



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**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

**DR. AGUSTÍN DEL PRADO PALOMARES**

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, 2023.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**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**

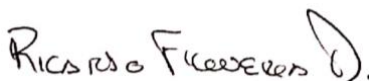
Profesora Titular del Curso de Especialización en Infectología  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**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**

A mis padres.

## ABREVIATURAS

<b>CI:</b>	Candidiasis invasora
<b>DE:</b>	Desviación estándar
<b>ECN:</b>	Enterocolitis necrotizante
<b>EG:</b>	Edad gestacional
<b>gr:</b>	Gramos
<b>IAAS:</b>	Infecciones asociadas a la atención de la salud
<b>INPer:</b>	Instituto Nacional de Perinatología
<b>ISQ:</b>	Infección de sitio quirúrgico
<b>NPT:</b>	Nutrición parenteral
<b>CVC:</b>	Catéter venoso central
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR:</b>	Odds ratio
<b>RN:</b>	Recién nacido
<b>RNPT:</b>	Recién nacido pretérmino
<b>RNMBPN:</b>	Recién nacido con peso muy bajo al nacimiento
<b>SDG:</b>	Semanas de gestación
<b>SIRS:</b>	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
<b>UCIN:</b>	Unidad de cuidados intensivos neonatales
<b>UCIREN:</b>	Unidad de cuidados intermedios al recién nacido
<b>UVEH:</b>	Unidad de vigilancia epidemiológica hospitalaria

## ÍNDICE

### Contenido

RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	8
MARCO TEÓRICO.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
JUSTIFICACION .....	19
HIPÓTESIS .....	20
OBJETIVOS .....	21
UNIVERSO.....	22
POBLACION DE ESTUDIO .....	22
CAPTACION DE PACIENTES.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS .....	23
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN GRUPO CASOS .....	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN GRUPO CONTROL .....	25
DEFINICION DE VARIABLES.....	26
CATEGORIZACIÓN DE VARIABLES.....	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	29
RESULTADOS .....	30
CALCULO DE ODDS RATIO (RAZÓN DE MOMIOS O PROBABILIDADES). .....	43
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIONES .....	59
PROPUESTAS A FUTURO: .....	61
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2022 .....	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63

## RESUMEN

**Introducción:** La candidiasis invasora es una de las patologías de mayor morbi-mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La prematuridad, 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 nuestra institución se atiende una gran cantidad de recién nacidos con riesgo de desarrollar candidiasis invasiva. Por lo que es esencial la identificación de estos factores de riesgo y generar estrategias de prevención para estas infecciones.

**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 clínicos y los formatos 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 tomaron 51 casos confirmados de candidiasis invasora con 153 controles, relación 1:3, y se hizo análisis de riesgo con determinación de Odds ratio 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. 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.

**Resultados:** Se encontró mayor riesgo en los pacientes expuestos a más de 5 días con manejo antimicrobiano de amplio espectro (OR 9.5,  $p=0.002$ ). Exposición a más de 7 días de nutrición parenteral (OR 3.9,  $p=0.0018$ ). Y el género masculino (OR 2.2,  $p=0.0164$ ). La prevalencia de CI en neonatos del INPer fue de 1.93%

**Discusión y Conclusiones:** De los factores de riesgo descritos en la literatura para el desarrollo de CI neonatal, en nuestro estudio se encontró la significancia estadística en el genero masculino, uso de antimicrobianos de amplio espectro mayor a 5 días y uso de nutrición parenteral mayor a 7 días. El resto de las variables, como peso al nacer y edad gestacional, que en múltiples publicaciones se establecen como sólidos determinantes de riesgo en CI, en nuestro análisis no tuvieron significancia estadística. Esto podría explicarse porque nuestro grupo de casos y controles presentaban características demográficas muy similares en cuando a edad gestacional, peso al nacimiento y distribución por género. Nuestra prevalencia calculada de CI neonatal fue de 1.93%; menor a lo reportado en otros centros hospitalarios con atención de pacientes neonatales. *Candida albicans* representó el patógeno más implicado recuperado en los 32 de 51 casos identificados.

**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 pathologies with the highest morbidity and mortality in neonatal 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. In our institution, medical attention is given to a large number of neonates at risk for the development of invasive Candidiasis. Therefore, it is essential to identify these risk factors and generate prevention strategies for these infections.

**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 51 controls added, for a 1:3 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. 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.

**Results:** A higher risk was found in patients exposed for more than 5 days with broad-spectrum antimicrobial management (OR 9.5,  $p=0.002$ ). Exposure to more than 7 days of parenteral

nutrition (OR 3.9,  $p=0.0018$ ). And the male gender (OR 2.2,  $p=0.0164$ ). The prevalence of IC in neonates from INPer was 1.93%

**Discussion and Conclusions:** Of the risk factors described in the literature for the development of neonatal IC, our study found statistical significance in the male gender, use of broad-spectrum antimicrobials for more than 5 days, and use of parenteral nutrition for more than 7 days. The rest of the variables, such as birth weight and gestational age, which are established in multiple publications as solid determinants of risk in IC, did not have statistical significance in our analysis. This could be explained because our group of cases and controls had very similar demographic characteristics in terms of gestational age, birth weight, and gender distribution. Our calculated prevalence of neonatal IC was 1.93%; lower than that reported in other hospital centers with attention to neonatal patients. *Candida albicans* represented the most implicated pathogen recovered in 32 of 51 identified cases.

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

# 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*, debido a su mayor capacidad de adherencia (1). El primer paso en el proceso de una candidiasis sistémica es la colonización de las mucosas por *Candida spp*. Esta colonización puede ser vertical, especialmente en el parto vaginal, así como horizontal, por las manos de los trabajadores de la salud (2).

Debido a sus factores de virulencia, *Candida spp* actúa como oportunista en pacientes inmunocomprometidos para invadir y dañar los tejidos. Entre sus factores de virulencia se encuentran su membrana fúngica de ergosterol, la organización de su pared celular, el dimorfismo, la formación de biofilm, enzimas hidrolíticas (como proteasas, lipasas y hemolisinas) y la producción de toxinas (1,3)

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*.

