UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA "ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CANDIDIASIS INVASORA EN NEONATOS DE CUIDADOS INTENSIVOS E INTERMEDIOS DEL INPER"

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN

INFECTOLOGÍA

Presenta

DRA. ANGÉLICA PEDRAZA AMADOR

Profesora Titular del Curso de Especialización en Infectología

DRA. NOEMÍ GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO

Asesor de Tesis

DR. RAFAEL GALVÁN CONTRERAS

Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Infectología

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN

Ciudad de México, 2021.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

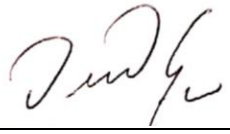
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

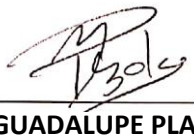
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE CANDIDIASIS INVASORA EN NEONATOS DE CUIDADOS INTENSIVOS E INTERMEDIOS DEL INPer”

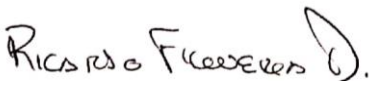


DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DRA. NOEMI GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Infectología
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

DR. RAFAEL GALVÁN CONTRERAS
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Infectología
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Rafa, por su apoyo y guía fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

A mis padres, por su amor y apoyo incondicional, por el cariño y la motivación que me han dado a cada paso.

A mis hermanas, por alegrar mi existencia y acompañarme siempre, sin importar el camino.

A mi esposo, el amor de mi vida, por ser la persona más maravillosa del mundo, por apoyarme todos estos años y por compartir el camino conmigo.

A mis compañeros, por tantas vivencias compartidas, tanto de medicina como de la vida.

A mis maestros, por su conocimiento y enseñanzas.

ABREVIATURAS

CI: Candidiasis invasora

DE: Desviación estándar

ECN: Enterocolitis necrotizante

EG: Edad gestacional

gr: Gramos

IAAS: Infecciones asociadas a la atención de la salud

INPer: Instituto Nacional de Perinatología

ISQ: Infección de sitio quirúrgico

NPT: Nutrición parenteral

CVC: Catéter venoso central

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

RN: Recién nacido

RNPT: Recién nacido pretérmino

RNMBPN: Recién nacido con peso muy bajo al nacimiento

SDG: Semanas de gestación

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

UCIREN: Unidad de cuidados intermedios al recién nacido

UVEH: Unidad de vigilancia epidemiológica hospitalaria

ÍNDICE

1. RESUMEN……..6

2. INTRODUCCIÓN……..10

3. MARCO TEÓRICO……...11

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, JUSTIFICACIÓN……18

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA……..18

7. FACTORES DE RIESGO A CONSIDERAR……20

8. HIPÓTESIS……21

9. OBJETIVOS……...22

10. MATERIAL Y MÉTODOS……..23

A. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

B. DISEÑO DEL ESTUDIO

C. CRITERIOS DE SELECCIÓN GRUPO CASOS

D. CRITERIOS DE SELECCIÓN GRUPO CONTROLES

E. CATEGORIZACIÓN DE VARIABLES

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y CONSIDERACIONES ÉTICAS…29

10. RESULTADOS ……30

A. GRUPO DE CASOS

B. GRUPO DE CONTROLES

C. CÁLCULO DE ODDS RATIO DE FACTORES DE RIESGO

D. DETERMINACIÓN DE PREVALENCIA DE CI

11. DISCUSIÓN……..53

12. CONCLUSIONES……..56

13. PROPUESTAS……57

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES……...58

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……..59

RESUMEN

Introducción: La candidiasis invasora es una de las entidades nosológicas que más afectan a los neonatos hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos. La prematurez, el peso extremadamente bajo al nacimiento, el uso de antimicrobianos de amplio espectro, la colocación de dispositivos invasivos diversos, son factores que incrementan la posibilidad de desarrollar infección diseminada por *Candida sp.* En la literatura se estipula que *Candida albicans* es el principal agente oportunista fúngico implicado en infecciones invasivas en neonatos de riesgo. En el INPer se da atención a una gran cantidad de neonatos de "riesgo" para el desarrollo de Candidiasis invasora. Si bien, la prevalencia de la entidad es baja en el INPer, la identificación de factores de riesgo implicados en el desarrollo de la misma es fundamental para generar estrategias preventivas.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de Candidiasis invasora en los pacientes hospitalizados en UCIN y UCIREN del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, observacional, transversal de Casos y Controles. Se emplearon los expedientes de los pacientes y formato de captura de IAAS 9010-12 de neonatos con diagnóstico de candidiasis invasora en cada una de sus variantes (infección sanguínea, de sistema nervioso central y/o infección de tracto urinario). Se obtuvieron datos de los expedientes clínicos, así como datos recolectados de los formatos 9010-12 de IAAS en pacientes neonatales perteneciente a la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiologia. Se tomaron 38 casos confirmados de candidiasis invasora con 38 controles, relación 1:1, y se hizo análisis de riesgo con determinación de Odds ratio para para variables predictoras: Peso al nacimiento menor a 1000 gr, edad gestacional menor a 28 SDG, género masculino, uso de dispositivos intravasculares, permanencia mayor a 10 días de los mismos, uso de antimicrobianos, duración de manejo con estos mayor a 5 días, antecedente de patología en tracto gastrointestinal, uso y duración mayor a 7 días de nutrición parenteral.

Resultados: Se usó la prueba T de Student para comparar los 2 grupos (casos y controles), respecto a características representadas como variables numéricas: para establecer la homogeneidad de ambos y comparabilidad entre los grupos. En este estudio analítico, se encontró diferencia estadísticamente significativa sólo en la variable referente a la duración de NPT para ambos grupos (p=0.004) en las demás variables el valor de p fue mayor a 0.05, lo cual establece que no existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos comparados. Al realizar el cálculo de Odds Ratio se encontró asociación como factor de riesgo estadísticamente significativa (p<0.05) para Duración en días de manejo antimicrobiano de amplio espectro mayor a 5 días, tiempo de instalación de dispositivos endovenosos mayor a 10 días y duración de NPT mayor a 7 días. Por otro lado, la prevalencia de CI en neonatos del INPer fue de 2.13%

Discusión y Conclusiones: De los factores de riesgo descritos en la literatura para el desarrollo de CI neonatal, en nuestro estudio se encontró sólo a la duración de terapia antimicrobiana de amplio espectro, duración de administración de NPT y duración de colocación de dispositivos endovenosos cono factores estadísticamente significativos predisponentes para el desarrollo de CI neonatal. El resto de variables, como género masculino, peso al nacer y edad gestacional que en múltiples publicaciones se establecen como sólidos determinantes de riesgo en CI, en este estudio no tuvieron peso significativo. Posiblemente la explicación radica en que en nuestro estudio el grupo de casos y controles presentaban características demográficas muy similares en cuando a edad gestacional, peso al nacimiento y distribución por género. En el presente estudio la prevalencia de CI neonatal fue de 2.13%; menor a lo reportado en muchos centros hospitalarios con atención de pacientes neonatales. *Candida albicans* representó el patógeno más implicado recuperado en los 38 casos estudiados.

Palabras clave: *Candidiasis invasora neonatal, factores de riesgo, antimicrobianos de amplio espectro, nutrición parenteral, prematurez, peso extremadamente bajo al nacimiento, prevalencia.*

ABSTRACT

Introduction: Invasive candidiasis is one of the nosological entities that most affect neonates hospitalized in Intensive Care Units. Prematurity, extremely low birth weight, use of broad-spectrum antimicrobials, placement of invasive devices, are factors that increase the possibility of developing disseminated *Candida sp.* infection. The literature stipulates that *Candida albicans* is the main fungal opportunistic agent involved in invasive infections on high-risk neonates. In our institution, medical attention is given to a large number of neonates at risk for the development of invasive Candidiasis. Although the prevalence of the entity is low at the INPer, identifying risk factors involved in its development is essential to generate preventive strategies.

Objective: To identify the risk factors associated with the development of invasive candidiasis in patients hospitalized at the Neonatal intensive and intermediate Care Units of the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes".

Materials and Methods: An analytical, retrospective, observational, cross-sectional study of Cases and controls was carried out. Patient records and IAAS 9010-12 capture format of the neonates with diagnosis of invasive candidiasis in each one of its variants (blood infection, central nervous system infection and/or urinary tract infection) were used. Data was obtained from the clinical records and IAAS 9010-12 formats of the Infectious Diseases and Epidemiology Unit. 38 confirmed cases of invasive candidiasis were obtained; with 38 controls added, for a 1:1 ratio. Risk analysis was performed with determination of Odds ratio for predictive variables such as: Birth weight less than 1000 gr, gestational age less than 28 SDG, male gender, Use of intravascular devices, permanence of these greater than 10 days, use of antimicrobials and duration greater than 5 days, history of pathology of the gastrointestinal tract, use and duration greater than 7 days of parenteral nutrition.

Results: Student's T-test was used to compare 2 groups (cases and controls), regarding characteristics represented as numerical variables: to establish the homogeneity of both groups its comparability. In this analytical study, a statistically significant difference was found only in the variable Duration of TPN for both groups ($p = 0.004$). On the other variables, the p value was

greater than 0.05, which establishes that there was no statistically significant difference between the compared groups. When calculating the Odds Ratio, association was found as a statistically significant risk factor ($p < 0.05$) for Duration in days of broad-spectrum antimicrobial management greater than 5 days, time of installation of intravenous devices greater than 10 days and duration of TPN greater than 7 days. The prevalence of IC in neonates of the INPer was 2.13%.

Discussion and Conclusions: Of the risk factors described in the literature for the development of neonatal IC, in our study only that the duration of broad-spectrum antimicrobial therapy, duration of TPN administration and duration of intravenous device placement were statistically significant. Other factors, such as male gender, birth weight, and gestational age that are established as solid risk determinants in multiple publications, were not statistically significant. The possible explanation lies in the fact that in our study both groups (cases and controls) presented very similar demographic characteristics (gestational age, birth weight and gender distribution). In this study, the prevalence of neonatal IC was 2.13%, lower than the reported in many hospitals for neonatal patients. *Candida albicans* was the most frequent specie.

Key words: *Neonatal invasive candidiasis, risk factors, broad-spectrum antimicrobials, parenteral nutrition, prematurity, extremely low birth weight, prevalence.*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Candida* spp son una de las causas principales de morbimortalidad en el recién nacido pretérmino, especialmente en aquellos de peso bajo y muy peso bajo al nacimiento.

La incidencia de candidiasis invasoras (CI) en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos (RN) prematuros y de bajo peso de nacimiento, asociado a cambios en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

La frecuencia de CI es variable dependiendo del centro y de la complejidad de éste.[1] Los datos existentes se basan en estudios multicéntricos, principalmente norteamericanos, con limitados reportes sobre la incidencia de CI en Latinoamérica, por lo que parece fundamental que cada UCIN evalúe cuál es la tasa de incidencia de infecciones invasoras por *Candida* spp, con el objetivo de establecer una adecuada estrategia local de vigilancia, prevención, diagnóstico y manejo.

MARCO TEÓRICO

MICROBIOLOGÍA

Candida spp es un género de hongo dimórfico de la familia *Saccharomycetaceae.* Distribuido mundialmente, tanto en el medio ambiente como en el cuerpo humano; ya sea como parte de la microbiota o como patógeno oportunista. Por lo tanto, las infecciones pueden ser de origen endógeno como exógeno.

Se reconocen alrededor de 150 especies, de las cuales son patógenos humanos aproximadamente 17; siendo la especie más frecuente: *C. albicans*.

Las formas patógenas son las levaduras, las cuales se reproducen por gemación, formando blastoconidias. Las especies reconocidas como causales de infección en el humano, tienen la capacidad de formar pseudomicelios (excepto *C. glabrata*). Pueden formar hifas: *C. albicans, C. tropicalis* y *C. dubliniensis.*

Al ser parte del microbioma y un microorganismo oportunista, su virulencia es relativamente baja; sin embargo, se han descrito factores de virulencia que influyen en la invasión como patógeno: adaptación al pH, adhesinas, enzimas, adhesinas, formación de biofilm, transición morfológica a formas filamentosas con capacidad infectante, entre otros.

El tipo de inmunidad más necesario para combatir las infecciones por hongos es la celular; aunque la inmunidad innata es también de suma importancia.

El estándar de oro para diagnóstico (dependiendo del tipo de infección) es con cultivo microbiológico; los medios más usados son: Sabouraud, PDA y CHROMagar. También ha cobrado importancia la determinación de 1,3-β-d-glucano, aunque no es patognomónico ya que se puede encontrar en otros microorganismos.

