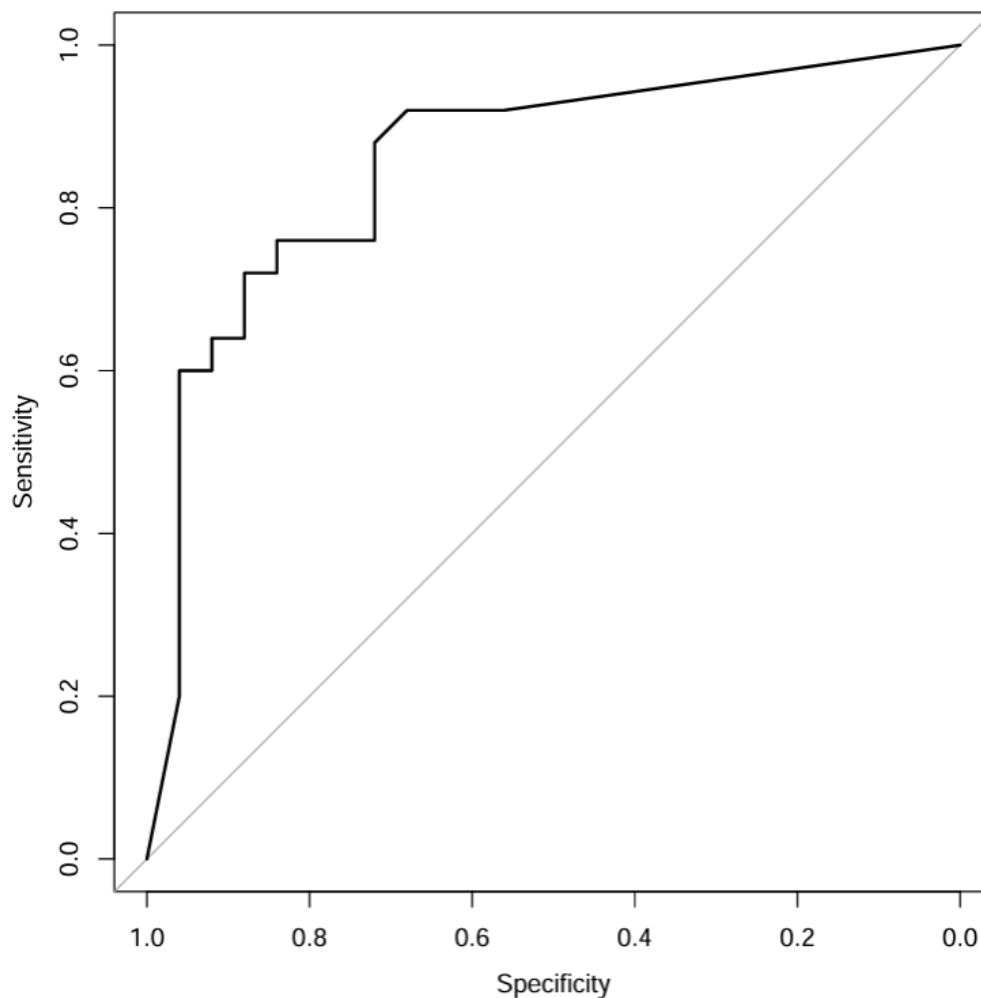


Nota: Líneas punteadas verticales corresponden en orden de izquierda a derecha a 35, 80 y 165 pg/dL

El área bajo la curva ROC clásica obtenida para el BDG fue de 0.858 (IC95%: 0.75–0.97). La estimación no paramétrica mediante el método de DeLong mostró un AUC de 0.830 (IC95%: 0.68–0.94). La concordancia entre ambos métodos indicó una estimación estable y sin evidencia de sobrestimación por efecto del tamaño muestral.

La reconstrucción de la curva de ROC no paramétrica se puede observar en la figura 4.

Figura 4. Curva de ROC no paramétrica estimada mediante método DeLong para el BDG sérico como prueba diagnóstica para CIA.



En cuanto al valor predictivo positivo y negativos de las pruebas, en escenarios de baja prevalencia, el BDG mostró un VPP bajo, aunque con un VPN consistentemente alto, lo cual refuerza su utilidad fundamental como prueba de exclusión. Con el corte de 80 pg/mL habitual y una prevalencia 1%, el VPP fue de 5.7%, mientras que el VPN alcanzó el 99.7% (tabla 6).

Al aplicar la prevalencia institucional de la UCI del HM, el VPP aumentó a 19.2%, manteniendo un VPN elevado de 98.8%. En la tabla 6, se pueden observar los diferentes valores predictivos negativos y positivos para los cortes de 35, 80, 165 y 200 pg/mL calculados para prevalencias clínicas hipotéticas y para la prevalencia observada en la UCI quirúrgica del Hospital México (3.8%).

Tabla 6. Valor predictivo negativo y positivo para distintos cortes de BDG con distintas prevalencias de la enfermedad

| BDG pg/mL | Prevalencia 1% | | *Prevalencia 3.8% | | Prevalencia 5% | | Prevalencia 10% | |
|-----------|----------------|------|-------------------|------|----------------|------|-----------------|------|
| | VPP | VPN | VPP | VPN | VPP | VPN | VPP | VPN |
| 35 | 2.8 | 99.9 | 10.2 | 99.5 | 13.1 | 99.4 | 24.2 | 98.7 |
| 80 | 5.7 | 99.7 | 19.2 | 98.8 | 24 | 98.4 | 40 | 96.6 |
| 165 | 13.2 | 99.6 | 37.2 | 98.4 | 44.1 | 97.9 | 62.5 | 95.6 |
| 200 | 10 | 99.4 | 30.3 | 97.8 | 36.7 | 97 | 55 | 93.9 |

Notas: (*) prevalencia observada en la UCI quirúrgica del Hospital México

4.3. Descripción de la microbiología

En la cohorte de casos en los 25 episodios observados, se aisló una única especie de *Candida* spp. en 22 y en los otros 3 cultivos hubo una coinfección por 2 especies de *Candida*. La especie predominante fue *C. albicans*, con 12 aislamientos (48% de los episodios de CIA), seguida de *N. glabratus* con 7 aislamientos, seguido de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *P. kudriavzevii*.