Ambas, la inmunidad celular e innata son necesarias para combatir las infecciones por hongos. Se han descrito múltiples mecanismos que contribuyen al aumento en la susceptibilidad de los neonatos a las infecciones por *Candida spp*, propios del desarrollo y función del sistema inmune neonatal (2).

El diagnóstico de la candidiasis invasiva suele ser tardío, causando un retraso en el inicio del tratamiento antifúngico. Puede hacerse por hemocultivos, pruebas serológicas para marcadores

(como 1,3- $\beta$ -d-glucano y antígeno/anticuerpo contra manano), reacción en cadena de polimerasa (PCR) en sangre o biopsia de tejido y ELISA para detectar antígenos producidos por *Candida* (4).

## EPIDEMIOLOGÍA

*Candida spp.* es la causa más común de infección fúngica invasiva, siendo la candidemia la principal en niños hospitalizados, con una tasa más alta durante la edad neonatal y el primer año de vida. Con una mortalidad atribuible en neonatos de entre 10 al 15% y costos de hospitalización por cada episodio de aproximadamente 40,000 dólares americanos (5,6).

Las especies aisladas más frecuentemente en los neonatos son *C. albicans* y *C. parapsilosis*, especialmente en aquellos con peso extremadamente bajo al nacer, mientras que las especies resistentes a azoles, como *C. glabrata* y *C. krusei* suelen ser menos frecuentes (2,6). Sin embargo, esto dependerá de la epidemiología local de cada centro.

En los estados unidos la incidencia de candidemia en neonatos ha disminuido de 31.5 casos/100,000 nacimientos en 2009 a 10.7 casos/100,000 nacimientos en 2012 y 11.8 casos/100,000 nacimientos en 2015 (5).

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.(7) <sup>17</sup>

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%).(8) <sup>1</sup>

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.(9) <sup>15</sup> Esto aumenta a 2.6 a 16.7% en RNPT de MBPN y superiores a 20% en RN pretérmino extremo.(8) <sup>1</sup>

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.(8) <sup>1</sup>

Las infecciones por *Candida* spp dependen principalmente de la transmisión 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.(9) <sup>15</sup>

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.(8) <sup>1</sup>

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.(9) <sup>15</sup>

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%).(8) <sup>1</sup>

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.(9) <sup>15</sup>

## **FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo principales son la prematurez

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.(8) <sup>1</sup>**

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

Edad gestacional y peso al nacimiento	Medicamentos	Enfermedades	Otros factores
<b>&lt;28 sdg</b>	- Antimicrobianos de amplio espectro: cefalosporinas de 3° o 4° generación, carbapenémicos, etc.	- ECN	- CVC
<b>&lt;1000 gr</b>	- 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)<sup>10</sup>

Manzoni y cols.(11) <sup>2</sup>, 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(12) <sup>3</sup>, 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 (gastroquiasis, 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.(8) <sup>1</sup>

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) <sup>10</sup>

Por incremento en densidad de colonización son los factores que promueven el sobrecrecimiento: antibióticos de amplio espectro, antiácidos, esteroides, 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(13,14) <sup>18, 19</sup> se encontró que el uso previo de carbapenémico es de alto riesgo para candidemia, especialmente con duración prolongada.

Figueras y cols.(10) <sup>10</sup> 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(15) <sup>4</sup>, siendo las infecciones por hongos la tercera causa más común de infecciones asociadas a la atención de la salud en recién nacidos.(16) <sup>5</sup>

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.(17) <sup>6</sup>

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.(18)<sup>7</sup>

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.(19)<sup>8</sup>

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.(20)<sup>9</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los neonatos, especialmente aquellos con prematuridad extrema y peso muy bajo 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.

# **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 31 de diciembre de 2021?

# **JUSTIFICACION**

El tipo de pacientes que ingresan a la terapia neonatal del INPer (UCIN y UCIREN) presentan múltiples factores de riesgo que los hace vulnerables al desarrollo de infecciones por agentes micóticos oportunistas como son: necesidad de nutrición parenteral, uso de antimicrobianos de amplio espectro, cateterismo, prematurez extrema y 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.

# 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 Candidiasis invasora en neonatos del INPer durante el periodo establecido (período 2011- 2021)

## UNIVERSO

Los recién nacidos hospitalizados en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

## POBLACION DE ESTUDIO

Los recién nacidos hospitalizados en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” en el periodo de enero 2011 a enero 2021 con candidiasis invasora.

## CAPTACION DE PACIENTES

**CASOS:** Muestreo no aleatorio, consecutivos.

**CONTROLES:** Por cada caso 3 controles, los que se captaran de manera consecutiva el cuarto paciente después del ingreso de un caso.

# 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 31 de diciembre de 2021.

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 51 casos de Candidiasis Invasora en pacientes de UCIN y UCIREN que se compararon con 153 controles (pacientes neonatales que no desarrollaron CI), para una relación caso-control 1:3 con la finalidad de incrementar la potencia estadística, 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 los infectólogos pediatras de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) de la Unidad e Enfermedades Infecciosas y Epidemiología (antes Departamento de Epidemiología Hospitalaria del INPer).

# **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 31 de diciembre de 2021.
- Cuadro manifestaciones clínicas de respuesta inflamatoria sistémica.
- Cultivo microbiológico (de orina, LCR o sangre) con desarrollo de alguna especie de *Candida*.

**Criterios de salida:**

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con muestras de orina tomadas por bolsa colectora o con desarrollo de 2 o más morfologías en el urocultivo, hemocultivo o cultivo de LCR reflejo de contaminación.
- Pacientes que fueron manejados con fluconazol de forma continua por cualquier causa, previo a la ocurrencia del evento de Candidiasis invasora.

- **Criterios de eliminación:**

- Pacientes con expedientes incompletos.