EPIDEMIOLOGÍA

Según datos obtenidos de literatura anglosajona, *Candida* spp es el principal microorganismo causal de micosis oportunistas en el medio intrahospitalario. En el grupo de RN pretérmino con muy bajo peso al nacimiento, *Candida albicans* ocupa el tercer lugar como agente causante de sepsis neonatales tardías; definidas como aquellas que ocurren después de las 72 horas de vida, luego de *Staphylococcus* coagulasa negativa y *Staphylococcus aureus*.

En otra serie se reportó como agente etiológico en 2-4% de sepsis neonatal temprana y 10-12% de sepsis neonatal tardía.[17]

En neonatos, *C. albicans* ocupa 58% de los aislados en sangre; sin embargo, la frecuencia de otras especies como *Candida parapsilosis* (34%) ha ido en aumento en los últimos 10 años. Menos frecuente es el aislamiento de *Candida glabrata* (4%) y *Candida tropicalis* (2%).[1]

La incidencia de CI es inversamente proporcional al peso de nacimiento. En el grueso de neonatos, se ocurren de 5 a 10 casos por cada 100,000 nacidos vivos y 0.5-2% en recién nacidos hospitalizados en terapia intensiva. [15] Esto aumenta a 2.6 a 16.7% en RNPT de MBPN y superiores a 20% en RN pretérmino extremo. [1]

La CI en RN pretérmino extremo presenta una mortalidad de 20% a pesar del tratamiento antifúngico apropiado y hasta 60% de ellos desarrollan secuelas neurológicas significativas. [1]

Las infecciones por *Candida* spp dependen principalmente de las trasmisión cruzada por un individuo portador, por colonización del neonato y/o por penetración del microorganismo a través de las barreras epiteliales. La colonización precede usualmente a la infección. Los tejidos frecuentemente colonizados son piel, tracto gastrointestinal, áreas intertriginosas. [15]

La principal fuente de infección ocurre desde la colonización cutánea y gastrointestinal. Se presume que 5% de los RN presenta colonización gastrointestinal al momento de ingresar a una UCIN, llegando a 50% en la primera semana y 75% al mes de vida. La principal fuente de adquisición de *C. albicans* es el canal del parto, a diferencia de *C. parapsilosis* que se asocia en mayor medida a una transmisión horizontal, aunque una no excluye la otra. Se han comunicado brotes de CI por *C. parapsilosis* en UCIN, secundarios a la transmisión por las manos del personal.[1]

Puede ocurrir también transmisión de *Candida* spp de la piel materna a la mucosa oral del niño, en casos de madres con mastitis por *Candida* spp. [15]

La Red Latinoamericana de Enfermedades Fúngicas Invasoras, un grupo formado por médicos infectólogos, microbiólogos, micólogos, oncólogos y especialistas en trasplantes, pertenecientes a 23 hospitales de 8 países de la región, ha desarrollado guías para el diagnóstico y manejo de la CI en RN, niños y adultos. Se realizó un estudio de vigilancia entre noviembre 2008 y octubre de 2010, con el objetivo de conocer la epidemiología de las candidemias en nuestro continente. Durante el período de estudio se registraron 302 episodios de candidemia en pacientes bajo 18 años de edad, 89 de ellos (29%) en RN (< 28 días). La incidencia de candidemia en niños fue de 0.81/1.000 egresos hospitalarios. Las principales especies aisladas en neonatos fueron *C. albicans* (43.8%), *C. parapsilosis* (27%) y *C. tropicalis* (14.6%); con muy baja frecuencia de *Candida guilliermondii* (4.5%), *Candida krusei* (4.5%) y *C. glabrata* (3.4%).[1]

En literatura de EUA, se reporta *C. albicans* en 60-75%, *C. parapsilosis* 20-30%, seguidas por el resto de especies. Es de importancia el aumento en las especies no albicans. Asimismo, en dicho país ha habido una disminución en los casos de CI, posiblemente por uso racional de antibióticos y profilaxis antifúngica. [15]

FACTORES DE RIESGO

Los RNPT de MBPN y RNPT extremos presentan una mayor susceptibilidad a infectarse por *Candida* spp, condición atribuible a la inmadurez de su sistema inmune, al empleo de procedimientos invasores prolongados, como ventilación mecánica (VM), nutrición parenteral (NPT), catéter venoso central (CVC) a la transmisión cruzada a través de las manos del personal de salud, a la exposición a diversos medicamentos que favorecen el sobrecrecimiento de hongos (antimicrobianos de amplio espectro, corticosteroides postnatales, antiácidos) y a las probables complicaciones gastrointestinales presentes en este grupo (principalmente enterocolitis necrosante), entre otras. **(Cuadro 1)**

Cuadro 1: Factores de riesgo de Candidiasis Invasora. Adaptado de: Santolaya y cols. [1]

Edad gestacional y peso al nacimiento	Medicamentos	Enfermedades	Otros factores
<28 sdg	- Antimicrobianos de amplio espectro: cefalosporinas de 3° o 4° generación, carbapenémicos, etc.	- ECN	- CVC
<1000 gr	- Bloqueadores H2 - Inhibidores de bomba de protones	- Perforación focal intestinal - Enfermedades o malformaciones intestinales complicadas que requieren >7 días de ayuno - Candidiasis cutánea congénita	- Cánula endotraqueal - Colonización ≥3 sitios

La colonización por *Candida* spp se considera un factor de riesgo de progresión a candidiasis invasora. El porcentaje de RNPT extremos colonizados que presentan una CI varía entre 7 y 28%

en diferentes series. Además, se ha reportado colonización del 5-10% de neonatos hospitalizados en UCIN; porcentaje que aumenta con el tiempo de ingreso, siendo 50% a la semana y 65% al mes.[10]

Manzoni y cols. [2], comunicaron una tasa de progresión a CI de 27.5%, en los pacientes colonizados por *Candida* spp en tres o más sitios versus 7.2% en aquellos RN pretérmino extremos no colonizados ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en la progresión a CI en aquellos RN con colonización de un sitio. La mediana de tiempo en que se desarrolló la CI fue a los 21 días de vida.

Existen escasos datos de colonización por *Candida* spp en neonatos en Latinoamérica. En un estudio prospectivo realizado en la UCIN del Complejo Hospitalario San Borja-Arriarán[3], se detectó colonización, de al menos un sitio, en 13.6% RN pretérmino de MBPN. La colonización rectal fue la más frecuente y en el período de tiempo observado no hubo progresión a candidemia.

Existe otro grupo de pacientes que, sin ser prematuros extremos, presentan también un riesgo elevado de CI: son los pacientes con patología quirúrgica abdominal (gastrosquisis, onfalocele, atresia intestinal, fístula traqueo-esofágica, enfermedad de Hirschsprung complicada, entre otras) que requieren ayuno prolongado (> 7 días) y apoyo de NPT. Se ha descrito la translocación de *Candida* spp y su paso al torrente sanguíneo, especialmente desde el tracto gastrointestinal inmaduro y las zonas de anastomosis quirúrgicas recientes, como factores predictores independientes de CI. [1]

Se explican, por compromiso de barreras epiteliales: intubación, dispositivos centrales, cirugía, patología abdominal.

Los dispositivos y catéteres intravasculares además, pueden producir biofilm que dificulte el manejo. [10]

Por incremento en densidad de colonización son los factores que promueven el sobrecrecimiento: antibióticos de amplio espectro, antiácidos, estreroides, colonización de sitios múltiples.

Se definen como antibióticos de amplio espectro a aquellos con actividad contra una amplia gama de bacterias patógenas, tanto Gram positivas como negativas; por ejemplo: ampicilina, piperacilina-tazobactam, clindamicina, amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos. En cambio, un antibiótico de espectro reducido solo es eficaz contra familias específicas de bacterias, como: amikacina, vancomicina, claritromicina.

En diversos estudios de China[18, 19] se encontró que el uso previo de carbapenémico es de alto riesgo para candidemia, especialmente con duración prolongada.

Figueras y cols. [10] determinaron como duración de antimicrobianos de riesgo aquella mayor a 5 días ya que esta favorece la alteración de la Microbiota, permitiendo la invasión de *Candida* sp a tejidos.

PROFILAXIS

Las especies de *Candida* spp colonizan la piel y las membranas mucosas del 60% de los neonatos en estado crítico y pueden evolucionar rápidamente a infección invasiva[4], siendo las infecciones por hongos la tercera causa más común de infecciones asociadas a la atención de la salud en recién nacidos. [5]

Prematuridad, bajo peso al nacer, uso de antibióticos (principalmente cefalosporinas), exposición a más de 2 antibióticos, exposición a bloqueadores H2, cirugía gastrointestinal, uso de nutrición parenteral > 5 días, uso de emulsión lipídica durante > 7 días, falta de alimentación enteral y presencia de un catéter central se han asociado con un mayor riesgo de candidiasis invasiva, y en

recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1000 g), la candidiasis invasora se ha asociado con una mortalidad del 73% o deterioro del neurodesarrollo. [6]

Estudios más recientes indican que la candidiasis invasora ha disminuido en UCIN en los Estados Unidos desde 1997, probablemente secundaria al uso generalizado de fluconazol como profilaxis y disminución del uso de antibióticos antibacterianos de amplio espectro. En un estudio de 709,325 niños de 322 UCIN manejados por Pediatrix Medical Group de 1997 a 2010, la incidencia anual de candidiasis invasiva entre bebés con un peso al nacer de 750-999 gr disminuyó de 24.2 a 11.6 episodios por cada 1000 pacientes, y de 82.7 a 23.8 episodios por cada 1000 pacientes entre los bebés con un peso al nacer <750 g. La profilaxis con fluconazol aumentó entre todos los lactantes con RN MPBN a lo largo de los años, con el mayor aumento entre los recién nacidos que pesan <750 gr al nacer, aumentando de 3.8 por cada 1.000 recién nacidos en 1997 a 110.6 por 1000 recién nacidos en 2010. El uso de antibacterianos de amplio espectro disminuyó concomitantemente en todos los pacientes, desde 275.7 por 1000 pacientes en 1997 a 48.5 por 1000 pacientes en 2010. [7]

Se ha recomendado la profilaxis con fluconazol intravenoso a 3 mg / kg dos veces por semana en neonatos prematuros con peso al nacer <1000 g o edad gestacional ≤ 27 semanas de gestación, comenzando dentro de los primeros 2 días después del nacimiento. En lactantes que pesan 1000-1500 gr, la profilaxis puede ser considerada por UCIN individuales con altas tasas de candidiasis invasiva.[8]

No ha habido evidencia de desarrollo de resistencia al fluconazol con este régimen en neonatos, aunque se ha documentado una mayor resistencia al fluconazol en unidades de cuidados intensivos para adultos. La nistatina oral también ha demostrado ser efectiva para la profilaxis, pero no se puede utilizar cuando los niños tienen íleo, enterocolitis necrosante o perforación intestinal, todas las afecciones con un alto riesgo de infección invasiva por *Candida* spp. [9]

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo más relevantes asociados al desarrollo de Candidiasis invasora en neonatos hospitalizados en UCIN y UCIREN (terapia intensiva e intermedia) del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" en el periodo comprendido del 1 de enero 2011 al 1 marzo 2020?

JUSTIFICACION

El tipo de pacientes que se manejan en la terapia neonatal del INPer (UCIN y UCIREN) son sumamente vulnerables al desarrollo de infecciones por agentes oportunistas, debido a la gran cantidad de factores de riesgo (extrínsecos a intrínsecos) a los que se encuentran sometidos, como son: necesidad de nutrición parenteral, uso de antimicrobianos de amplio espectro, cateterismo, prematurez extrema, peso extremadamente bajo al nacimiento.

Por ello, el generar un estudio de análisis de riesgo para determinar los factores más importantes en el desarrollo de candidiasis invasora es de vital importancia para establecer una significancia estadística y tomar las medidas pertinentes en materia de prevención debido a la alta mortalidad que esta entidad nosológica puede generar en los neonatos de riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los neonatos, especialmente aquellos con prematurez y muy bajo peso al nacimiento, son una población con importante susceptibilidad de presentar infección por *Candida* spp; por diversas particularidades, entre las que se encuentran la condición propia de sistema inmunológico inmaduro, necesidad de hospitalización en prácticamente todos estos pacientes (muchas veces prolongada), alta tasa de infecciones bacterianas o sospecha de las mismas que requieren esquemas antibióticos diversos, nutrición parenteral y cirugías secundarias a patología abdominal y/o respiratoria congénita o adquirida, uso de técnicas invasivas como catéteres venosos, colocación de cánula orotraqueal y ventilación mecánica, necesidad de fármacos que alteran la microbiota normal y favorecen el desarrollo anormal de hongos.

En el INPer, no se han efectuado estudios recientes para establecer la relación entre factores de riesgo y desarrollo de Candidiasis Invasora en cualquiera de sus variantes (candidemia, candiduria, infección de Sistema Nervioso Central, etc.) en neonatos de UCIN y UCIREN.