La coinfección bacteriana en las muestras de líquido peritoneal fue un hallazgo frecuente, se observó en 15 de 25 episodios en el grupo con CIA (60%). Por el contrario, la fungemia concomitante fue infrecuente, solo se documentó un episodio de candidemia por *C. albicans* en el contexto de CIA (4% de los casos). La tabla 7 presenta la frecuencia de las diferencias de cada especie y sensibilidad específica que mostró la prueba de BDD en diferentes cortes.

Tabla 7. Especies de *Candida* identificadas en las muestras de LP en frecuencia absoluta y relativa; y sensibilidad observada con el corte de BDG positivo tradicional

| Aislamiento | n (%) | Se BDG \geq 80 pg/mL |
|----------------------------------|---------|------------------------|
| <i>C. albicans</i> | 12 (48) | 0.83 |
| <i>N. glabratus</i> | 7 (28) | 0.71 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 2 (8) | 0.00 |
| <i>C. tropicalis</i> | 3 (12) | 0.67 |
| Otras especies de <i>Candida</i> | 4 (16) | 1.00 |

4.4. Asociaciones por modelos de regresión logística

4.4.1. Asociación con el diagnóstico de CIA

En el análisis univariado, un BDG \geq 80 pg/mL se asoció significativamente con ser un caso, con un OR de 18.9 (IC95%: 4.3–83.6, $p < 0.001$, pseudo- R^2 0.289), al igual que el punto de corte \geq 200 pg/mL (OR 18.8, IC95%: 2.2–162.0; $p = 0.007$), aunque este último con menor poder explicativo (pseudo- R^2 0.179).

En el modelo multivariado, que incluyó simultáneamente BDG (80 y 200 pg/mL), el *Candida Score*, la puntuación de peritonitis de Dupont, la edad y la comorbilidad medida como índice de Charlson; únicamente el BDG \geq 80 pg/mL mantuvo una asociación independiente con el desenlace de CIA, con un OR de 10.8 (IC95%: 1.5–79.1; $p = 0.019$). Ninguna de las otras variables mostró asociación significativa, determinando el BDG \geq 80 pg/mL como único predictor independiente de candidiasis intraabdominal en esta cohorte, con una pseudo- R^2 del modelo de 0.305. Los resultados del análisis multivariado se pueden observar la tabla 8.

Tabla 8. Variables independientes asociadas con CIA según regresión logística ajustada

| Variable | OR | IC 95% | P |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| BDG \geq 80 pg/mL | 10.77 | 1.47 – 79.11 | 0.019 |
| BDG \geq 200 pg/mL | 3.10 | 0.22 – 43.69 | 0.402 |
| <i>Candida Score</i> \geq 3 | 1.21 | 0.17 – 8.58 | 0.849 |
| Dupont \geq 3 FR | 0.85 | 0.14 – 5.25 | 0.863 |
| Edad (años) | 1.00 | 0.95 – 1.06 | 0.949 |
| Índice de Charlson | 1.05 | 0.73 – 1.52 | 0.783 |

Nota: los valores de la variable con asociación significativa se resaltan con negrita.

4.4.2. Asociación con BDG \geq 80 pg/mL

En el análisis univariado, se identificaron dos variables con asociación significativa con BDG \geq 80 pg/mL: el SOFA con un OR 1.40 (IC95% 1.15–1.72; p=0.001) y el *Candida Score* \geq 3 con un OR 5.25 (IC95% 1.55–17.77; p=0.008). El MPI, la puntuación de peritonitis de Dupont y otras variables clínicas no mostraron asociación significativa.

Sin embargo, en el análisis multivariado ajustado con variables de SOFA, MPI, *Candida Score* y puntuación de peritonitis de Dupont, únicamente SOFA se mantuvo como predictor independiente del BDG positivo. El modelo multivariado presentó LR $\chi^2 = 16.6$ con $p = 0.0023$, y una pseudo $R^2 = 0.274$; indicando adecuada capacidad explicativa, sin sobreajuste, y dejando en evidencia que el SOFA aporta la mayor parte del poder predictivo del modelo. De la misma forma, la curva ROC del modelo logístico multivariado mostró una AUC de 0.832, consistente con buena discriminación para predecir BDG positivo. Los resultados de este análisis se resumen en la tabla 9.

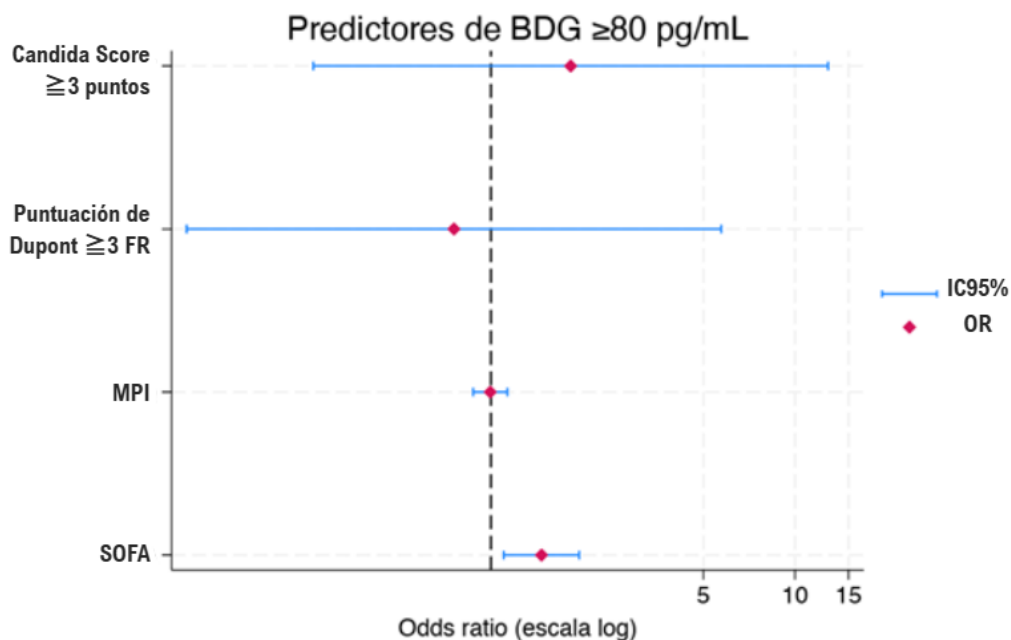
Tabla 9. Variables independientes asociadas a BDG \geq 80 pg/mL según regresión logística ajustada

| Variable | OR | IC 95% | p |
|-------------------------------|-------------|---------------|--------------|
| SOFA | 1.47 | 1.1 – 1.95 | 0.008 |
| MPI | 1.00 | 0.88 – 1.13 | 0.950 |
| <i>Candida Score</i> \geq 3 | 1.83 | 0.26 – 12.83 | 0.543 |
| Dupont \geq 3 FR | 0.76 | 0.10 – 5.72 | 0.787 |