## **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 31 de diciembre de 2021.
- Pacientes que no desarrollaron infección por *Candida* spp, durante su estancia hospitalaria.

### **Criterios de salida:**

- **Criterios de exclusión:**
  - Pacientes que fueron manejados con fluconazol por cualquier motivo.
  
- **Criterios de eliminación:**
  - Pacientes con expedientes incompletos.

## **DEFINICION DE VARIABLES**

### **Conceptual**

- Género: Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, exclusivamente biológico.
- Peso al nacimiento: El peso al momento de nacer.
- Edad gestacional al nacimiento: Valoración de la edad gestacional al momento del nacimiento por test de Capurro o Ballard.
- Uso de dispositivos intravenosos: Se refiere a que el paciente porta uno o más catéteres (umbilical, percutáneo y/o catéter venoso central).
- Duración de dispositivos intravenosos: La duración en días que el paciente portó uno o más catéteres (umbilical, percutáneo y/o catéter venoso central).
- Exposición a antimicrobianos: Si al paciente se le administraron antimicrobianos de amplio espectro (cefalosporinas de tercera generación, ureidopenicilina, carbapenémicos).
- Duración de antimicrobianos de amplio espectro: La duración en días que al paciente se le administraron antimicrobianos de amplio espectro.
- Uso de NPT: Si el paciente recibió nutrición parenteral, independientemente de su formulación.

- Duración de NPT: El tiempo en días que el paciente recibió nutrición parenteral.
- Antecedente de patología o intervención en tracto gastrointestinal: Si se le practico al paciente una cirugía que involucrara la región abdominal.
- Desarrollo de candidias invasora: Aislamiento de Candida spp desde un sitio estéril.

## 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 intravenosos	Cualitativa nominal dicotómica	SI / NO
Duración de dispositivos intravenosos	Cuantitativa continua	En días: 5,10, 35
Exposición a antimicrobianos	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.**

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

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 con 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.

## 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 con 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

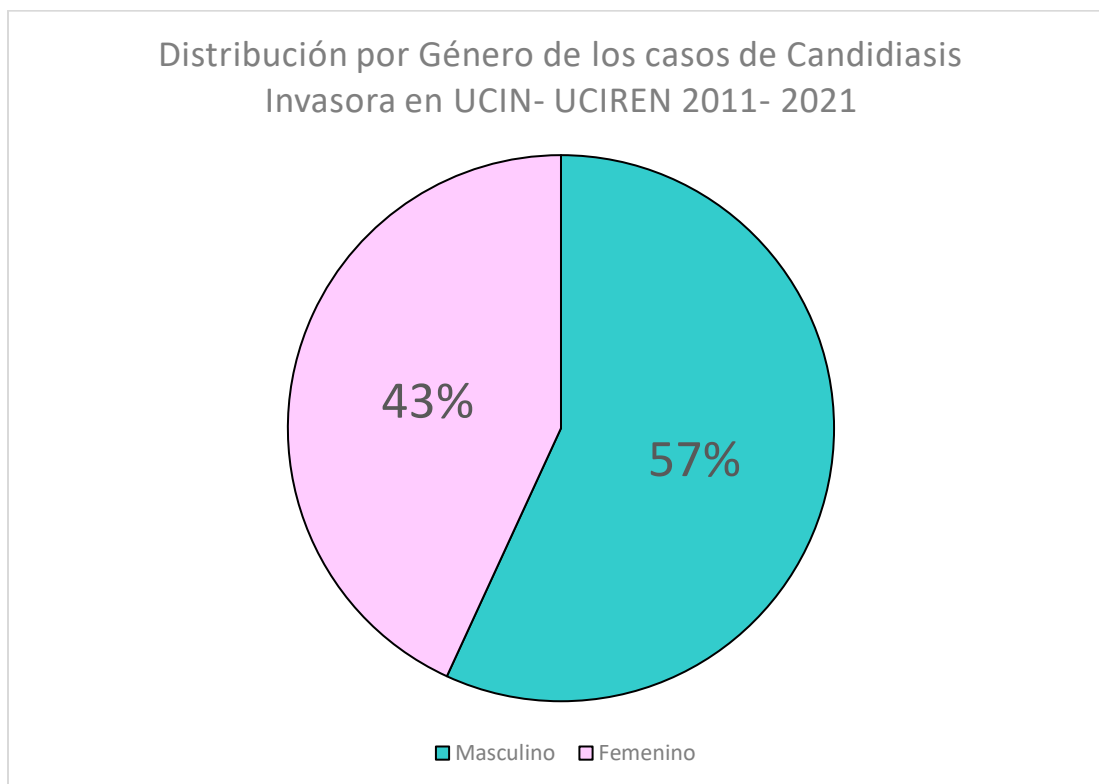
### DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE CASOS:

En periodo comprendido entre 01 de enero 2011 y 31 de diciembre de 2021 se registraron 51 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 153 controles. Se hizo un estudio de casos y controles retrospectivo con una proporción 1 caso: 3 controles

Del grupo de neonatos con CI en UCIN y UCIREN (casos): 22 (43 %) correspondieron a pacientes del género femenino y 29 a pacientes de género masculino (57 %) **(Gráfico 1)**