La falta de estudios epidemiológicos en este sentido limita la toma de decisiones y la generación de estrategias preventivas de esta condición frecuente y responsable de elevada morbilidad y mortalidad en nuestro medio.

FACTORES DE RIESGO A CONSIDERAR

En este estudio se consideraron los siguientes factores de riesgo:

- Peso al nacimiento menor a 1000 g. [1]
- Edad gestacional menor a 28 sdg. [1]
- Género masculino. [11]
- Uso de dispositivos intravasculares. [1]
- Permanencia >10 días de dispositivos intravasculares. [10]
- Exposición a antimicrobianos. [1]
- Duración de manejo con antimicrobianos mayor a 5 días. [10]
- Antecedente de patología y/o cirugía en tracto gastrointestinal. [11]
- Uso de nutrición parenteral. [1]
- Duración >7 días de nutrición parenteral.[11]

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

El peso al nacimiento menor a 1000 gr, edad gestacional menor a 28 sdg, género masculino, uso y duración de dispositivos intravasculares, antecedente de exposición a antimicrobianos, duración >5 días de manejo con antimicrobianos, antecedente de patología y/o cirugía en tracto gastrointestinal, uso y duración de NPT; son factores que favorecen el desarrollo de Candidiasis invasora en pacientes hospitalizados en UCIN y UCIREN del INPer.

HIPÓTESIS NULA

No existe asociación entre: el peso al nacimiento menor a 1000 gr, edad gestacional menor a 28 sdg, género masculino, uso y duración de dispositivos intravasculares, antecedente de exposición a antimicrobianos, duración >5 días de manejo con antimicrobianos, antecedente de patología y/o cirugía en tracto gastrointestinal, uso y duración de NPT; y el desarrollo de Candidiasis invasora en pacientes hospitalizados en UCIN y UCIREN del INPer.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de Candidiasis invasora en los pacientes hospitalizados en UCIN y UCIREN del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Detectar si existe diferencia estadísticamente significativa entre las variables independientes que favorecen el desarrollo de Candidiasis Invasora entre el grupo de casos y el grupo control.
- Determinar las principales especies de *Candida* spp que afectan a los neonatos hospitalizados en UCIN y UCIREN del INPer en la última década.
- Establecer el impacto de la duración de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, como factor desencadenante de candidiasis invasora.
- Promover prácticas sanitarias seguras y uso prudente de antimicrobianos de amplio espectro para disminuir las tasas de CI en pacientes de UCIN y UCIREN del INPer de acuerdo a los resultados encontrados.
- Conocer la prevalencia de CI en neonatos del INPer durante el periodo establecido.

MATERIAL Y MÉTODOS

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Por finalidad del estudio: Analítico.
- Por secuencia temporal: Transversal.
- Por control de la asignación: Observacional.
- Por inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos: Retrospectivo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Casos y controles.

Se realizó revisión de casos individuales de neonatos hospitalizados en UCIN y UCIREN del INPer, con infección demostrada por *Candida albicans* y *Candida no albicans.*

El diagnóstico se definió por clínica y cultivos de diferentes especímenes biológicos en todos los casos (sangre, líquido cefalorraquídeo, orina), con demostración microbiológica del agente; registradas por la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología a través de la UVEH (antes llamado Departamento de Epidemiología Hospitalaria), a través del proceso de vigilancia epidemiológica activa y pasiva en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2011 al 01 de marzo del 2020.

Se utilizó el formato 9010-12 para detección de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) en pacientes neonatales como fuente de información para captura de variables, la recolección de información fue retrolectiva, ya que la obtención se basó de formatos archivados por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH).

Con base a lo establecido en la literatura se realizó una base de datos con las variables que más comúnmente se asocian a Candidiasis invasora, ya mencionadas en las líneas anteriores.

Para este estudio consignamos como variables determinantes, predictoras o independientes a las siguientes:

- Peso al nacimiento menor a 1000 gr.
- Edad gestacional menor a 28 sdg.
- Género masculino.
- Uso de dispositivos intravasculares.
- Permanencia >10 días de dispositivos intravasculares.
- Exposición a antimicrobianos.
- Duración de manejo con antimicrobianos mayor a 5 días.
- Antecedente de patología y/o cirugía en tracto gastrointestinal.
- Uso de nutrición parenteral.
- Duración >7 días de nutrición parenteral.

Se registraron 38 casos de Candidiasis Invasora en pacientes de UCIN y UCIREN que se compararon con 38 controles (pacientes neonatales que no desarrollaron CI), para una relación caso-control 1:1, se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana y moda), medidas de dispersión (desviación estándar), se utilizó prueba T de Student para comparación de 2 grupos independientes y para establecer la relación causal se estableció una determinación Odds Ratio (razón de momios).

PROCEDIMIENTO

Se realizó un análisis de casos de Candidiasis Invasora que se registraron por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) del Departamento de Epidemiología Hospitalaria del INPer (ahora Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología).

CRITERIOS DE SELECCIÓN GRUPO CASOS

Criterios de entrada:

- **Criterios de inclusión:**
    - Pacientes neonatos hospitalizados en UCIN y UCIREN del INPer en el período comprendido entre el 1 de enero de 2011 al 1 de marzo de 2020.

- Con cuadro clínico de SRIS y cultivo microbiológico con desarrollo de alguna especie de *Candida* spp.
- Pacientes con cultivos microbiológicos demostrados en orina, LCR y sangre (líquidos corporales que se consideran estériles).
- Cultivos que se realizaron con técnica antiséptica estricta.
- Pacientes con manejo antimicrobiano de amplio espectro previo al desarrollo del evento de CI: ampicilina, amoxicilina/clavulanato, cefotaxima, piparacilina/tazobactam, meropenem, clindamicina, metronidazol.
- Se incluyeron todos los casos confirmados de candidiasis en neonatos de enero de 2011 a marzo de 2020 (38 casos).

Criterios de salida:

- **Criterios de exclusión:**
  - Pacientes neonatos de TIMN y alojamiento conjunto.
  - Pacientes con muestras de orina tomadas por bolsa colectora o con desarrollo de 2 o más morfologías en el cultivo de prima, sangre o LCR (reflejo de contaminación).
  - Pacientes que fueron manejados con fluconazol de forma continua debido a peso bajo (profilaxis), previo a la ocurrencia del evento de Candidiasis invasora.
  - Pacientes que no contaran con hoja de captura formato 9010-12 completamente lleno o con registro de notas en expediente electrónico incompleto (a partir del año 2014).
  - Pacientes que recibieron antimicrobianos de espectro reducido previo al desarrollo de CI (amikacina, claritromicina, azitromicina, eritromicina, vancomicina).
- **Criterios de eliminación:**
  - Pacientes que cumplieron con criterios de inclusión pero no se mostraba el desarrollo y evolución completa en expediente electrónico; situación que

complicaría la determinación de: días de NPT, días de antimicrobianos de amplio espectro, días de estancia hospitalaria.

CRITERIOS DE SELECCIÓN GRUPO CONTROL

Criterios de entrada:

- **Criterios de inclusión:**
  - Pacientes neonatales hospitalizados en UCIN y UCIREN del INPer en el período comprendido entre el 1 de enero de 2011 al 1 de marzo de 2020.
  - Pacientes que no desarrollaron infección por *Candida* spp, durante su estancia hospitalaria.
  - Pacientes con características demográficas similares al grupo de casos (finalidad de hacer grupos homogéneos y comparables).
  - Pacientes que tuvieron manejo antimicrobiano previo y pacientes sin antecedentes de manejo antimicrobiano previo.
  - Se incluyeron 38 controles.

Criterios de salida:

- **Criterios de exclusión:**
  - Pacientes neonatos de TIMN y alojamiento conjunto.
  - Pacientes con demostración de *Candida* spp en alguna muestra microbiológica estéril.
  - Pacientes que no contaran con hoja de captura formato 9010-12 completamente lleno o con registro de notas en expediente electrónico incompleto (a partir del año 2014)
- **Criterios de eliminación:**
  - Pacientes que cumplieron con criterios de inclusión pero no se mostraba el desarrollo y evolución completa en expediente electrónico; situación que complicaría la determinación de: días de NPT, días de antimicrobianos de amplio espectro, días de estancia hospitalaria.

CATEGORIZACIÓN DE VARIABLES

Las variables definidas para este estudio se pueden categorizar de manera general por su naturaleza y por causalidad. **(Cuadros 2 y 3)**

Cuadro 2: Categorización de variables por su naturaleza.

Nombre de la variable	Categorización	Expresión
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino / Femenino
Peso al nacimiento	Cuantitativa discreta	En gramos: 860 gr, 1720 gr
Edad gestacional al nacimiento	Cuantitativa continua	En semanas: 28.1, 35.4
Uso de dispositivos IV	Cualitativa nominal dicotómica	SI / NO
Duración (días) de dispositivos IV	Cuantitativa continua	En días: 5,10, 35
Uso de antimicrobianos previo a IAAS	Cualitativa nominal dicotómica	SI / NO
Duración de antimicrobianos de amplio espectro	Cuantitativa continua	En días: 7,14, 21
Uso de NPT	Cualitativa nominal dicotómica	SI / NO
Duración de NPT	Cuantitativa continua	En días: 14, 30
Antecedente de patología o intervención en trato gastrointestinal	Cualitativa nominal dicotómica	SI / NO
Desarrollo de Candidiasis Invasora	Cualitativa nominal dicotómica	SI / NO

Cuadro 3: Categorización de variables por causalidad.

Nombre de la variable	Categorización
Edad gestacional al nacer menor a 28 SDG	Independiente
Peso al nacer menor a 1000 gr	Independiente
Exposición a antimicrobianos de amplio espectro	Independiente
Duración en días de manejo antimicrobiano de amplio espectro	Independiente
Uso de dispositivos endovenosos	Independiente
Duración de instalación de dispositivos endovenosos	Independiente
Uso de NPT	Independiente
Duración en días de NPT	Independiente

Antecedente de patología de tracto gastrointestinal o intervención quirúrgica a nivel de tracto gastrointestinal	Independiente
Género masculino	Independiente
Desarrollo de Candidiasis Invasora	Dependiente

Los factores de riesgo (variables independientes) para el desarrollo de Candidiasis invasora (CI), se catalogaron de acuerdo a lo establecido en la literatura como principales factores de riesgo para el desarrollo de CI e infecciones oportunistas en neonatos de Unidad de Cuidados Intensivos:

- Peso al nacimiento menor a 1000 gr.
- Edad gestacional menor a 28 sdg.
- Género masculino.
- Uso de dispositivos intravasculares.
- Permanencia >10 días de dispositivos intravasculares.
- Exposición a antimicrobianos.
- Duración de manejo con antimicrobianos mayor a 5 días.
- Antecedente de patología y/o cirugía en tracto gastrointestinal.
- Uso de nutrición parenteral.
- Duración >7 días de nutrición parenteral.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva: proporciones, medidas de tendencia central (medias), medidas de dispersión (DE).

Determinación de Prueba T de Student para 2 grupos independientes (grupo de casos y grupo de controles).

Finalmente, se usó estadística inferencial para determinación de la asociación entre la variable independiente y la variable dependiente con el uso de la razón de momios OR (Odds ratio) con intervalo de confianza al 95%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Ley General de Salud, artículo 17, en materia de investigación clínica en seres humanos, se cataloga como una investigación, SIN RIESGO, debido a que se trata de un estudio retrospectivo, y la información se obtuvo de expedientes clínicos, no se realizó intervención alguna con las pacientes. Es un estudio de casos y controles retrospectivo.