Nota: valor con significancia estadística en negrita.

Para visualizar y comparar las estimaciones del análisis, se recreó un *forest plot*, este se puede observar en la figura 5

Figura 5. Forest plot de variables independientes asociadas a BDG ≥ 80 pg/MI



4.4.3. Asociación con mortalidad

En los modelos univariados dirigidos a predecir mortalidad hospitalaria, ni el BDG ≥ 80 pg/mL (OR 1.57; $p = 0.48$) ni BDG ≥ 200 pg/mL (OR 2.30; $p = 0.24$) ni el diagnóstico de CIA (OR 1.0; $p = 1$) ni el *Candida Score* (OR 3.18; $p = 0.078$) ni la puntuación de peritonitis de Dupont (OR 2.52; $p = 0.15$), se asociaron de forma significativa con mortalidad.

En el modelo multivariado ajustado por edad, índice Charlson, SOFA, MPI y BDG ≥ 80 pg/mL, ninguna variable alcanzó significancia, indicando que, en esta población, el BDG no fue un predictor de mortalidad, con una pseudo- R^2 del modelo de 0.252. Los resultados del análisis se pueden observar en la tabla 10.

Tabla 10. Variables como predictores de mortalidad hospitalaria en la cohorte por regresión logística

| Variable | OR | IC 95% | p |
|---------------------------|-----------|---------------|----------|
| <i>BDG ≥ 80 pg/mL</i> | 1.95 | 0.16 – 23.82 | 0.601 |
| <i>Diagnóstico de CIA</i> | 0.35 | 0.04 – 2.98 | 0.334 |
| <i>Edad (años)</i> | 0.97 | 0.92 – 1.02 | 0.277 |
| <i>Índice de Charlson</i> | 1.52 | 0.95 – 2.45 | 0.082 |
| <i>SOFA</i> | 1.23 | 0.93 – 1.63 | 0.150 |
| <i>MPI</i> | 1.06 | 0.93 – 1.21 | 0.371 |

4.5. Asociación de antifúngicos y mortalidad: cohorte de controles

En la cohorte de pacientes control, se evaluó la asociación entre el uso de antifúngicos y la mortalidad hospitalaria; 13 pacientes se encontraban con antifúngicos en curso al momento del diagnóstico de la CIA, 11 iniciaron antifúngicos posterior al reporte del gran del cultivo de líquido peritoneal y a un paciente no se le inició antifúngico del todo.

Se comparó la población que se encontraba con antifúngicos al momento de la toma del cultivo con los que lo iniciaron posteriormente (n=24): la mortalidad de los pacientes que se encontraban con tratamiento empírico fue de 38.5% (5/13) y la de los que lo iniciaron de forma dirigida con el reporte del cultivo fue de 18.2% (2/11).

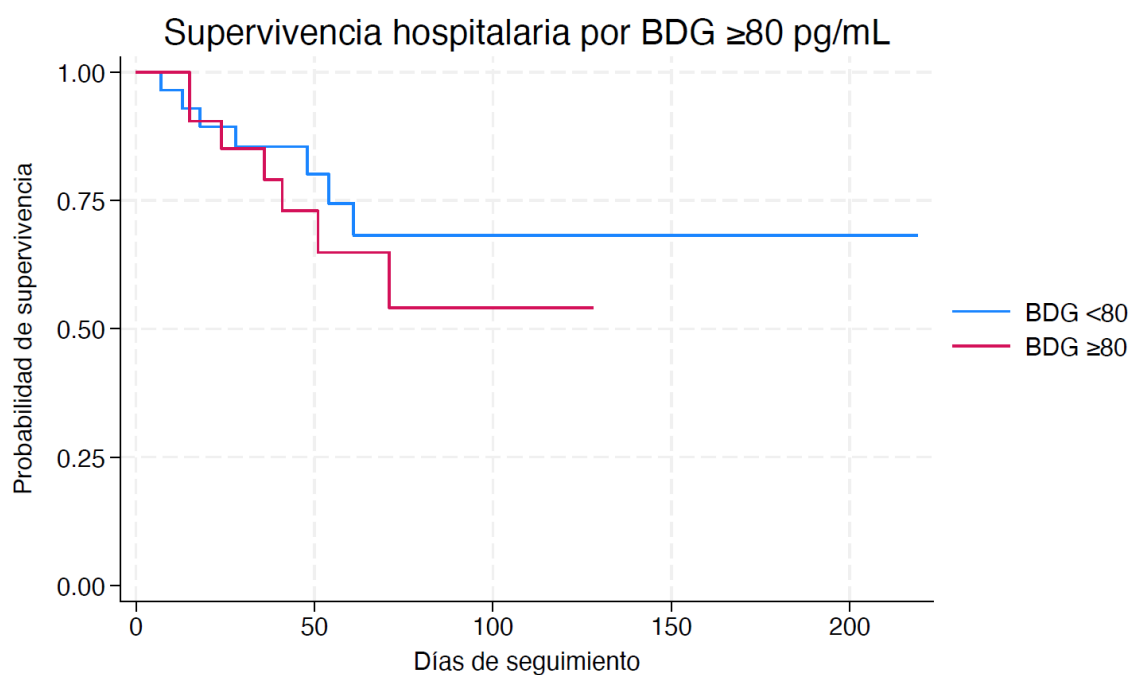
No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($\chi^2 = 1.19$; $p = 0.28$; Fisher = 0.386). La regresión logística mostró que el inicio del antifúngico empírico versus dirigido contra cultivo no se asoció con cambios en el riesgo de mortalidad: OR 2.81 (IC95% 0.42–18.74; $p=0.29$). Estos resultados sugieren que, en esta cohorte de controles, la mortalidad hospitalaria no estuvo influenciada por la administración de antifúngicos.