**Gráfico 1: Casos de Candidiasis Invasora en UCIN y UCIREN periodo 2011-2021 por género.**

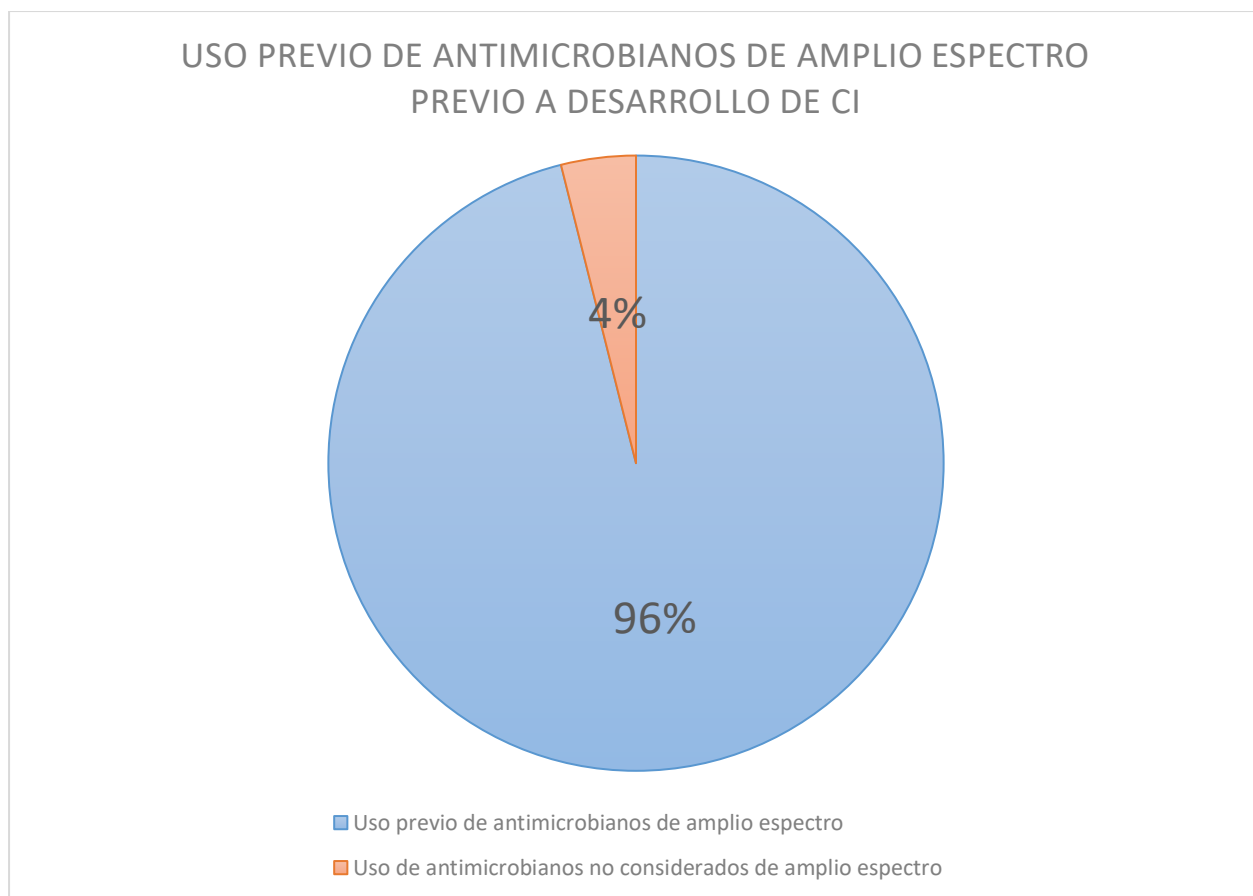


Respecto a la edad gestacional al nacimiento, en el grupo de casos el promedio fue de 30.53 sdg (intervalo de 26 a 39.2 sdg), mediana 30.0 sdg y SD  $\pm$  de 3.33.

En este mismo grupo (casos) el promedio de peso de los pacientes al nacimiento fue de 1333.76 gr (intervalo de 400 gr a 4855 gr), mediana de 1050 gr y SD  $\pm$  de 817.49

En 49 (96 %) / 51 (4 %) casos con Candidiasis Invasora, los pacientes recibieron tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro previo al desarrollo de Candidiasis Invasora, pero en el 100% de los casos se usó antimicrobiano previo: 49 casos con uso de antimicrobianos de amplio espectro y en 2 casos fueron antimicrobianos no considerados de amplio espectro (**Gráfico 2**)

**Gráfico 2: Exposición a antimicrobianos de amplio espectro en Casos de Candidiasis Invasora en UCIN y UCIREN periodo 2011-2021.**

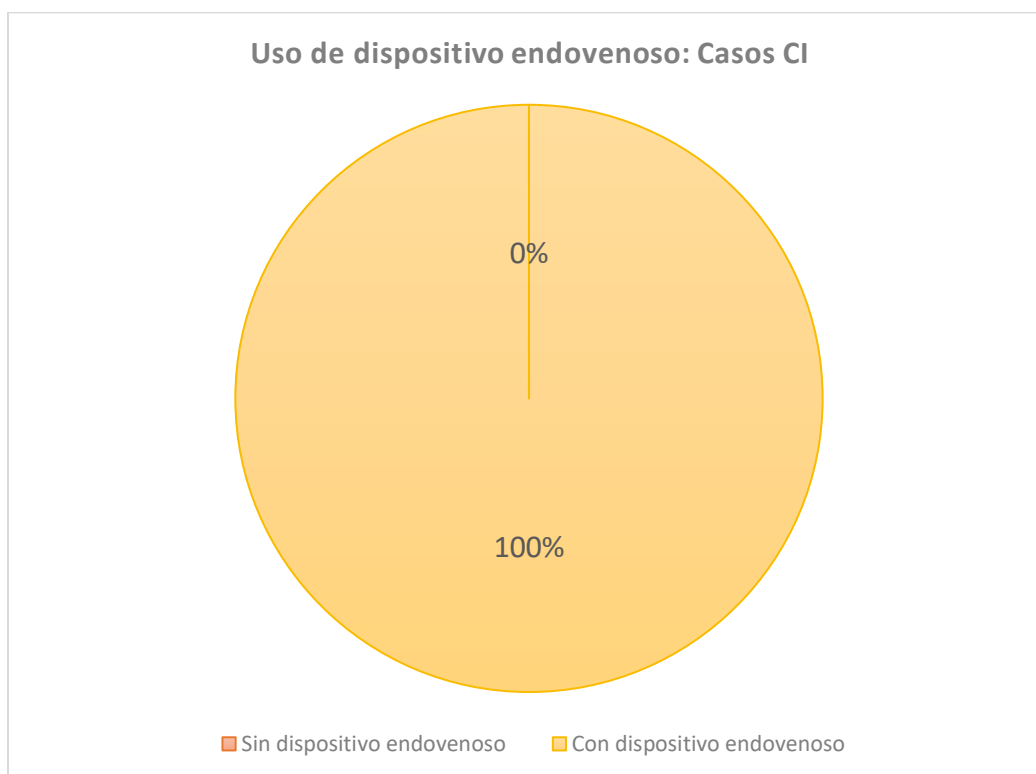




La duración en días de los esquemas antimicrobianos de amplio espectro en el grupo de casos, fue en promedio de 20.09 días (intervalo de 1 a 42 días), mediana 16 días y SD ± de 12.38.