RESULTADOS

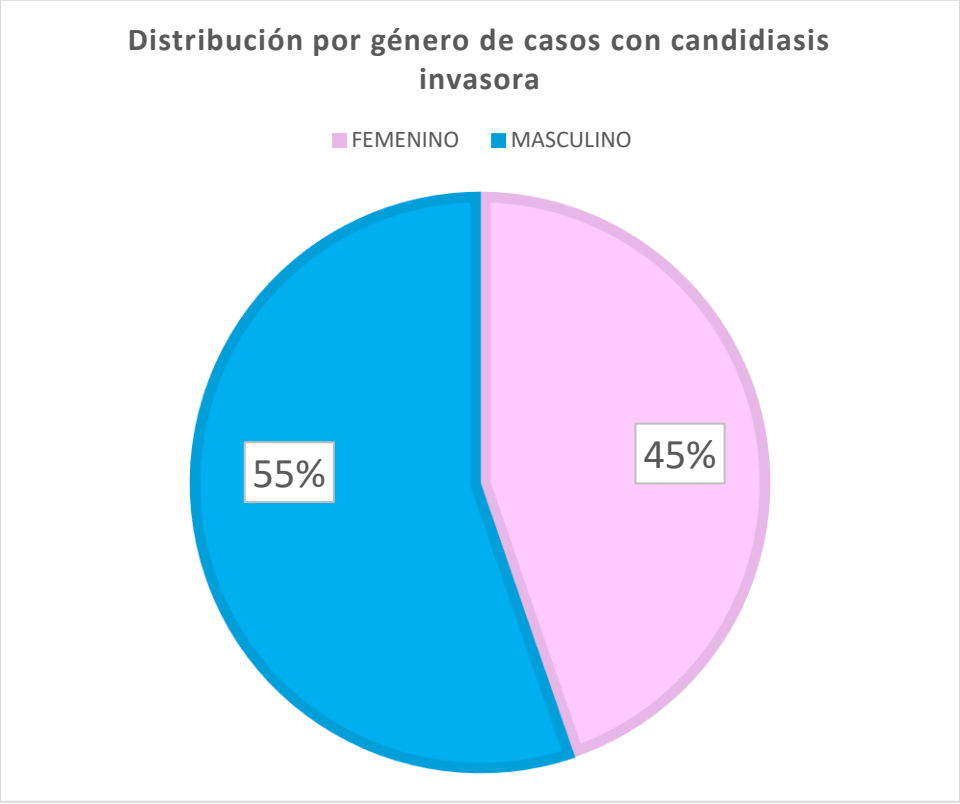
GRUPO DE CASOS:

En periodo comprendido entre 01 de enero 2011 y 01 de marzo del año 2020 se registraron 38 eventos de CI en UCIN y UCIREN del INPer, tomando en cuenta los criterios de selección ya mencionados en la metodología.

Se hizo comparación con 38 controles. Se hizo un estudio de casos y controles retrospectivo con una proporción 1:1

Del grupo de neonatos con CI en UCIN y UCIREN (casos): 17 (45 %) correspondieron a pacientes del género femenino y 21 a pacientes de género masculino (55 %). **(Gráfico 1)**

Gráfico 1: Casos de Candidiasis Invasora en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020 por género.

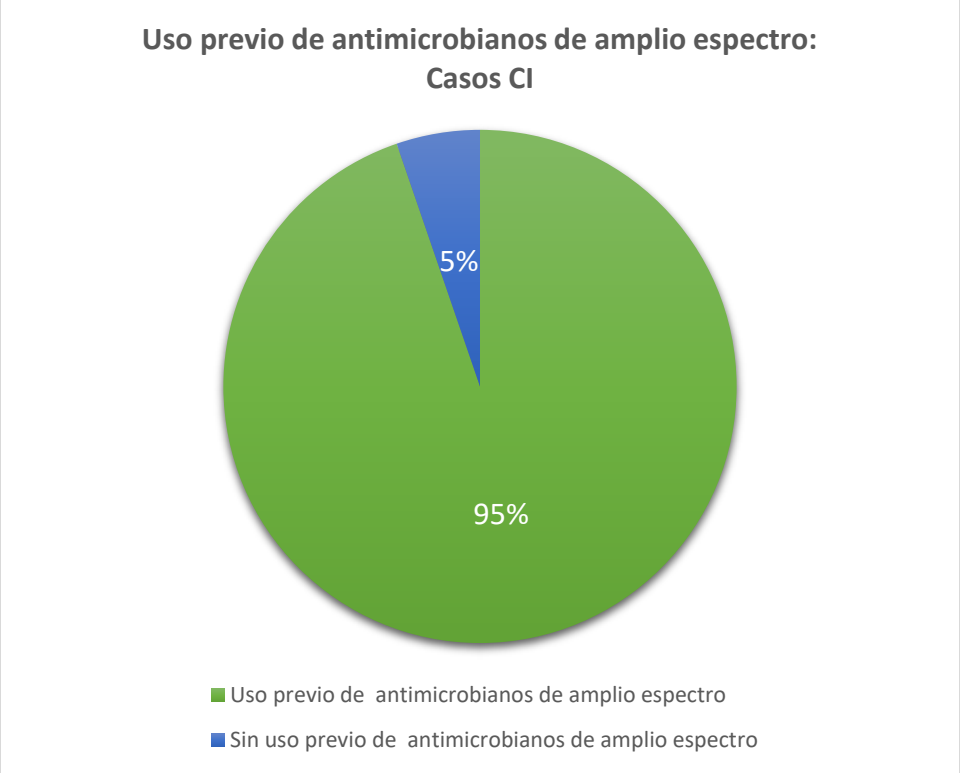


Respecto a la edad gestacional al nacimiento, en el grupo de casos el promedio fue de 30.70 sdg (intervalo de 26 a 39.2 sdg), mediana 29.5 sdg y SD ± de 3.66.

En este mismo grupo (casos) el promedio de peso de los pacientes al nacimiento fue de 1340.39 gr (intervalo de 400 gr a 4855 gr), mediana de 952.5 gr y SD ± de 912.44.

En 36 (95%) / 38 (5%) casos con Candidiasis Invasora, los pacientes recibieron tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro, previo al desarrollo de Candidiasis Invasiva. **(Gráfico 2)**

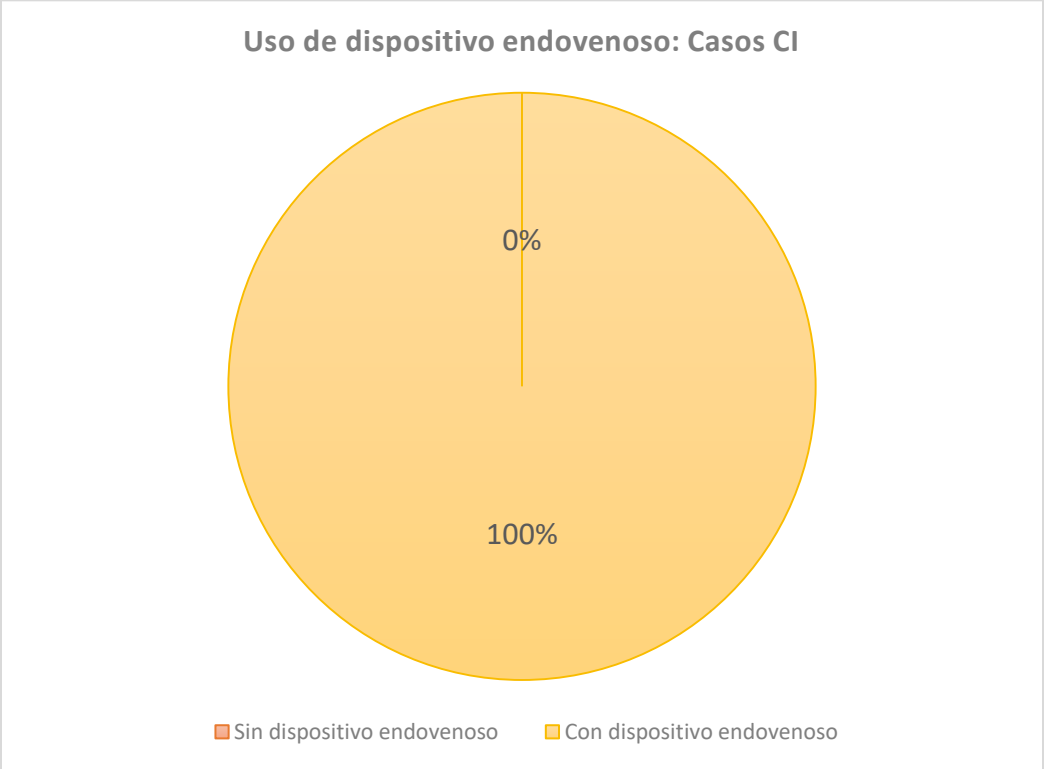
Gráfico 2: Exposición a antimicrobianos de amplio espectro en Casos de Candidiasis Invasora en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020.



La duración en días de los esquemas antimicrobianos de amplio espectro en el grupo de casos, fue en promedio de 18.13 días (intervalo de 1 a 42 días), mediana 14 días y SD ± de 11.56.

En 38/38 de los casos de IAAS en UCIN se tenía el antecedente de colocación de dispositivos endovenosos (100% de casos). **(Gráfico 3)**

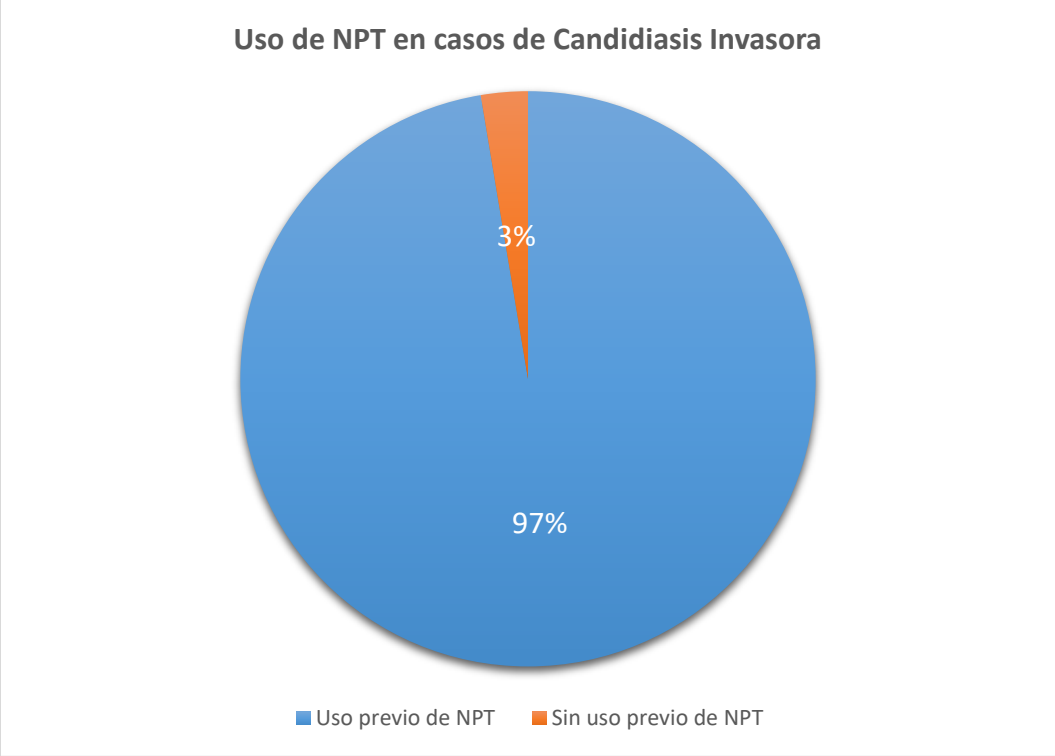
Gráfico 3: Uso de dispositivos endovenosos en Casos de Candidiasis Invasora en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020.



En el rubro de tiempo de instalación de dispositivos endovenosos en el grupo de casos, el promedio fue de 40.28 días, (intervalo de 7 a 128 días), mediana de 33.5 días y SD ± de 30.14.

Uso de NPT: En 37 casos de CI, existía el antecedente de uso de NPT (97%), en 1 caso (3%), no había antecedente de uso de NPT previo al inicio del evento de CI. **(Gráfico 4)**

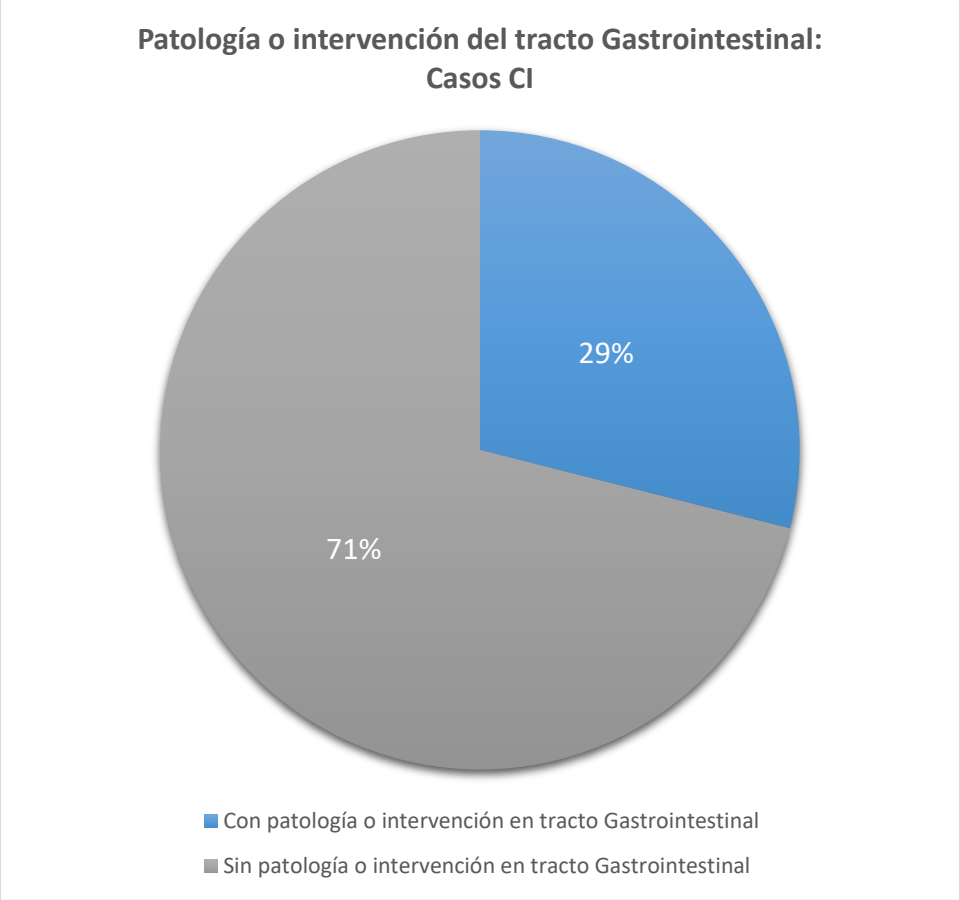
Gráfico 4: Antecedente de uso de NPT en Casos de Candidiasis Invasora en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020.