4.6. Análisis de supervivencia: Curvas de Kaplan-Meier

Se analizaron 50 pacientes con un total de 3 009 días-paciente de seguimiento con 14 fallecimientos (28%). El análisis de Kaplan–Meier no mostró diferencias

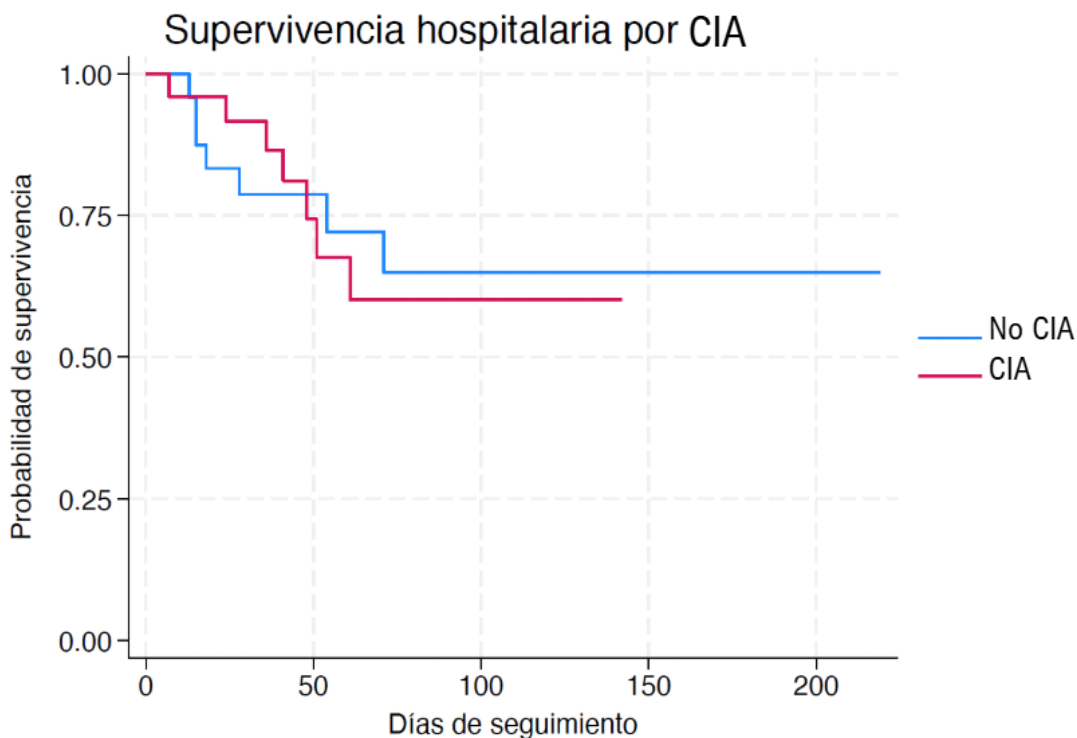
significativas en la supervivencia hospitalaria según el estado del BDG sérico. Para el punto de corte de $\text{BDG} \geq 80 \text{ pg/mL}$, las curvas de supervivencia fueron similares entre grupos ($\text{BDG} < 80$: 7 fallecimientos; $\text{BDG} \geq 80$: 7 fallecimientos), sin diferencias estadísticas mediante la prueba de log-rank ($\chi^2 = 0.49$; $p = 0.483$). De igual forma, en el punto de corte de $\text{BDG} \geq 200 \text{ pg/mL}$ tampoco se evidenció diferencias significativas en mortalidad ($\chi^2 = 1.53$; $p = 0.217$). En la figura 6, se recrea la curva de Kaplan-Meier para el $\text{BDG} \geq 80 \text{ pg/mL}$.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de acuerdo con $\text{BDG} \geq 80 \text{ pg/mL}$ (positivo) versus negativo



El diagnóstico de candidiasis intraabdominal como predictor de supervivencia también se evaluó mediante curvas de Kaplan–Meier, sin observarse diferencias entre los pacientes caso y los controles ($\chi^2 = 0.00$; $p = 0.963$). La recreación de la curva se puede observar en la figura 7.

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de acuerdo con diagnóstico de candidiasis intraabdominal (CIA) vs peritonitis no fúngica (no CIA)



En el análisis multivariado mediante modelos de Cox ajustados por $\text{BDG} \geq 80$ pg/mL, edad y la comorbilidad (Charlson); el BDG no se asoció con un incremento significativo en el riesgo de muerte hospitalaria (HR 1.52; $p = 0.442$) y la edad tampoco mostró asociación (HR 0.99; $p = 0.725$). Por su parte, el índice de Charlson presentó una tendencia hacia un mayor riesgo, pero sin alcanzar significancia estadística (HR 1.22; $p = 0.055$).

Un modelo ampliado que incluyó, además de las variables ya mencionadas, SOFA y el MPI, corroboró estos hallazgos. Este último presentó un LR χ^2 de 8.63 y $p = 0.125$ indicando que el conjunto de variables no presentó una asociación

independiente con mortalidad. Los resultados de este análisis se pueden observar resumidos en la tabla 11.