En 51/51 de los casos de IAAS en UCIN se tenía el antecedente de colocación de dispositivos endovenosos (100% de casos). **(Gráfico 3)**

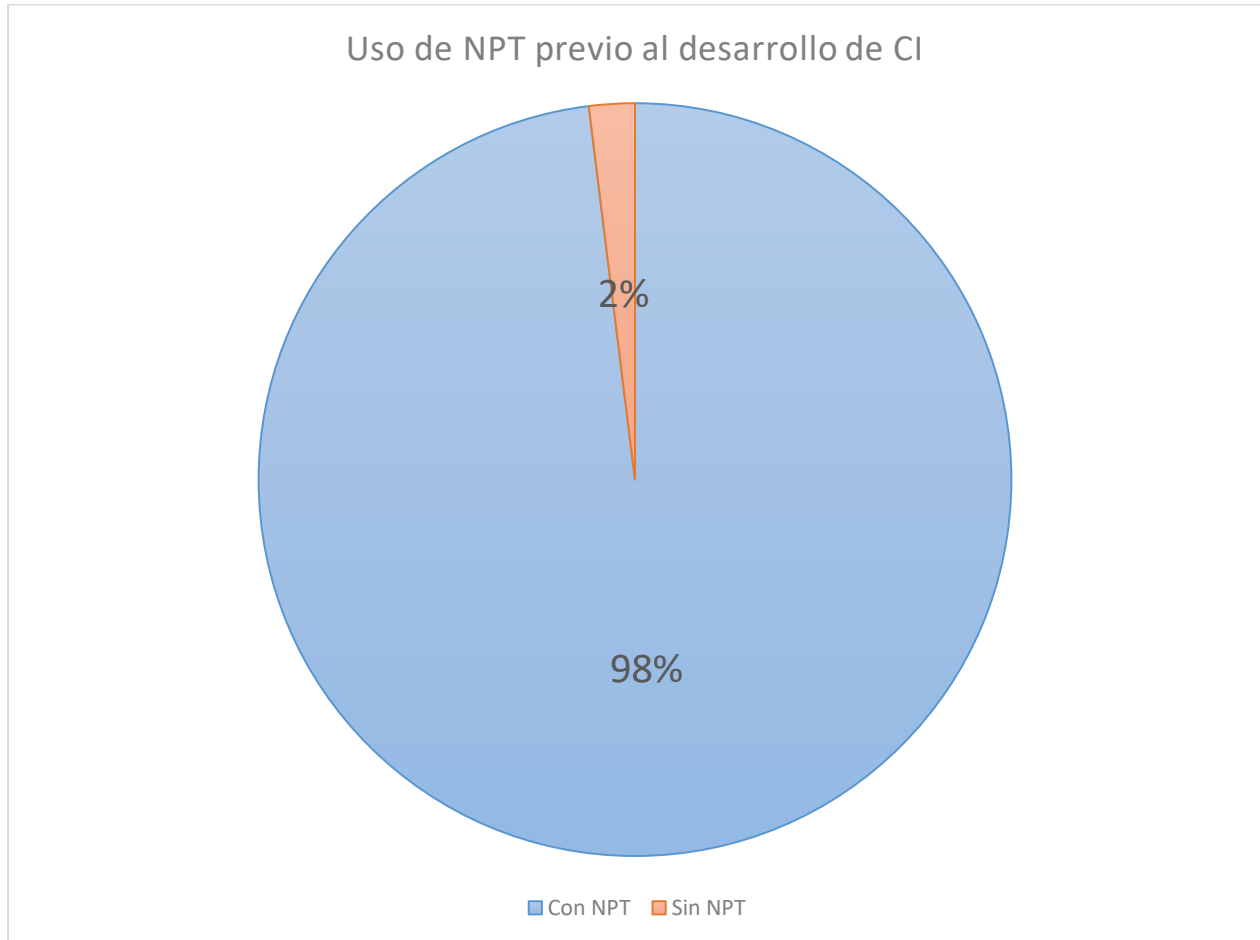
**Gráfico 3: Uso de dispositivos endovenosos en Casos de Candidiasis Invasora en UCIN y UCIREN periodo 2011-2021.**



En el rubro de tiempo de instalación de dispositivos endovenosos en el grupo de casos, el promedio fue de 32.13 días, (intervalo de 3 a 128 días), mediana de 32 días y SD ± de 20.77.

Uso de NPT: En 50 casos de CI, existía el antecedente de uso de NPT (98.03 %), en 1 caso (1.96 %), no había antecedente de uso de NPT previo al inicio del evento de CI. **(Gráfico 4)**