Duración de NPT en el grupo de casos: el promedio fue de 30.60 días, (intervalo de 3 a 105 días), mediana de 25.5 días y SD ± de 24.82.

Antecedente de patología y/o intervención quirúrgica a nivel de tracto gastrointestinal: en 11 casos (29 %) había antecedente de patología o intervención en tracto gastrointestinal, y en 27 casos (71 %), no había este antecedente. **(Gráfico 5)**

Gráfico 5: Antecedente de patología o intervención quirúrgica en tracto gastrointestinal, en Casos de Candidiasis Invasora en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020.



Especies de *Candida* detectadas en los casos de CI neonatales 2011-2020.

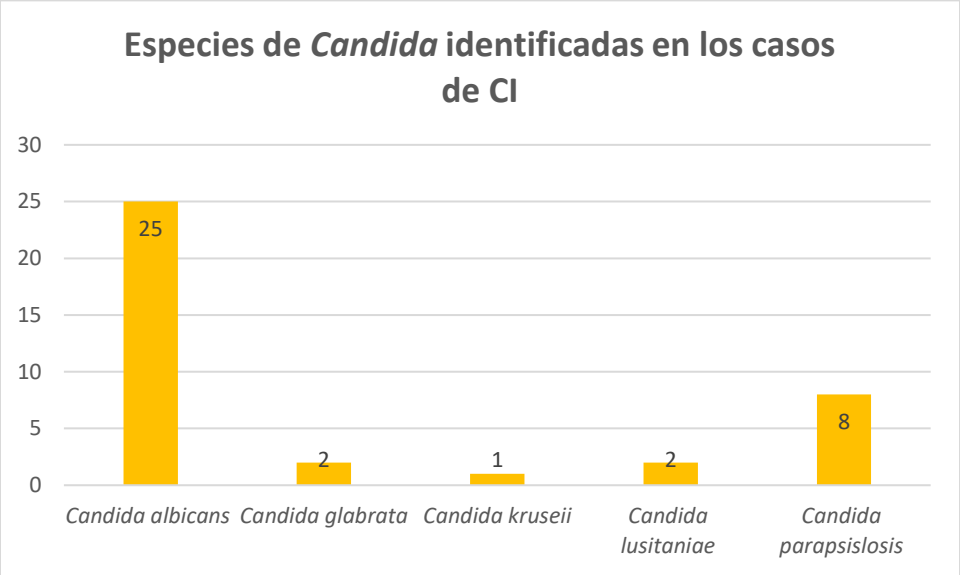
En los 38 casos de Candidiasis Invasora, el agente más frecuentemente asilado fue *Candida albicans*, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura para pacientes neonatales. **(Cuadro 4, Gráfico 6).**

Cuadro 4: Especies de *Candida* identificadas en casos neonatales de UCIN y UCIREN: 2011-2020.

Especie de *Candida*	Número de casos	Porcentaje (%)
Candida albicans	25	65.78
Candida glabrata	2	5.26
Candida krusei	1	2.63
Candida lusitaniae	2	5.26
Candida parapsilosis	8	21.07

TOTAL	**38**	**100.00**

Gráfico 6: Especies de *Candida* identificadas en los casos de CI neonatal período 2011-2020.



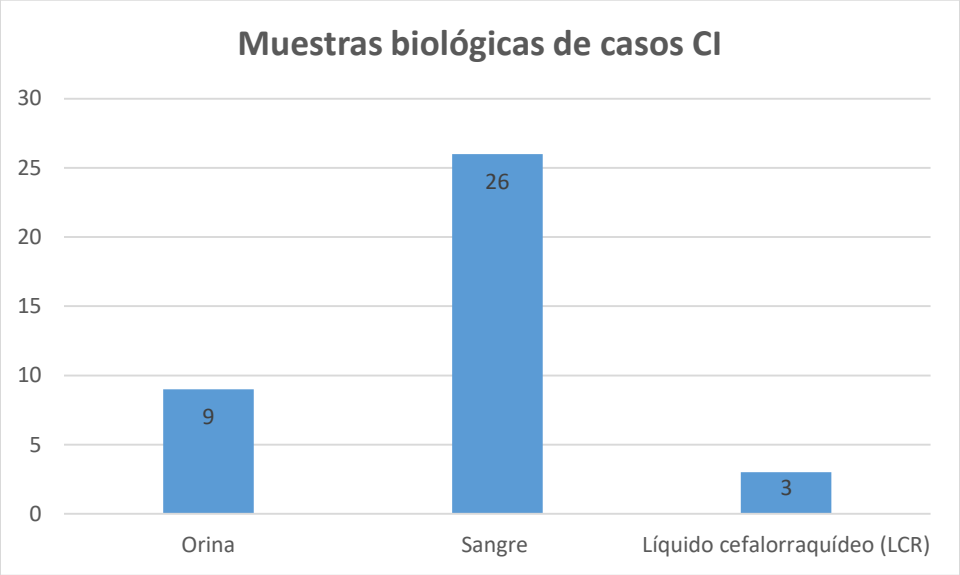
Muestras biológicas de pacientes con *Candida* spp detectadas en los casos de CI neonatales 2011-2020.

Las muestras biológicas en donde se recuperó *Candida* spp de los 38 casos neonatales analizados tuvieron la siguiente distribución. **(Cuadro 5, Gráfico 7)**

Cuadro 5: Especies de *Candida* identificadas en casos neonatales de UCIN y UCIREN: 2011-2020

Muestra biológica	Número de muestras	Porcentaje (%)
Orina	9	23.68
Sangre	26	68.43
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	3	7.89
TOTAL	**38**	**100.00**

Gráfico 6: Muestras biológicas con recuperación de *Candida* spp en los casos de CI neonatal período 2011-2020.

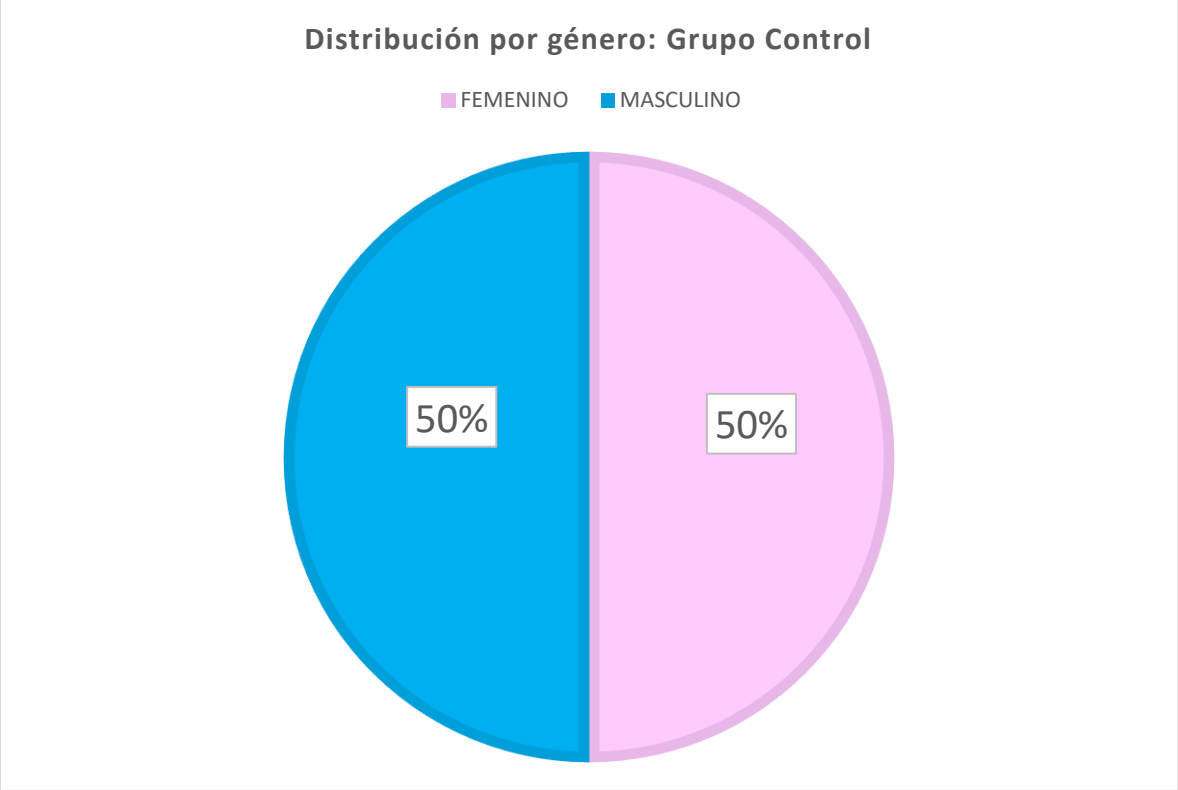


GRUPO DE CONTROLES:

En el mismo periodo de tiempo, se incluyeron 38 controles de pacientes neonatales del INPer, tomando en cuenta los criterios de selección ya mencionados en la metodología, y buscando pacientes con características demográficas similares para que ambos grupos fuesen comparables (estudio de casos y controles retrospectivo con una proporción 1:1).

Del grupo de neonatos Controles en UCIN y UCIREN (N=38): apreciamos que 19 pacientes (50%) correspondieron al género femenino y 19 a pacientes de género masculino (50 %). **(Gráfico 7)**

Gráfico 7: Controles en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020 por género.



Edad gestacional al nacimiento en el grupo de control: promedio fue de 31.26 sdg (intervalo de 25.3 a 38.6 sdg), mediana 30.0 sdg y SD ± de 4.12.

Peso al nacimiento grupo control: el promedio de peso de los pacientes control al nacimiento fue de 1450.44 gr (intervalo de 635 gr a 3395 gr), mediana de 1186.5 gr y SD ± de 768.95.

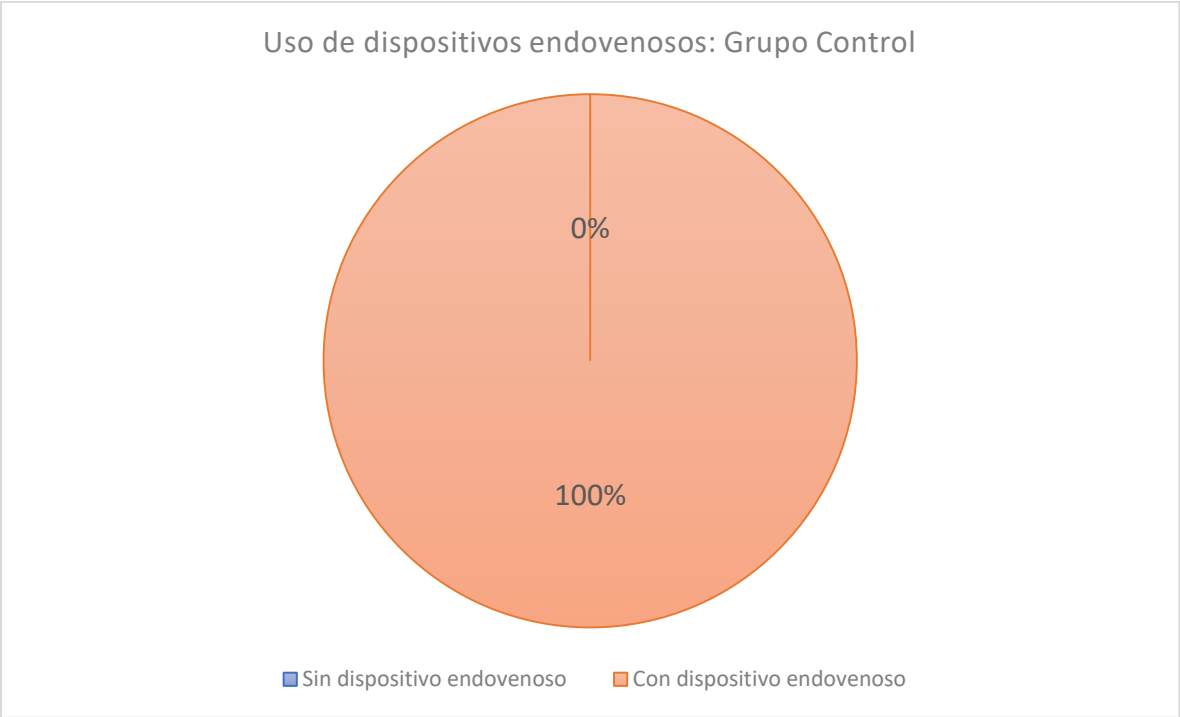
Uso de antimicrobianos de amplio espectro en el grupo control: en 34 pacientes (89%) se tenía el antecedente de tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro, y en 4 pacientes (11%) no había este antecedente. **(Gráfico 8)**

Gráfico 8: Exposición a antimicrobianos de amplio espectro en grupo Control en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020.