Tabla 11. Variables independientes asociadas con mortalidad determinado por modelo Cox ampliado

| Variable | HR | IC 95% | p |
|---------------------------|------|-------------|-------|
| <i>BDG ≥80 pg/mL</i> | 1.25 | 0.30 – 5.12 | 0.760 |
| <i>Edad (años)</i> | 0.99 | 0.96 – 1.03 | 0.576 |
| <i>Índice de Charlson</i> | 1.23 | 0.95 – 1.59 | 0.116 |
| <i>SOFA</i> | 1.19 | 0.94 – 1.50 | 0.145 |
| <i>MPI</i> | 1.01 | 0.91 – 1.12 | 0.888 |

Por último, para determinar el supuesto de riesgos proporcionales, se verificó mediante la prueba de Schoenfeld, tanto a nivel global ($p = 0.324$) como para cada covariable individual, ninguna variable alcanzó una $p > 0.05$, lo que indica que los modelos de Cox estimados son válidos.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

5.1. Resultados clave

Se logró una excelente comparabilidad basal entre los grupos (pacientes con y sin CIA), sin diferencias significativas en variables demográficas ni clínicas (tipo de peritonitis, foco intraabdominal, tipo de muestra), lo que refuerza la validez interna de los hallazgos.

Las concentraciones de BDG sérico se encontraron significativamente más elevadas en los casos de CIA, con un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.858 (IC 95% 0.74–0.95), lo que indica una capacidad discriminadora de moderada a buena.

Por su parte, el umbral tradicional de 80 pg/mL demostró una sensibilidad del 72% y una especificidad del 88% (LR+ = 6.0; LR- = 0.32). De forma paralela, en el análisis exploratorio, múltiples puntos de corte alcanzaron el índice de Youden óptimo. El corte de 35 pg/mL se comportó como el mejor para descartar enfermedad (Se 0.92, Sp 0.68, LR- 0.12), y el de 165 pg/mL evidenció la mejor razón de verosimilitud positiva (Sp 0.96, LR+ 15) con posible utilidad para uso confirmatorio.

En los modelos logísticos, el BDG ≥ 80 pg/mL se asoció de manera fuerte e independiente con CIA en el modelo univariado, incluso tras ajustar por edad, comorbilidad y escalas de riesgo fúngico (*Candida score* y puntuación de peritonitis de Dupont), no se identificó otra variable con asociación independiente a CIA. De forma paralela, se identificó que la puntuación SOFA se asoció significativamente como predictor independiente de un BDG positivo (≥ 80 pg/mL), sugiriendo que la positividad del biomarcador podría estar vinculada al grado de disfunción orgánica.

No se encontró una asociación significativa y robusta entre el BDG, el diagnóstico de CIA, las escalas de riesgo o la oportunidad del inicio del antifúngico con la mortalidad hospitalaria.

5.2. Comparación con la literatura e implicaciones clínicas

5.2.1. Utilidad diagnóstica de BDG

Los hallazgos de este estudio son consistentes con la literatura que reconoce al BDG como un biomarcador útil para apoyar el diagnóstico de CIA; sin embargo, difieren parcialmente en la magnitud del rendimiento diagnóstico descrito en series previas. En el estudio multicéntrico de Tissot et al. (40), un BDG ≥ 80 pg/mL alcanzó una sensibilidad de 0.83 y una especificidad de 0.40, mientras que Corrales et al. (23) identificaron un punto de corte óptimo cercano (82.6 pg/mL) con sensibilidad de 0.85 y especificidad de 0.76.

En esta cohorte, el umbral de 80 pg/mL mostró un rendimiento aceptable, con una sensibilidad inferior y una especificidad superior respecto a lo reportado por Corrales et al. y más cercana a la observada por Tissot et al. Estas discrepancias podrían atribuirse a diferencias en la composición y gravedad de las poblaciones evaluadas, en la sincronización temporal entre la medición del BDG y la obtención del líquido peritoneal, en la distribución de especies (particularmente la proporción de *C. parapsilosis*) o a variaciones metodológicas en el aislamiento microbiológico en las distintas series.

Cabe destacar el contraste con los hallazgos de Dupont et al. (41), quienes reportaron un desempeño pobre del BDG sérico (AUC 0.52; IC95% 0.39–0.65). La cohorte analizada por Dupont era sustancialmente más grave, con un SOFA mediano de 14 (IQR 11.5–16.0) (49). En este estudio, precisamente el SOFA se asoció de manera independiente con la positividad del BDG, lo que sugiere que la disfunción orgánica avanzada podría mediar las concentraciones séricas del biomarcador y reducir su capacidad discriminativa, fenómeno ya descrito en pacientes críticamente enfermos.

Tissot et al. (40) también evaluaron la utilidad de mediciones seriadas, demostrando que la positividad en al menos dos determinaciones consecutivas ≥ 80 pg/mL aumentaba la especificidad (0.40 a 0.78), aunque con una caída de la sensibilidad (0.83 a 0.65) (40). Este hallazgo subraya la influencia de la cinética y del número de

determinaciones en la interpretación del BDG, especialmente en contextos de alta prevalencia, en los cuales el BDG podría funcionar mejor como herramienta confirmatoria que como estrategia de descarte.

Debido al diseño retrospectivo y al tamaño limitado de la cohorte, no fue posible explorar el rendimiento del BDG seriado; sin embargo, los datos de Tissot et al. sugieren que una segunda determinación dentro de las 72 horas podría aumentar aún más la especificidad y modificar la utilidad clínica actual del BDG en el diagnóstico de CIA.

Desde esta perspectiva, los hallazgos apoyan la noción de que la capacidad diagnóstica del BDG no es constante, sino que depende mucho del contexto clínico. Esta variabilidad obliga a interpretar el BDG como parte de un marco diagnóstico contextualizado y no como una prueba universalmente aplicable.

Un segundo elemento relevante es que el índice de Youden mostró valores máximos en puntos de corte intermedios (35–111 pg/mL), sin un único umbral dominante. Respalda la idea de que el punto de corte óptimo dependerá del balance clínico que se desee, sea minimizar falsos negativos o reducir falsos positivos.

En unidades de cuidados intensivos con baja prevalencia de CIA, resulta razonable privilegiar un punto de corte con alta sensibilidad y LR- bajos para su uso como herramienta de exclusión diagnóstica como el corte de 35 pg/mL. Aunque valores ≥ 165 pg/mL alcanzaron el mayor LR+ y el mayor VPP dentro de esta cohorte, estos valores predictivos absolutos permanecen limitados en un entorno de baja prevalencia, lo que reduce su utilidad en este escenario.