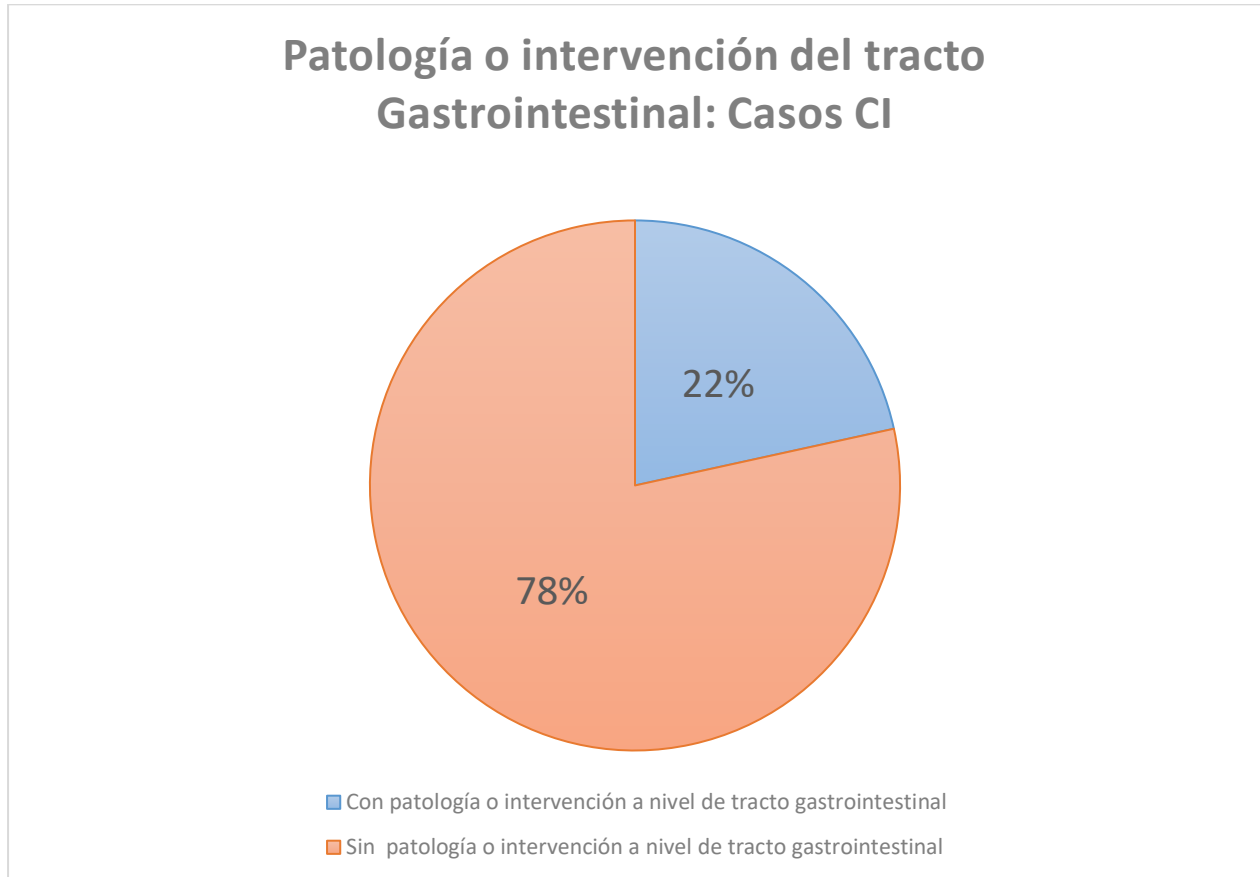
**Gráfico 4: Antecedente de uso de NPT en Casos de Candidiasis Invasora en UCIN y UCIREN periodo 2011-2021.**



Duración de NPT en el grupo de casos: el promedio fue de 33.71 días, (intervalo de 3 a 110 días), mediana de 27.2 días y SD  $\pm$  de 25.98.

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 40 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.**



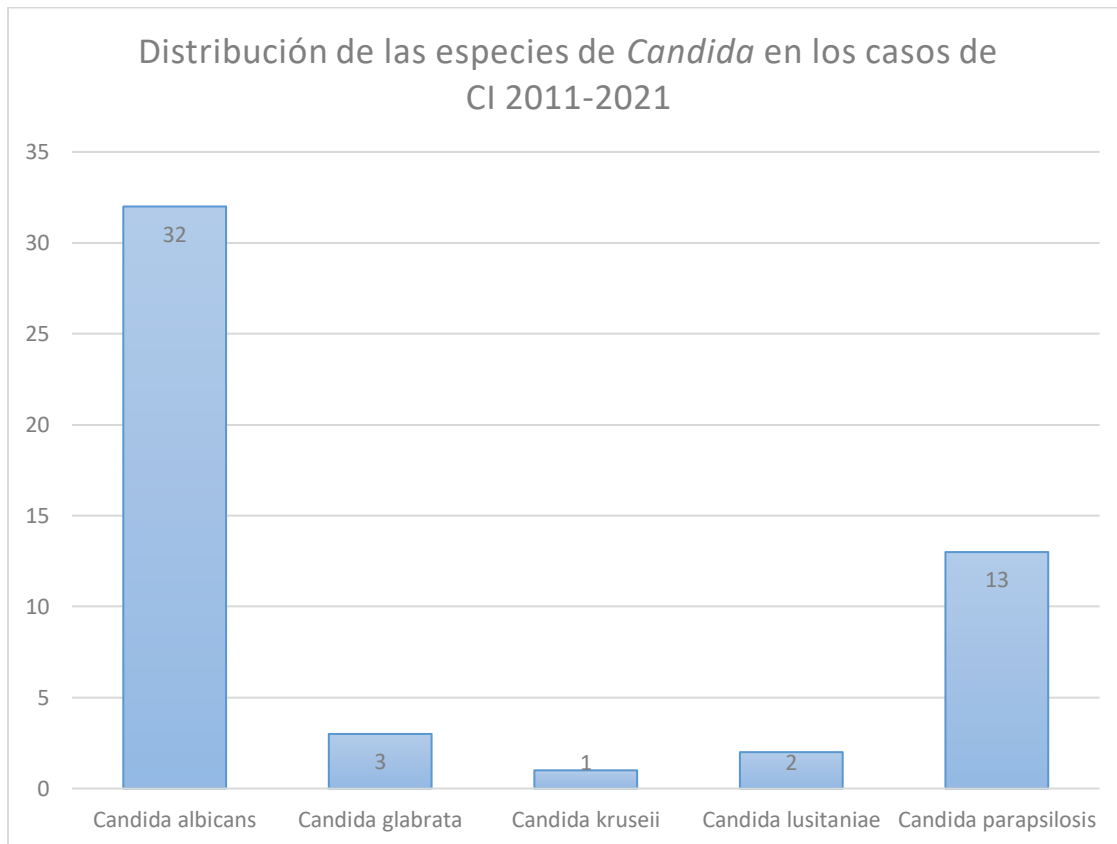
**Especies de *Candida* detectadas en los casos de CI neonatales 2011-2021.**