Duración total en días de los esquemas antimicrobianos de amplio espectro, grupo Control: el promedio fue de 15.31 días (intervalo de 0 a 52 días), mediana 11 días y SD ± de 829.90.

Uso de dispositivos endovenosos grupo Control: En 38/38 de pacientes en el grupo control existía el antecedente de colocación de dispositivos endovenosos (100% de pacientes del grupo control). **(Gráfico 9)**

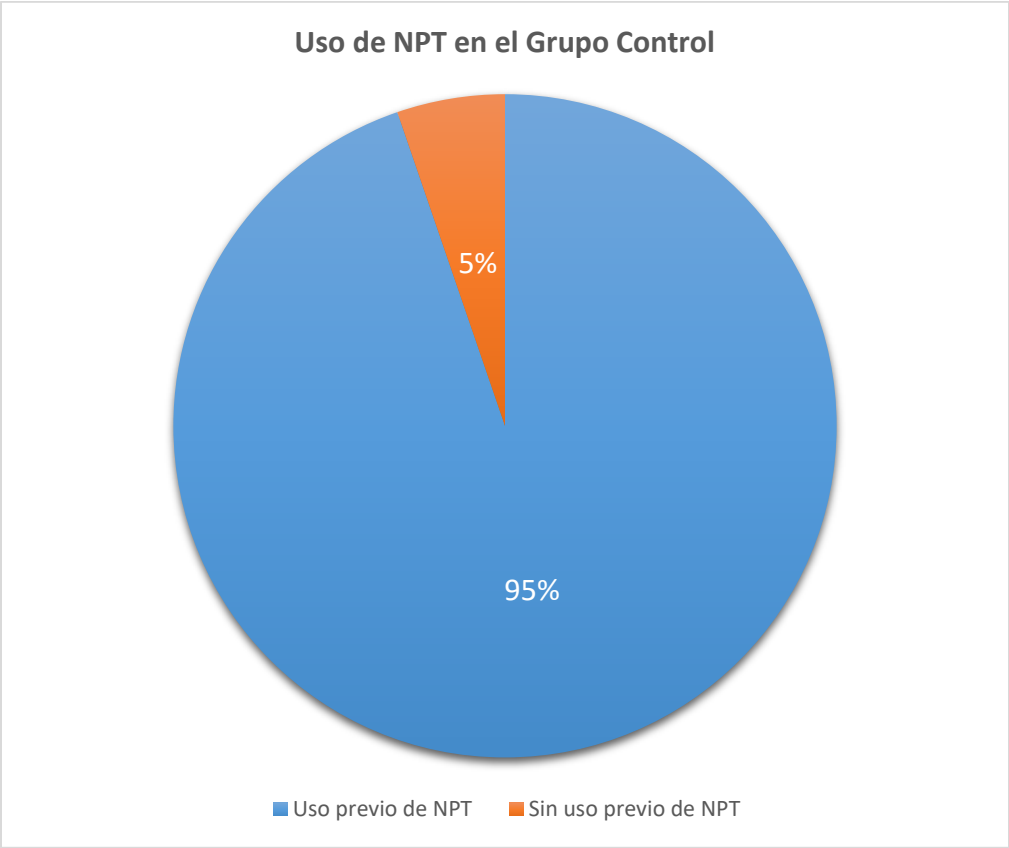
Gráfico 9: Uso de dispositivos endovenosos en el grupo Control en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020.



Tiempo de instalación de dispositivos endovenosos en el grupo Control: Promedio fue de 31.94 días, (intervalo de 0 a 130 días), mediana de 24 días y SD ± de 27.46.

Uso de NPT en el grupo Control: En 36 pacientes del grupo control, existía el antecedente de uso de NPT (95%), en 2 casos (5%), no había antecedente de uso de NPT. **(Gráfico 10)**

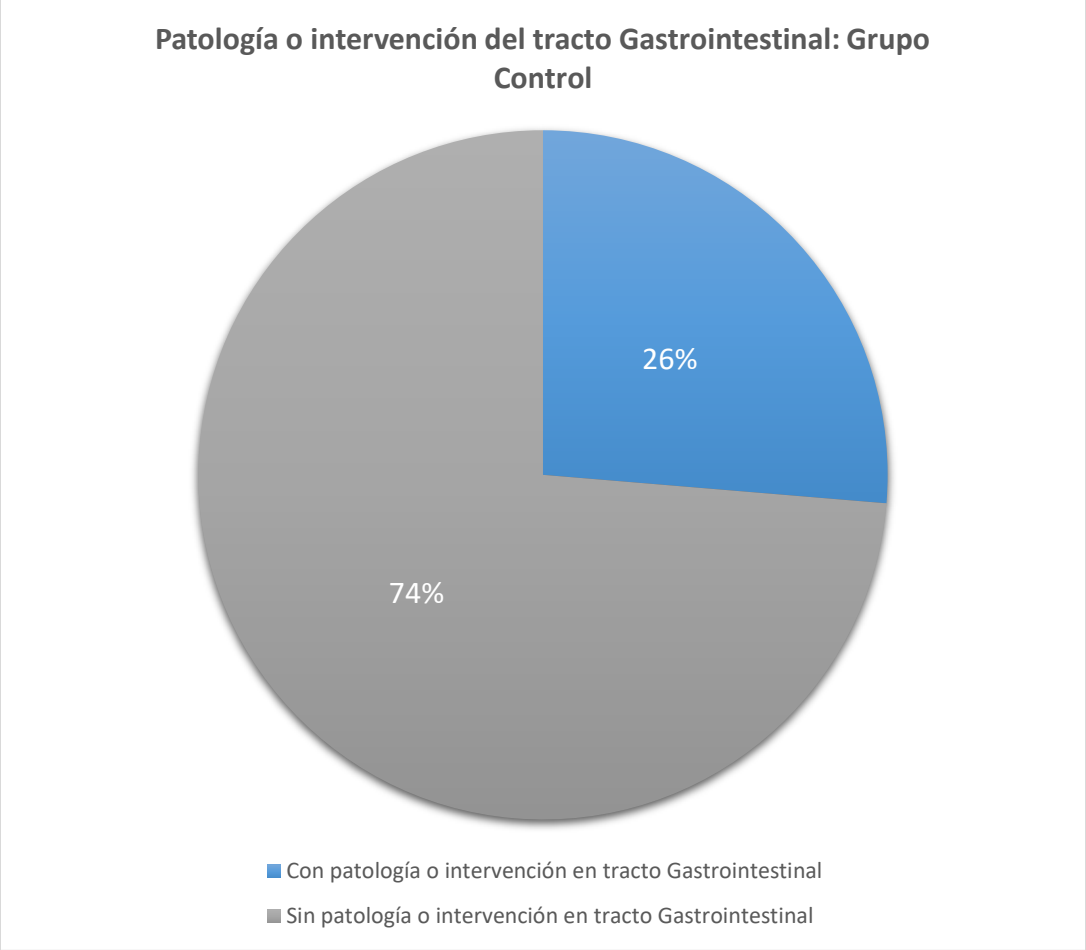
Gráfico 10: Antecedente de uso de NPT en Grupo Control en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020.



Duración de NPT en el grupo Control: el promedio fue de 15.81 días, (intervalo de 0 a 100 días), mediana de 11 días y SD ± de 17.98.

Antecedente de patología y/o intervención quirúrgica a nivel de tracto gastrointestinal en el Grupo Control: En 10 casos (26%) había antecedente de patología o intervención en tracto gastrointestinal, y en 28 casos (74%), no había este antecedente. **(Gráfico 11)**

Gráfico 11: Antecedente de patología o intervención quirúrgica en tracto gastrointestinal en el grupo Control en UCIN y UCIREN periodo 2011-2020.



Posteriormente se realiza cálculo de Prueba T de Student para 2 grupos independientes, para establecer si los grupos a comparar son homogéneos, basándonos en las variables cualitativas para casos y controles. **(Cuadro 6)**

Cuadro 6: Características comparativas de los pacientes del grupo control y grupo de casos (variables cuantitativas). [12]

Características o variable	Grupo de casos (n= 38) (media + SD)	Grupo control (n= 38) (media + SD)	p<0.05
Edad gestacional al nacimiento (SDG)	Media 30.70 SDG SD ± 3.66	Media 31.26 SDG SD ± 4.12	0.533
Peso al nacimiento (gr)	Media 1340.39 gr SD ± de 912.44	Media 1450.44 gr SD ± de 768.95	0.571

Duración de esquema antimicrobiano de amplio espectro (días)	Media 18.13 días SD ± 11.56	Media 15.31 días SD ± 829.90	0.983
Tiempo de instalación de dispositivos endovenosos (días)	Media 40.28 días SD ± 30.14	Media 31.94 días SD ± 27.46	0.211
Duración de NPT (días)	Media 30.60 días SD ± 24.82	Media 15.81 días SD ± 17.98	0.004

Interpretación: Se usó la prueba T de Student para comparar 2 grupos, respecto a características representadas como variables numéricas: peso al nacimiento, edad gestacional, duración de esquemas antimicrobianos, tiempo de instalación de catéteres endovenosos, duración de NPT. En este estudio analítico, se encontró diferencia estadísticamente significativa sólo en la variable referente a la duración de NPT para ambos grupos (p=0.004, es decir: p <0.05); en las demás variables el valor de p fue mayor a 0.05, lo cual establece que no existió diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de casos y controles para esos rubros, por lo tanto se establece que son grupos homogéneos y comparables.

CALCULO DE ODDS RATIO (RAZÓN DE MOMIOS O PROBABILIDADES).

Una de las características más importantes en el estudio de casos y controles con enfoque retrospectivo es la determinación de riesgo a través del cálculo de razón de momios (o productos cruzados) que le da un carácter de estudio analítico y nivel de evidencia III. **(Cuadro 7)**

Cuadro 7: Niveles de Evidencia de diferentes diseños de estudio. [13]

NIVELES DE EVIDENCIA SEGÚN LA: US AGENCY FOR HEALTH RESEARCH AND QUALITY
IA: La evidencia proviene de metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.
IB: La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.
IIA: La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.
IIB: La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero cuyo efecto puede evaluarse.
III: La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.
IV: La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

La fórmula general para la determinación de Odds Ratio en los estudios de casos y controles es:

OR= Odds de la exposición de casos / Odds de la exposición de controles

OR= axd/bxc

Para el cálculo general, es necesario un la construcción de un cuadro de 2 por 2. Casos y controles, no emparejado. **(Cuadro 8)**

Cuadro 8: Diseño básico del estudio de casos y controles

	Casos (Candidiasis Invasora)	No casos (Sin Candidiasis Invasora)
Expuestos (Factor de riesgo)	a	b
No expuestos (Sin factor de riesgo)	c	d
Total	**X**	**X**

Para mostrar la definición de la razón de momios, se puede hacer referencia a la tabla estándar de 2x2:

	Casos	No casos	
Presente	a	b	Total de expuestos (m_i)
Ausente	c	d	Total de no expuestos (m_o)
	Total de casos (n_i)	Total de no casos (n_o)	Población total (n)

Se efectuó el cálculo de OR, IC al 95%, para cada una de las variables independientes propuestas consideradas en este estudio:

Para este estudio consignamos como variables determinantes o predictoras a las siguientes:

- Edad gestacional al nacer menor a 28 SDG. **(Cuadro 9)**
- Peso al nacer menor a 1000 gr. **(Cuadro 10)**
- Exposición a antimicrobianos de amplio espectro. **(Cuadro 11)**
- Duración en días de manejo antimicrobiano de amplio espectro mayor a 5 días. **(Cuadro 12)**
- Uso de dispositivos endovenosos **(Cuadro 13)**
- Tiempo de instalación de dispositivos endovenosos mayor a 10 días. **(Cuadro 14)**
- Uso de NPT. **(Cuadro 15)**
- Duración de NPT mayor a 7 días. **(Cuadro 16)**
- Antecedente de patología y/o intervención quirúrgica a nivel de tracto gastrointestinal. **(Cuadro 17)**
- Género masculino. **(Cuadro 18)**

EDAD GESTACIONAL MENOR A 28 SDG.