En la cohorte estudiada por Novy et al. (13), la prevalencia de CIA alcanzó el 44% (pacientes en unidades de cuidados intensivos con abdomen quirúrgico); en el medio costarricense no existen datos locales que describan la prevalencia exacta dentro de este grupo de pacientes críticos, lo que limita la posibilidad de realizar comparaciones directas. No obstante, una prevalencia tan elevada sugiere que el

rendimiento del BDG como prueba confirmatoria en esta población podría ser aún mayor que el estimado en este estudio (11).

Es de destacar que valores altos de BDG podrían integrarse dentro de un enfoque bayesiano secuencial o dentro de un algoritmo multivariado que incluya otros predictores clínicos y de laboratorio independientes. Tal como señalan Clancy y Nguyen (5), la interpretación de BDG como un biomarcador Bayesiano puede ser especialmente útil para discriminar falsos positivos y reducir la exposición innecesaria a antifúngicos de amplio espectro, optimizando recursos y minimizando potenciales efectos adversos.

5.2.2. Microbiología

En cuanto a la microbiología, el predominio de *C. albicans* seguido de *N. glabratus* y otras especies no-*albicans* es consistente con la epidemiología descrita en otras series de CIA (23,40,49); de igual forma, la baja frecuencia de la candidemia. La frecuente coinfección bacteriana observada en las muestras de líquido peritoneal coincide con la naturaleza habitualmente polimicrobiana de la peritonitis secundaria y terciaria, además, refuerza la relevancia de interpretar el BDG dentro de un escenario de infección mixta, diferente a como puede ser, por ejemplo, en escenarios de pacientes con inmunosupresión severa.

5.2.3. Asociaciones con mortalidad

La ausencia de asociación significativa entre el BDG, el desenlace de CIA y la oportunidad de inicio del tratamiento antifúngico con la mortalidad hospitalaria sugiere que, en esta cohorte, el biomarcador refleja fundamentalmente la presencia de infección fúngica, pero no la gravedad global del paciente. Este hallazgo coincide con lo reportado en otras series (40,49).

El hallazgo de que la oportunidad de inicio del antifúngico (empírico vs. dirigido tras el Gram) no modificó significativamente la mortalidad podría indicar que, en esta cohorte, la enfermedad fúngica invasiva tiene un peso relativamente menor en la evolución crítica inmediata del paciente quirúrgico en comparación con otros

determinantes pronósticos. No obstante, estos resultados no permiten afirmar que el inicio empírico de antifúngicos sea desaconsejable, ya que el tamaño muestral limitado reduce la capacidad para detectar diferencias importantes en desenlaces como la mortalidad.

Un desafío persistente en la literatura, y también evidenciado en este estudio, es la dificultad para distinguir de forma robusta entre colonización peritoneal y verdadera infección intraabdominal por *Candida*. La ausencia de herramientas diagnósticas simples, rápidas y altamente específicas limita la capacidad de establecer el impacto real de las infecciones fúngicas intraabdominales sobre el pronóstico del paciente quirúrgico; una mejora en este campo podría modificar la interpretación clínica del BDG y del uso temprano de antifúngicos.

5.3. Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas del estudio destacan: (A) un diseño de casos y controles pareado en un mismo entorno hospitalario, con grupos bien balanceados en edad, comorbilidad, tipo de peritonitis y foco intraabdominal, lo que reduce el riesgo de confusión; (B) La utilización de un estándar de referencia microbiológico claro; (C) Un análisis exhaustivo de puntos de corte mediante curvas ROC, índices de Youden y razones de verosimilitud, que permite adaptar el uso del BDG a distintos escenarios clínicos.

Sin embargo, el estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño muestral es relativamente reducido (n=50; 25 casos y 25 controles), lo que restringe la precisión de las estimaciones, en especial en los modelos multivariados y en los análisis estratificados por especie de *Candida*. Asimismo, se trata de un estudio monocéntrico realizado en un hospital de tercer nivel, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos a otros entornos con diferente epidemiología fúngica o patrones de uso de antifúngicos.

Por otra parte, aunque se ajustó por algunas escalas clínicas relevantes (*Candida score*, puntuación de peritonitis de Dupont, índice de Charlson), no puede

descartarse la presencia de confusión residual debido a variables no medidas, como la carga inicial de inóculo, variaciones en la técnica quirúrgica o diferencias en el manejo postoperatorio.

Adicionalmente, la cohorte analizada estuvo compuesta exclusivamente por pacientes postquirúrgicos críticos en UCI con peritonitis, un subgrupo de alta gravedad. Este espectro clínico tan particular limita la extrapolación de los resultados a poblaciones menos graves o a otros escenarios quirúrgicos, dado que tanto la prevalencia de CIA como la gravedad sistémica —estrechamente relacionada con puntuaciones como SOFA— pueden modificar de manera importante el rendimiento diagnóstico del BDG.

Finalmente, el diseño de casos y controles es adecuado para evaluar el desempeño diagnóstico del biomarcador; sin embargo, resulta menos apropiado para explorar asociaciones causales entre BDG y desenlaces duros como la mortalidad. Esta limitación metodológica podría contribuir a explicar la ausencia de asociaciones significativas en los análisis de supervivencia.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

1. En esta cohorte, el BDG sérico mostró una capacidad discriminativa moderada a buena para identificar infección intraabdominal por *Candida* spp., con un AUC de 0.858 (IC95% 0.74–0.95).
2. El punto de corte de 80 pg/mL se comportó, como un umbral balanceado (Se 72%, Sp 88%).
3. El análisis de múltiples cortes identificó el corte de 35 pg/mL como el mejor corte para descartar la enfermedad (mejor VPN) y el de 165 pg/mL como el mejor corte confirmatorio por su LR+ elevado, pero con un VPP limitado por la baja prevalencia de la enfermedad.
4. El BDG ≥ 80 pg/mL se asoció de forma importante con la presencia de CIA en los modelos logísticos, mientras que el *Candida score*, el índice de Dupont y las escalas de gravedad no mostraron una asociación independiente tan robusta.
5. El SOFA se asocia de forma independiente a la positividad de un BDG ≥ 80 pg/mL, lo que sugiere un impacto importante de la disfunción orgánica en el rendimiento del BDG como prueba en esta población.
6. Ni el BDG ni el desenlace de CIA ni los *scores* clínicos explorados mostraron ser predictores independientes de mortalidad hospitalaria, lo que sugiere que el principal rol del BDG en este contexto podría ser más diagnóstico que pronóstico.

CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES

7.1. Recomendaciones para la práctica clínica

1. Se recomienda considerar la medición de BDG sérico en pacientes postquirúrgicos con peritonitis y sospecha de CIA.
2. Emplear puntos de corte con alto valor predictivo negativo (VPN) como herramienta de exclusión, concretamente en unidades con baja prevalencia de CIA. En estos escenarios, una medición de BDG puede ayudar a suspender de forma segura el tratamiento antifúngico empírico.
3. Reservar los puntos de corte con mayor especificidad para apoyar decisiones confirmatorias, especialmente cuando la sospecha clínica es elevada o existen factores de riesgo fuertes. Su utilidad es mayor como variable Bayesiana que como prueba universal de diagnóstico.
4. Se sugiere utilizar el BDG de forma cautelosa en los pacientes con mayor disfunción orgánica en CIA debido al posible menor rendimiento discriminatorio en esta población.
5. Evitar utilizar el BDG como marcador pronóstico de mortalidad en CIA; las decisiones sobre escalamiento terapéutico y manejo intensivo deben seguir guiadas por el criterio clínico, índices de gravedad, respuesta hemodinámica y control del foco quirúrgico.

7.2. Recomendaciones para futuras investigaciones

1. Se recomienda replicar y validar estos hallazgos en estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral, que permitan estimaciones más precisas y análisis por subgrupos (especies no-*albicans*, SOFA elevado vs bajo, etc.).
2. Evaluar la utilidad de la monitorización seriada de BDG en CIA, para definir su papel en el seguimiento de la respuesta al tratamiento antifúngico y la decisión de suspender o prolongar la terapia.

3. Desarrollar y validar modelos bayesianos secuenciales que integren BDG con *scores* clínicos (*Candida score*, puntaje de peritonitis de Dupont), variables de laboratorio y hallazgos de imagen, con el objetivo de optimizar la selección de pacientes que realmente se benefician del tratamiento antifúngico.
4. Finalmente, se recomienda plantear estudios prospectivos y ensayos clínicos más rigurosos en el diagnóstico de CIA, incorporando herramientas de referencia más robustas (biopsia peritoneal, métodos moleculares, PCR multiespecie, T2*Candida*, CATGA) y un *gold standar* más estricto. La estandarización del diagnóstico permitiría construir una herramienta definitiva y validada para distinguir colonización de infección, optimizando el uso de antifúngicos y reduciendo resistencia, toxicidad y costos hospitalarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Novy E, Esposito M, Debourgogne A, Roger C. Reevaluating the Value of (1,3)- β -D-Glucan for the Diagnosis of Intra-Abdominal Candidiasis in Critically Ill Patients: Current Evidence and Future Directions. *Journal of Fungi*. 2025 Feb 1;11(2).
3. Pramod J, Vijayakumar C, Srinivasan K, Maroju NK, Raj Kumar N, Balasubramaniyan G. Clinical Significance of *Candida* in an Intraoperative Peritoneal Specimen with Perforation Peritonitis: An Institutional Perspective. *Cureus*. 2018 Mar 5;
4. Deckers C, Montesinos I, Plum PE, Bassetti M, Honoré PM. Invasive *Candida* in the abdomen: how to differentiate infection from colonization. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2025.
5. Clancy CJ, Nguyen MH. Non-culture diagnostics for invasive candidiasis: Promise and unintended consequences. Vol. 4, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2018.
6. Bassetti M, Giacobbe DR, Agvald-Ohman C, Akova M, Alastruey-Izquierdo A, Arikian-Akdagli S, et al. Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. *Intensive Care Med*. 2024 Apr 1;50(4):502–15.
7. Pemán J, Aguilar G, Valía JC, Salavert M, Navarro D, Zaragoza R. 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 Jul 1;34(3):130–42.
8. García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. Vol. 31, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013. p. 230–9.
9. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Sep 15;71(6):1367–76.

10. Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: The guidelines - Forgotten non-candidemic invasive candidiasis. Vol. 39, Intensive Care Medicine. 2013. p. 2226–30.
11. 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*. 2023 Dec 1;27(1).
12. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, et al. Risk Factors for Intra-Abdominal Candidiasis in Intensive Care Units: Results from EUCANDICU Study. *Infect Dis Ther*. 2022 Apr 1;11(2):827–40.
13. Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, Thompson GR, Ostrosky-Zeichner L, Govrins MA. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Dec 1;10(1).
14. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, 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.
15. Laine ME, Flannery AH, Moody B, Thompson Bastin ML. Need for expanded Candida Score for empiric antifungal use in medically critically ill patients? Vol. 23, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2019.
16. Hall AM, Poole LAL, Renton B, Wozniak A, Fisher M, Neal T, et al. Prediction of invasive candidal infection in critically ill patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care*. 2013 Mar 18;17(2).
17. Garret C, Canet E, Corvec S, Boutoille D, Péron M, Archambeaud I, et al. Impact of prior antibiotics on infected pancreatic necrosis microbiology in ICU patients: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec 1;10(1).
18. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003 Mar 1;31(3):752–7.
19. Sahoo B, Goyal R, Dutta S, Joshi P, Sanyal K. *Candida albicans*: Insights into the Biology and Experimental Innovations of a Commonly Isolated Human Fungal Pathogen. *ACS Infectious Diseases*. American Chemical Society; 2025.