En los 51 casos de Candidiasis Invasora, el agente más frecuentemente aislado fue *Candida albicans* (62.7%), 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: 2011-2021.**

Especie de <i>Candida</i>	Número de casos	Porcentaje (%)
<i>Candida albicans</i>	32	62.75
<i>Candida glabrata</i>	3	5.88
<i>Candida kruseii</i>	1	1.96
<i>Candida lusitaniae</i>	2	3.92
<i>Candida parapsilosis</i>	13	25.49
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100.00</b>

**Gráfico 6: Especies de *Candida* identificadas en los casos de CI neonatal período 2011-2021.**



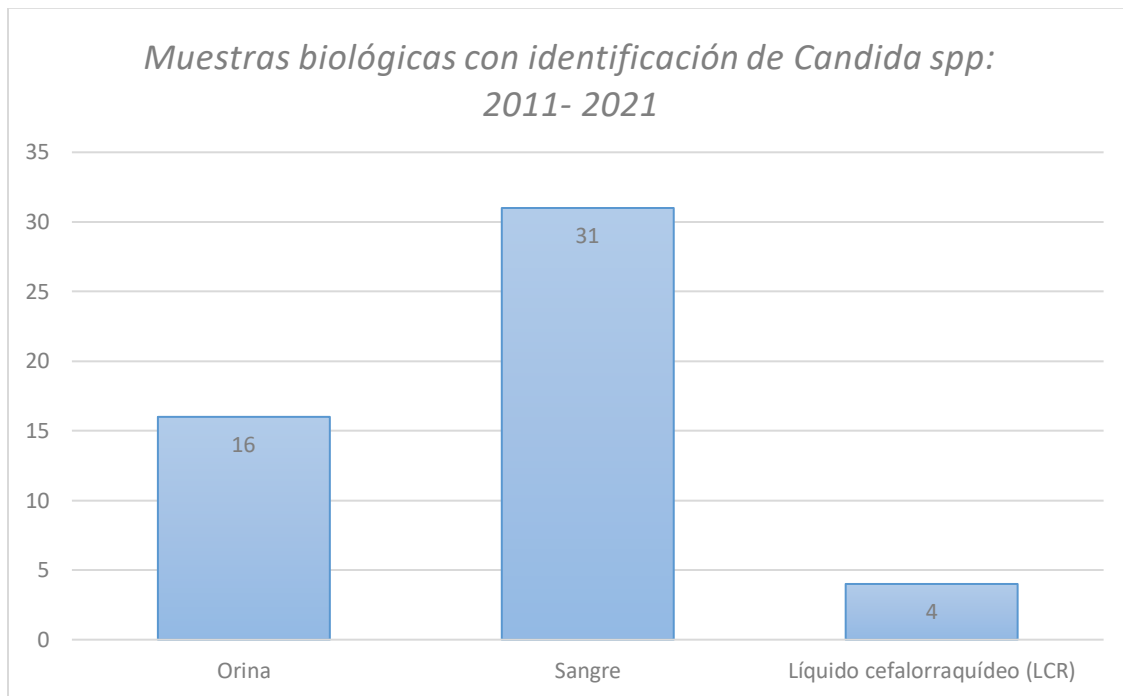
**Muestras biológicas de pacientes con *Candida* spp detectadas en los casos de CI neonatales 2011-2021.**

Las muestras biológicas en donde se recuperó *Candida* spp de los 51 casos neonatales analizados tuvieron la siguiente distribución. **(Cuadro 5, Gráfico 7)**

**Cuadro 5: Especies de *Candida* identificadas en casos neonatales de UCIN y UCIREN: 2011-2021**

Muestra biológica	Número de muestras	Porcentaje (%)
Orina	16	31.38
Sangre	31	60.78
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	4	7.84
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100.00</b>