Es uno de los factores de riesgo más constantes en la literatura mundial como predisponente de CI, el cálculo de OR se estableció[14] de la siguiente manera: **(Cuadro 9)**

Cuadro 9: Determinación de OR respecto a la edad gestacional menor a 28 SDG.

	Casos (CI)	No casos/Controles (No CI)
Expuestos (Edad gestacional menor a 28 SDG)	9	7
No expuestos (Edad gestacional menor a 28 SDG)	29	31
Total	**38**	**38**

OR= 1.37
IC95%: 0.45-4.17
p=0.5744

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de riesgo peso "edad gestacional menor a 28 SDG", se obtuvo un OR de 1.37 con IC 95% 0.45 a 4.17, el IC abarca el OR, el resultado de este OR, con p= 0.5744, lo cual revela un resultado estadísticamente no significativo, se traduce como asociación casi nula entre la exposición al factor de riesgo edad gestacional menor a 28 SDG y el desarrollo de Candidasis Invasora en pacientes de UCIN y UCIREN expuestos a este factor.

PESO AL NACIMIENTO MENOR A 1000 gr.

Al igual que con la variable independiente "edad gestacional menor a 28 semanas", el peso extremadamente bajo al nacimiento es uno de los factores de riesgo más poderosos como predisponente de CI, el cálculo de OR se estableció de la siguiente manera: **(Cuadro 10)**

Cuadro 10: Determinación de OR respecto al peso menor a 1000 gr.

	Casos (CI)	No casos/ Controles (No CI)
Expuestos (peso menor a 1000 g)	20	16
No expuestos (peso mayor a 1000 g)	18	22
Total	**38**	**38**

OR= 1.52
IC95%: 0.61-3.77
p= 0.3590

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de riesgo referente a peso menor a 1000 gr, se obtuvo un OR de 1.52 con IC 95% 0.61 a 3.77, el IC abarca el resultado de OR, la p=0.3590, lo que establece que el resultado no es significativo y no hay diferencia entre los grupos comparados para el desarrollo de CI en pacientes de UCIN y UCIREN expuestos y no expuestos al factor, este resultado podría explicarse debido a que los rangos y promedios de peso para los neonatos del grupo de casos y del grupo control son muy similares.

EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIMICROBIANOS DE AMPLIO ESPECTRO.

Diversos autores han apoyado el aspecto que el uso de antimicrobianos de amplio espectro es un factor de riesgo sumamente importante para el desarrollo de infecciones oportunistas, en especial en neonatos de riesgo. El cálculo de OR para este factor de riesgo se estableció de la siguiente manera. **(Cuadro 11)**

Cuadro 11: Determinación de OR respecto a exposición previa a antimicrobianos de amplio espectro.

	Casos (CI)	No casos/Controles (No CI)
Expuestos a antimicrobianos de amplio espectro	36	34
No expuestos a antimicrobianos de amplio espectro	2	4
Total	**38**	**38**

OR= 2.11
IC95%: 0.36-12.32
p= 0.4036

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de riesgo referente a exposición a antimicrobianos de amplio espectro, se obtuvo un OR de 2.11 con IC 95% 0.36 a 12.32, un intervalo amplio que abarca el valor del OR. El valor de p fue superior a 0.05, lo cual se traduce en sentido que no hay diferencia en los grupos comparados.

DURACIÓN DE TERAPIA CON ANTIMICROBIANOS DE AMPLIO ESPECTRO MAYOR A 5 DÍAS.

Si bien; el uso de antimicrobianos de amplio espectro es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por *Candida* spp, algunos autores afirman que la duración de la terapia antimicrobiana (mayor a 5 días), es el factor decisivo que incrementa la probabilidad de desarrollar Candidiasis Invasora en neonatos de riesgo. [10] El cálculo de OR para este factor de riesgo se estableció de la siguiente manera. **(Cuadro 12)**

Cuadro 12: Determinación de OR respecto a duración mayor a 5 días de antimicrobianos de amplio espectro.

	Casos (CI)	No casos/Controles (No CI)
Expuestos a antimicrobianos de amplio espectro por más de 5 días	36	28
No expuestos (exposición menor a 5 días)	2	10
Total	**38**	**38**

OR= 6.42
IC95%: 1.30 – 31.73
p=0.02

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de riesgo de duración de manejo antimicrobiano mayor a 5 días, se calcula un OR de 6.42, se aprecia un IC amplio 1.30 a 31.73, y p=0.02 (resultado significativo). En este caso, podemos establecer que el factor de riesgo de estar expuesto a antimicrobianos de amplio espectro por un lapso de tiempo mayor a 5 días, incrementa la probabilidad 6.42 veces más de desarrollar Candidiasis Invasora en comparación con el grupo de pacientes no expuestos a este factor.

USO DE DISPOSITIVOS ENDOVENOSOS.

El uso de dispositivos endovenosos, aunado al peso extremadamente bajo al nacimiento y prematurez extrema, son uno de los factores de riesgo contundentes en neonatos como predisponente de CI, el cálculo de OR se estableció de la siguiente manera: **(Cuadro 13)**

Cuadro 13: Determinación de OR respecto a antecedente de uso de dispositivos endovenosos.

	Casos (CI)	No casos/Controles
Expuestos (Uso previo de dispositivos IV)	38	38
No expuestos (Sin uso previo de dispositivos IV)	0	0
Total	**38**	**38**

OR= 1.00
IC95%: 0.01-51.69
p=1.0000

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de riesgo uso previo de dispositivos endovenosos, se obtuvo valor de OR de 1.00 con IC 95% 10.01-51.69, p=1.0000, lo que traduce como no asociación (asociación nula), este factor resultado se puede explicar debido a que en el 100% de casos y controles había antecedente de dispositivos endovenosos.

TIEMPO DE INSTALACIÓN DE DISPOSITIVOS ENDOVENOSOS MAYOR A 10 DÍAS.

Figueras y cols.[10] han propuesto que neonatos sujetos a terapia endovenosa, con dispositivos con permanencia mayor a 10 días tienen mayor posibilidad de desarrollar Candidiasis Invasora. El cálculo de OR para este factor de riesgo se estableció de la siguiente manera: **(Cuadro 14)**

Cuadro 14: Determinación de OR respecto al tiempo de instalación de dispositivos endovenosos mayor a 10 días.

	Casos (CI)	No casos/Controles
Expuestos (Uso previo de dispositivos IV por más de 10 días)	32	24
No expuestos (Uso previo de dispositivos IV por 10 días o menos)	6	14
Total	**38**	**38**

OR= 3.11
IC95%: 1.04-9.28
p= 0.04

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de riesgo de tiempo de instalación y permanencia de dispositivos IV con duración mayor a 10 días, calculamos un OR de 3.11, se aprecia un IC amplio 1.04 a 9.28, y p=0.04 (resultado significativo), en este caso, podemos establecer que el factor de riesgo de permanencia de dispositivos IV por un periodo mayor a 10 días, incrementa la

probabilidad 3.11 veces de desarrollar candidiasis invasora en comparación con el grupo de pacientes no expuestos a este factor.

USO DE NPT.

Santolaya y cols. [1] al igual que muchos autores de la literatura mundial y medicina basada en evidencias, establecen el uso prolongado de NPT como factor que incrementa la posibilidad de desarrollar CI en neonatos, el cálculo de OR se estableció de la siguiente manera: **(Cuadro 15)**

Cuadro 15: Determinación de OR respecto a antecedente de uso de NPT

	Casos (CI)	No casos/ Controles
Expuestos (Uso previo de NPT)	37	36
No expuestos (Sin uso previo de NPT)	1	2
Total	**38**	**38**

OR= 2.05
IC95%: 0.17- 23.67
p= 0.5634

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de riesgo referente al antecedente de uso de NPT, se obtuvo un OR de 2.05 con IC 95% 0.17 a 23.67, un intervalo amplio que abarca el valor del OR. El valor de p fue muy superior a 0.05 (p=0.5634), lo cual se traduce en sentido que no hay diferencia en los grupos comparados. Esto se puede explicar por el hecho de que en ambos grupos (pacientes que integran el grupo de casos y el grupo de controles) prácticamente todos tenían NPT.

DURACIÓN DE NPT MAYOR A 7 DÍAS.

Caparó y cols. [11] han propuesto que el uso de NPT mayor a 7 días, aumenta significativamente la posibilidad de desarrollar CI en neonatos, el cálculo de OR se estableció de la siguiente manera: **(Cuadro 16)**

Cuadro 16: Determinación de OR respecto a duración mayor a 7 días de NPT.

	Casos (CI)	No casos/ Controles
Expuestos (duración mayor a 7 días de NPT)	33	23
No expuestos (duración menor o igual a 7 días de NPT)	5	15
Total	**38**	**38**

OR= 4.30
IC95%: 1.37- 13.50
p= 0.0124

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de riesgo referente al antecedente de duración de NPT mayor a 7 días, encontramos un OR de 4.30, con intervalo de confianza 1.37 a 13.5 y p=0.01, lo cual indica que el resultado es estadísticamente significativo y existe una probabilidad 4.3 veces más de desarrollar CI en comparación con el grupo en el cual la duración de la misma es menor a 7 días.

ANTECEDENTE DE PATOLOGÍA Y/O INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA EN TRACTO GASTROINTESTINAL.

Diversos autores establecen a la patología intestinal como factor fundamental (fuente endógena), para la diseminación de levaduras de *Candida* spp en el organismo humano, en especial de pacientes neonatales, en los cuales el sistema inmunológico está sumamente inmaduro, el cálculo de OR se estableció de la siguiente manera: **(Cuadro 17)**

Cuadro 17: Determinación de OR respecto a antecedente de patología o intervención a nivel de tracto gastrointestinal.

	Casos (CI)	No casos/ Controles
Expuestos (antecedente de patología o intervención GI)	11	10
No expuestos (Sin antecedente de patología o intervención GI)	27	28
Total	**38**	**38**

OR= 1.14
IC95%: 0.41- 3.12
p= 0.7976

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo, la razón de probabilidades (OR) para el factor de riesgo referente a patología o intervención quirúrgica a nivel de tracto gastrointestinal del neonato, se obtuvo un OR de 1.14 con IC 95% 0.41 a 3.12, un intervalo que abarca el valor del OR y valor de p fue superior a 0.05 (p=0.7976), lo cual se traduce en sentido que no hay diferencia en los grupos comparados. En este estudio, el antecedente patología GI no incrementa el riesgo de desarrollar Candiasis invasora, si bien; este resultado es contradictorio a lo expresado en la literatura internacional, se puede explicar por el hecho de que el número de pacientes con afección gastrointestinal para el grupo de casos y controles era muy similar.

GÉNERO MASCULINO.

Algunas publicaciones, establecen que el pertenecer al género masculino, incrementa el riesgo, no sólo de desarrollar CI, sino de desarrollar IAAS, e incluso de morir ante advenimiento de procesos de sepsis. El cálculo de OR se estableció de la siguiente manera para este factor. **(Cuadro 18)**

Cuadro 18: Determinación de OR respecto al género de los pacientes (factor de riesgo para CI: género masculino)

Características	Grupo de casos, pacientes neonatales (n= 38)	Grupo control pacientes neonatales (n= 38)
Género N (%) Masc/Fem	Fem. N= 17 Masc. N= 21	Fem. N= 19 Masc. N= 19

	Casos CI	No casos (No CI)
Expuestos (Género masculino)	21	19
No expuestos (Género femenino)	17	19
Total	**38**	**38**

OR= 1.23
IC95%: 0.50- 3.04
p= 0.6461

Interpretación: Al efectuarse el análisis de riesgo con enfoque retrospectivo para género masculino como factor de riesgo para desarrollar CI, la razón de probabilidades (OR) fue de 1.23 con IC 95% 0.50-3.04, y p=0.6461; el resultado de este OR revela una asociación nula, no hay diferencia entre el pertenecer al género masculino y el desarrollo de Candidiasis Invasiva, en nuestro estudio.

DETERMINACIÓN DE PREVALENCIA DE CI EN NEONATOS DEL INPer (PERÍODO 2011-2020)

Prevalencia: Es la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o periodo de tiempo, determinado.

$$P = \frac{N^{\circ}\ eventos}{N^{\circ}\ individuos\ totales}$$

En este caso la prevalencia sería:

Prevalencia = 38 eventos / 1782 individuos totales para el período 2011-2020

P = 0.02

Si se desea expresar como porcentaje, se multiplica por 100.