20. Novy E, Esposito M, Birckener J, Germain A, Losser MR, Machouart MC, et al. Reappraisal of intra-abdominal candidiasis: insights from peritoneal fluid analysis. *Intensive Care Medicine Experimental* . 2023 Dec 1;11(1).
21. Farach S, Ghneim MH, Bruns B, Mowery NT, Diaz JJ. Complications of damage-control abdominal surgery: What you need to know. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2025.
22. Rasilainen SK, Juhani MP, Kalevi LA. Microbial colonization of open abdomen in critically ill surgical patients. *World Journal of Emergency Surgery*. 2015 Jun 25;10(1).
23. Corrales I, Giménez 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 Oct 18;53(2):199–204.
24. Corrales I, Giménez 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 Oct 18;53(2):199–204.
25. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019 Jun 1;45(6):789–805.
26. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011 Feb;49(2):665–70.
27. Xie M, Shao J, Wan Z, Yan T, Zhu S, Li S, et al. Detection of *Candida* DNA in peritoneal fluids by PCR assay optimizing the diagnosis and treatment for intra-abdominal candidiasis in high-risk ICU patients: A prospective cohort study. *Front Microbiol*. 2023 Jan 5;13.
28. Borman AM, Johnson EM. Changes in fungal taxonomy: mycological rationale and clinical implications. Vol. 36, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2023.
29. Krifors A, Ullberg M, Castegren M, Petersson J, Sparrelid E, Hammarström H, et al. T2Candida Assay in the Diagnosis of Intraabdominal Candidiasis: A Prospective Multicenter Study. *Journal of Fungi*. 2022 Jan 1;8(1).

30. Ibelings MS, Maquelin K, Endtz HP, Bruining HA, Puppels GJ. Rapid identification of *Candida* spp. in peritonitis patients by Raman spectroscopy. *Clinical Microbiology and Infection*. 2005;11(5):353–8.
31. Wang K, Luo Y, Zhang W, Xie S, Yan P, Liu Y, et al. Diagnostic value of *Candida* mannan antigen and anti-mannan IgG and IgM antibodies for *Candida* infection. *Mycoses*. 2020 Feb 1;63(2):181–8.
32. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care*. 2016 Jan 1;20(1).
33. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Guinea J, Valerio M, Alonso R, Escribano P, et al. Potential role of *Candida albicans* germ tube antibody in the diagnosis of deep-seated candidemia. *Med Mycol*. 2014 Apr 1;52(3):270–5.
34. Associates of Cape Code I. Assay for (1,3)- β -D-Glucan in Serum, Fungitell® Assay, Instructions for use. 2024 May 9 [cited 2025 Aug 18];11. Available from: https://www.fungitell.com/pdfs/Fungitell_multilang_pisheets/Fungitell%20Insert%20PN001268_Rev13_EN.pdf
35. Finkelman MA. Specificity influences in (1 \rightarrow 3)- β -d-glucan-supported diagnosis of invasive fungal disease. Vol. 7, *Journal of Fungi*. MDPI AG; 2021. p. 1–15.
36. Lass-Flörl C. Beyond guidelines: what do I need to know when dealing with fungal diagnostics? *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2025 Jul; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X2500357X>
37. Abe M, Kimura M, Araoka H, Taniguchi S, Yoneyama A. Serum (1,3)-beta-D-glucan is an inefficient marker of breakthrough candidemia. *Med Mycol*. 2014 Oct 27;52(8):835–40.
38. Mikulska M, Magnasco L, Signori A, Sepulcri C, Dettori S, Tutino S, et al. Sensitivity of Serum Beta-D-Glucan in Candidemia According to *Candida* Species Epidemiology in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Journal of Fungi*. 2022 Sep 1;8(9).
39. Forster J, Dichtl K, Wagener J. Lower beta-1,3-D-glucan testing cut-offs increase sensitivity for non-albicans *Candida* species bloodstream infections. *Mycoses*. 2022 May 1;65(5):500–7.

40. Tissot F, Lamothe F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, et al. β -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Nov 1;188(9):1100–9.
41. Novy E, Laithier FX, Machouart MC, Albuisson 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 Anestesiol*. 2018 Dec 1;84(12):1369–76.
42. 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 Mar 1;61(3).
43. Kanamori H, Kanemitsu K, Miyasaka T, Ameku K, Endo S, Aoyagi T, et al. Measurement of (1-3)- β -D-Glucan Derived from Different Gauze Types [Internet]. Vol. 217, *Tohoku J. Exp. Med*. 2009. Available from: <http://www.wako-chem.co.jp/rinyaku/products/biseibutu/index.html>
44. Szyszkowitz A, Zurl C, Herzeg A, Berger A, Gemes G, Mitteregger M, et al. Serum 1,3-beta-D-glucan values during and after laparoscopic and open intestinal surgery. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Dec 1;5(12).
45. Held J, Kohlberger I, Rappold E, Grawitz AB, Häckera G. Comparison of (1 \rightarrow 3)- β -d-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and cand-tec candida antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol*. 2013 Apr;51(4):1158–64.
46. Koncan R, Favuzzi V, Ligozzi M, Sorrentino A, Cornaglia G, Cascio G Lo. Cross-reactivity of *Nocardia* spp. in the fungal (1-3)- β -D-glucan assay performed on cerebral spinal fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;81(2):94–5.
47. Kritikos A, Poissy J, Poissy J, Croxatto A, Bochud PY, Pagani JL, et al. Impact of the beta-glucan test on management of intensive care unit patients at risk for invasive candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2020 Jun 1;58(6).
48. Obuchowski NA. Sample size calculations in studies of test accuracy. *Stat Methods Med Res*. 1998 Dec;7(4):371–92.
49. 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? *Journal of Fungi*. 2022 May 1;8(5).

ANEXOS

Anexo 1. Licencia de publicación

| | | | |
|---|--------------------------------------|--|---|
|  | UNIVERSIDAD DE COSTA RICA |  | SEP Sistema de Estudios de Posgrado |
|---|--------------------------------------|--|---|

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Fabio Ernesto Montero González, con cédula de identidad 1-1555-0776, en mi condición de autor del TFG titulado Utilidad clínica de la prueba β -1,3-D-Glucano para el diagnóstico de peritonitis por Candida spp. en pacientes post quirúrgicos admitidos en la UCI del Hospital México, en el periodo de Enero 2022 a Diciembre 2024

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:


Nombre Completo: Fabio Ernesto Montero Gonzalez

Número de Carné: B14291 Número de cédula: 1-1555-0776

Correo Electrónico: drmontalez@gmail.com

Fecha: 12/12/2025 Número de teléfono: +50683410447

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Pablo Álvarez Aguilar



FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.