Las prevalencia de la Candidiasis invasora en neonatos del INPer es de **2.13%.**

DISCUSIÓN

La prevalencia de CI en neonatos hospitalizados en el INPer fue menor a la reportada en la literatura para la mayoría de terapias intensivas neonatales (2.13%): contrastando principalmente con Santolaya y cols.[1] en su población de recién nacidos pretérminos extremo y de MBPN con prevalencias de 20% y 16.7% respectivamente; aunque evidentemente superando la prevalencia encontrada en neonatos de todos los pesos al nacimiento y edades gestacionales por Pammi y cols. [15], la cual es de 0.01%.

Se reportaron en nuestro estudio 38 casos totales en 9 años (enero 2011 a marzo 2020). A pesar de ser población de alto riesgo, esta situación es probablemente causada por el uso parcialmente controlado de esquemas antibióticos establecidos dentro de protocolos institucionales y a la profilaxis con fluconazol; situaciones que ameritan realización de otros estudios. Este hallazgo puede ser equiparable a la disminución de casos reportada en Estados Unidos[7] en años recientes, los cuales han sido explicados por factores similares a los previamente comentados que ocurren en nuestro centro hospitalario.

Las características principales del grupo de casos fueron pacientes prematuros, de peso bajo al nacimiento, con distribución similar por géneros. Se tomaron en cuenta dichas características para parear el grupo de controles.

Ambos grupos fueron homogéneos y comparables, lo cual se demostró tras la aplicación de la prueba T de Student.

Las muestras de los cultivos microbiológicos de donde se demostró el desarrollo de *Candida* spp se obtuvieron de 3 sitios, siendo el principal sangre, seguidos por sitios usuales de siembra tras la presencia de candidemia: orina y líquido cefalorraquídeo (la mayoría acompañados de hemocultivo positivo). Dichos sitios origen de las Candidiasis invasoras encontradas coinciden con las proporciones descritas por diversos autores en cuanto a distribución de aislamientos, entre los que destaca Santolaya[1] y Pammi[15].

La especie más aislada fue *C. albicans*, que corresponde bien con la literatura; seguidas por las especies no *albicans,* destacando en segundo lugar *C. parapsilosis*. Las menos frecuentes fueron

C. lusitaniae (resistente a anfotericina B), *C. krusei* y *C. glabrata* (caracterizadas por su resistencia a fluconazol). Lo cual es similar tanto a lo reportado por la literatura latinoamericana[1] como anglosajona[15].

Determinamos las variables "factores de riesgo" de acuerdo a las reportadas en guías internacionales y estudios plasmados previamente en el marco teórico. Se realizó la determinación de riesgo a través del cálculo de razón de momios con intervalo de confianza de 95%.

Las variables estadísticamente significativas fueron:

• Duración de manejo con antibióticos de amplio espectro mayor a 5 días: 6.42 veces mayor probabilidad más de desarrollar CI en comparación con el grupo de no expuestos. Se ha corroborado en numerosas publicaciones el uso de antimicrobianos como predictor de riesgo: Santolaya y cols[1]. verificaron riesgo con prescripción de antibióticos de amplio espectro (especialmente cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenémicos) así como Caparó y cols[11]. también con uso antibióticos de amplio espectro (incluyendo piperacilina/tazobactam y meropenem). Saiman y cols[20]. demostraron riesgo con exposición previa a 2 o más antibióticos. En nuestra institución, donde se manejan neonatos prematuros (incluyendo extremos), de BPN y MBPN, y con diversas patologías, es probable que requieran la prescripción de uno o varios cursos de antibióticos en algún punto de su estancia hospitalaria. Por lo tanto, elegimos una variable que englobara tanto duración como espectro de los antiinfecciosos. Con el resultado encontrado en nuestro estudio, se refuerza la necesidad del uso racional de los mismos por parte de los servicios involucrados en el tratamiento de los pacientes.

• Duración de nutrición parenteral mayor a 7 días: 4.3 veces mayor probabilidad más de desarrollar CI en comparación con el grupo de no expuestos. Coincidiendo, en el número acumulado de días de NPT que resulta de más riesgo que el uso o no de la misma, sobre todo con Saiman[20] (este además teniendo en cuenta como factor independiente la infusión de lípidos en NPT mayor a 7 días) y Caparó[11], quienes en sus series demuestran riesgo significativo de esta variable, ambos con más de 5 días de utilización.

• Permanencia de dispositivos intravasculares mayor a 10 días: 3.11 veces mayor probabilidad más de desarrollar CI en comparación con el grupo de no expuestos. Prácticamente todos los autores refieren incremento de riesgo de CI con presencia de dispositivos o catéteres vasculares; sin embargo ningún estudio durante nuestra investigación de bibliografía había tomado en cuenta la duración en días de dichos cuerpos extraños, por lo que es importante racionalizar el tiempo de permanencia en pacientes que hayan requerido el uso de catéteres; especialmente posterior a 10 días como se demostró en este trabajo.

Los factores de riesgo no significativos estudiados fueron los siguientes: peso al nacimiento menor a 1000 gr, edad gestacional menor a 28 sdg, género masculino, uso de dispositivos intravasculares, exposición previa a antimicrobianos, antecedente de patología y/o cirugía en tracto gastrointestinal y uso de nutrición parenteral. Estos, a pesar de ser predisponentes identificados y sustentados para el desarrollo de Candidiasis invasora, la probable explicación para la no asociación en nuestro estudio es la similitud en dichos parámetros entre los neonatos del grupo de casos y del grupo control.

No obstante, es fundamental no desestimar en el ámbito clínico estas variables predictoras que resultaron no significativas estadísticamente, ya que su impacto en la patogenia de la CI en numerosas publicaciones internacionales está bien establecida, especialmente aquellas modificables durante el manejo de los pacientes y que deben prescribirse con prudencia y únicamente cuando haya indicación imperativa; la variación de resultado presentado en nuestro trabajo sea, como ya se mencionó, debido a cuestiones puramente del estudio.

En cuanto a la prevalencia encontrada del 2.13%, la cual es baja comparada con otros centros como ya se comentó, especialmente teniendo en cuenta la población de neonatos de riesgo que se encuentran hospitalizados en el INPer. Con esta información incluso vale la pena reconsiderar el uso de fluconazol profiláctico. La actual Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Candidiasis de la IDSA[16] recomienda el uso de profilaxis para pacientes con peso al nacimiento menor a 1000 gr en unidades hospitalarias con incidencia elevada de CI (mayor al 10%); cifra que dista ampliamente de la nuestra.

CONCLUSIONES

- Se analizaron los factores de riesgo principales descritos en la literatura para nuestra población de estudio, mediante un estudio de casos y controles.
- La mayoría de pacientes en ambos grupos eran prematuros y de peso bajo al nacer. Con una frecuencia elevada de uso de antimicrobianos, instalación de dispositivos endovenosos y requerimiento de nutrición parenteral.
- La forma más frecuente de CI fue Candidemia, seguida de Infección de tracto urinario y Neuroinfección.
- Predominó en los cultivos *C. albicans*, seguida en frecuencia por *C. parapsilosis, C. lusitaniae, C. glabrata* y *C. krusei*, situación que es acorde a los estipulado en la literatura internacional.
- En nuestro estudio, los factores de riesgo estadísticamente significativos fueron: duración de manejo con antibióticos de amplio espectro mayor a 5 días, duración de nutrición parenteral mayor a 7 días y permanencia de dispositivos intravasculares mayor a 10 días.
- La prevalencia encontrada de CI en neonatos del INPer para el periodo 2011-2020, fue de 2.13%.
- Se requieren más estudios en poblaciones hospitalarias mexicanas similares para aumentar el grado de evidencia de nuestros resultados, idealmente de cohorte.
- La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de CI neonatal da la pauta para generar estrategias eficaces en torno al adecuado manejo de antimicrobianos de amplio espectro y control de comorbilidades neonatales en la medida posible, así como uso prudente de fluconazol como terapia profiláctica.

PROPUESTAS A FUTURO:

Con los resultados de este estudio, es fundamental implementar medidas para disminuir los factores predisponentes para Candidiasis invasora, con énfasis en las variables que se encontraron estadísticamente significativas para nuestra unidad hospitalaria.

Se propone la vigilancia activa de las decisiones de inicio y especialmente de duración de:

- Antibióticos de amplio espectro.
- Nutrición parenteral.
- Dispositivos endovenosos.

El empleo prudente de los mismos, requiere de suspensión de estas terapias en caso de no ser estrictamente necesarias, especialmente teniendo en cuenta los puntos de corte por días de cada variable; de acuerdo a las condiciones y comorbilidades de los pacientes neonatales hospitalizados en terapias intermedias e intensivas.

Dicha vigilancia debe ser multidisciplinaria, incluyendo a los servicios involucrados en el tratamiento de pacientes, como son: Neonatología, Infectología, Epidemiología, Nutrición, etc.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2020-2021

Actividades	Enero/Febrero	Marzo/Abril	Mayo/Junio	Julio/Agosto	Septiembre/Octubre	Noviembre /Diciembre
Elaboración del protocolo	XX					
Aceptación del protocolo		XX				
Recolección de datos		XX				
Análisis de los datos			XX	XX		
Escritura de la tesis			XX	XX		

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Izquierdo, G., & Santolaya, M. E. (2014). Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Revista chilena de infectología*, *31*(1), 73-83.

2. Manzoni, P., Mostert, M., Jacqz-Aigrain, E., Stronati, M., & Farina, D. (2012). Candida colonization in the nursery. *J Pediatr (Rio J)*, *88*(3), 187-90.

3. Caviedes P, Delpiano L, Barraza B, Cifuentes M. (2103). Colonización por *Candida* spp. en recién nacidos menores de 1500 gramos hospitalizados en UCIN. *XVI Congreso Panamericano de Infectología y XXX Congreso Chileno de Infectología.* Comunicación Oral, CO-22.

4. Kaufman, D., Boyle, R., Hazen, K. C., Patrie, J. T., Robinson, M., & Donowitz, L. G. (2001). Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *New England Journal of Medicine*, *345*(23), 1660-1666.

5. Manzoni, P., Stolfi, I., Pugni, L., Decembrino, L., Magnani, C., Vetrano, G., ... & Arisio, R. (2007). A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *New England Journal of Medicine*, *356*(24), 2483-2495.

6. Benjamin, D. K., Stoll, B. J., Fanaroff, A. A., McDonald, S. A., Oh, W., Higgins, R. D., ... & Goldberg, R. (2006). Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*, *117*(1), 84-92.

7. Aliaga, S., Clark, R. H., Laughon, M., Walsh, T. J., Hope, W. W., Benjamin, D. K., ... & Smith, P. B. (2014). Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*, *133*(2), 236-242.

8. Kaufman, D. A. (2012). "Getting to Zero": Preventing invasive Candida infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. *Early human development*, *88*, S45-S49.

9. Aydemir, C., Oguz, S. S., Dizdar, E. A., Akar, M., Sarikabadayi, Y. U., Saygan, S., ... & Dilmen, U. (2011). Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *96*(3), F164-F168.

10. Figueras, C., de Heredia, C. D., García, J. J., Navarro, M., Ruiz-Contreras, J., Rossich, R., & Roselló, E. M. (2011, May). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. In *Anales de Pediatría* (Vol. 74, No. 5, pp. 337-e1). Elsevier Doyma.

11. Caparó Ingram, E., Vásquez Vega, M., Norero, X., Sáez-Llorens, X., DeAntonio, R., & Rodríguez Barría, E. (2019). Factores de riesgo y letalidad asociados a candidemia neonatal. Un estudio caso-control. *Revista chilena de pediatría*, (AHEAD), 0-0.

12. Two Simple Test. Prueba T para 2 grupos. En: https://select-statistics.co.uk/calculators/two-sample-t-test-calculator/

13. West, S., King, V., Carey, T. S., Lohr, K. N., McKoy, N., Sutton, S. F., & Lux, L. (2002). Systems to rate the strength of scientific evidence. *Evidence report/technology assessment*, *47*, 1-11.

14. Odds ratio calculator. En: https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php

15. Pammi, M., & Kaplan, S. L. (2019). Epidemiology and risk factors for Candida infection in neonates. *UpToDate, Waltham, MA.* Disponible en uptodate.com

16. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., & Zaoutis, T. E. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1-e50.

17. Hammoud M, Al-Tajar A, Fouad M, et al. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. Int J Infect Dis. 2013;17(8):624-8.

18. Fu, J., Wang, X., Wei, B., Jiang, Y., & Chen, J. (2016). Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. *American journal of infection control*, 44(11), 1321-1325.

19. Chen, J., Jiang, Y., Wei, B. et al. Epidemiology of and risk factors for neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. *BMC Infect Dis* 16, 700 (2016). https://doi.org/10.1186/s12879-016-2042-9

20. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319.