**Gráfico 6: Muestras biológicas con recuperación de *Candida* spp en los casos de CI neonatal período 2011-2021.**

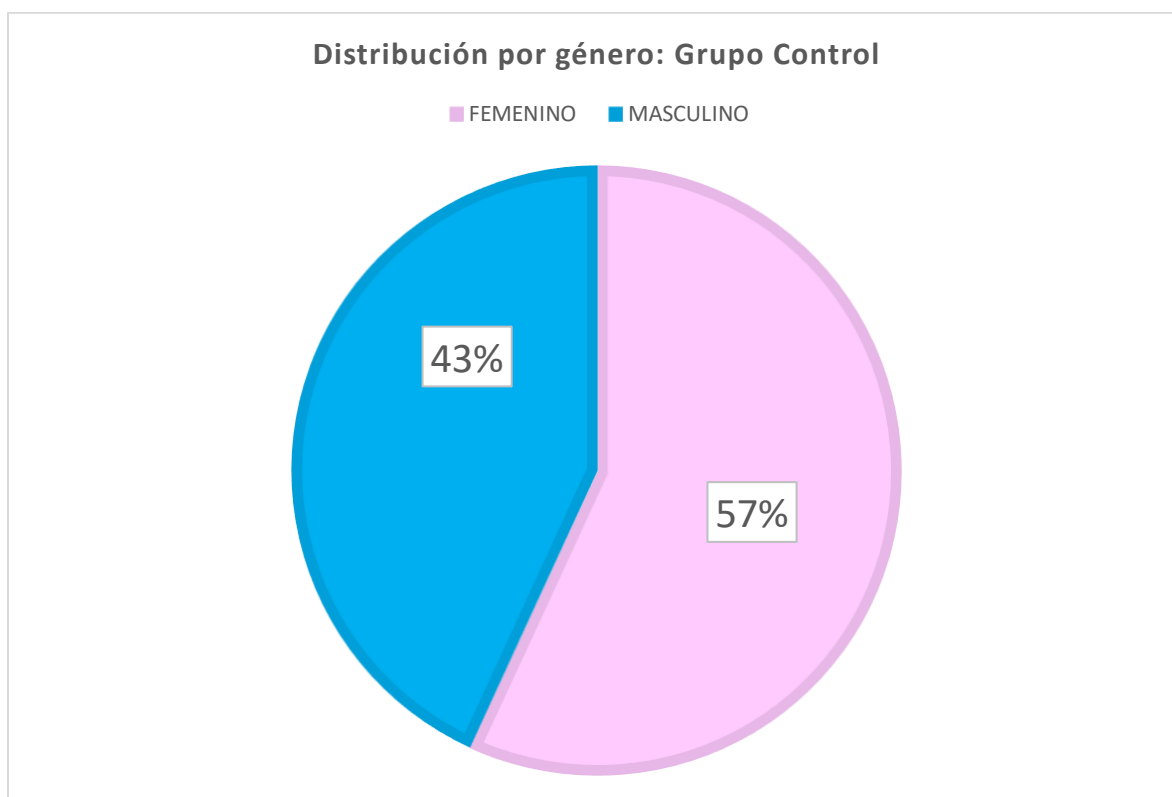


### GRUPO DE CONTROLES:

En el mismo periodo de tiempo, se incluyeron 153 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 1:3).

Del grupo de neonatos Controles en UCIN y UCIREN (N=153): apreciamos que 87 pacientes (57%) correspondieron al género femenino y 66 a pacientes de género masculino (43 %). **(Gráfico 7)**

**Gráfico 7: Controles en UCIN y UCIREN periodo 2011-2021 por género.**



Edad gestacional al nacimiento en el grupo de control: promedio fue de 32.2 sdg (intervalo de 25.3 a 40.3 sdg), mediana 31 sdg y SD  $\pm$  de 3.96.

Peso al nacimiento grupo control: el promedio de peso de los pacientes control al nacimiento fue de 1516.24 gr (intervalo de 565 gr a 3455 gr), mediana de 1230 gr y SD  $\pm$  de 748.88.

Uso de antimicrobianos de amplio espectro en el grupo control: en 147 pacientes (96%) se tenía el antecedente de tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro, y en 6 pacientes (4%) no había este antecedente. **(Gráfico 8)**

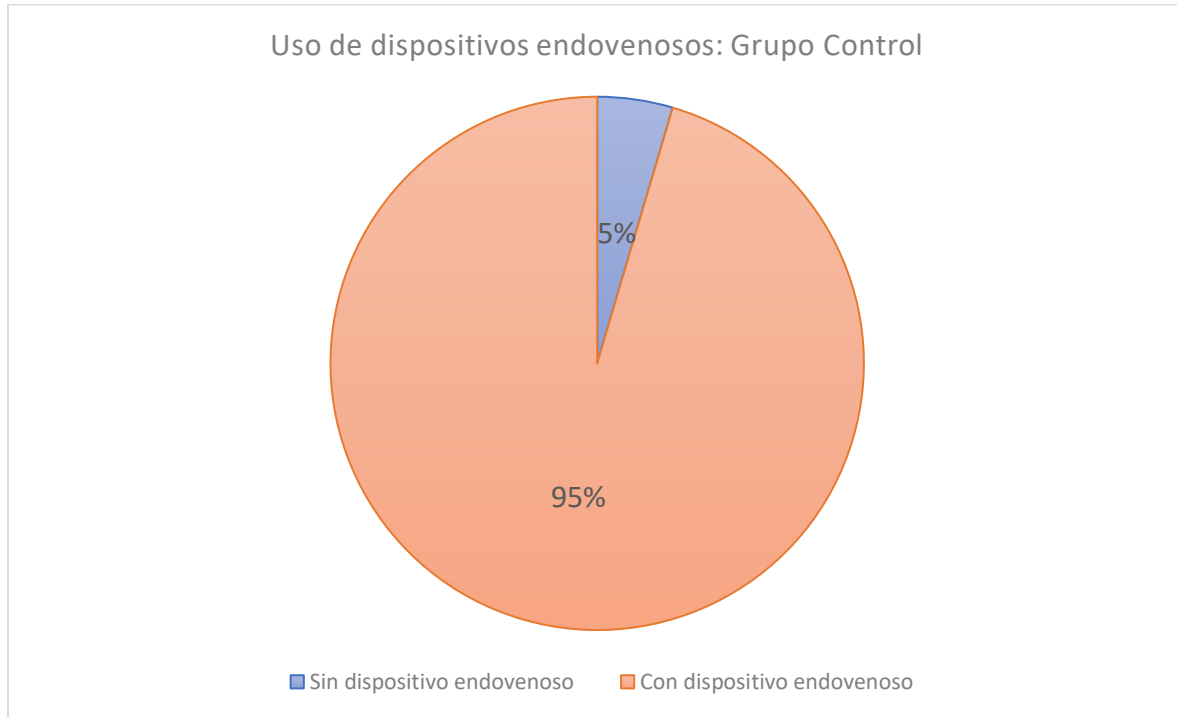
**Gráfico 8: Exposición a antimicrobianos de amplio espectro en grupo Control en UCIN y UCIREN periodo 2011-2021.**



Duración total en días de los esquemas antimicrobianos de amplio espectro, grupo Control: el promedio fue de 11.58 días (intervalo de 0 a 53 días), mediana 9 días y SD  $\pm$  de 9.96.

Uso de dispositivos endovenosos grupo Control: En 7/153 de pacientes en el grupo control existía el antecedente de colocación de dispositivos endovenosos (5% de pacientes del grupo control). **(Gráfico 9)**

**Gráfico 9: Uso de dispositivos endovenosos en el grupo Control en UCIN y UCIREN periodo 2011-2021.**

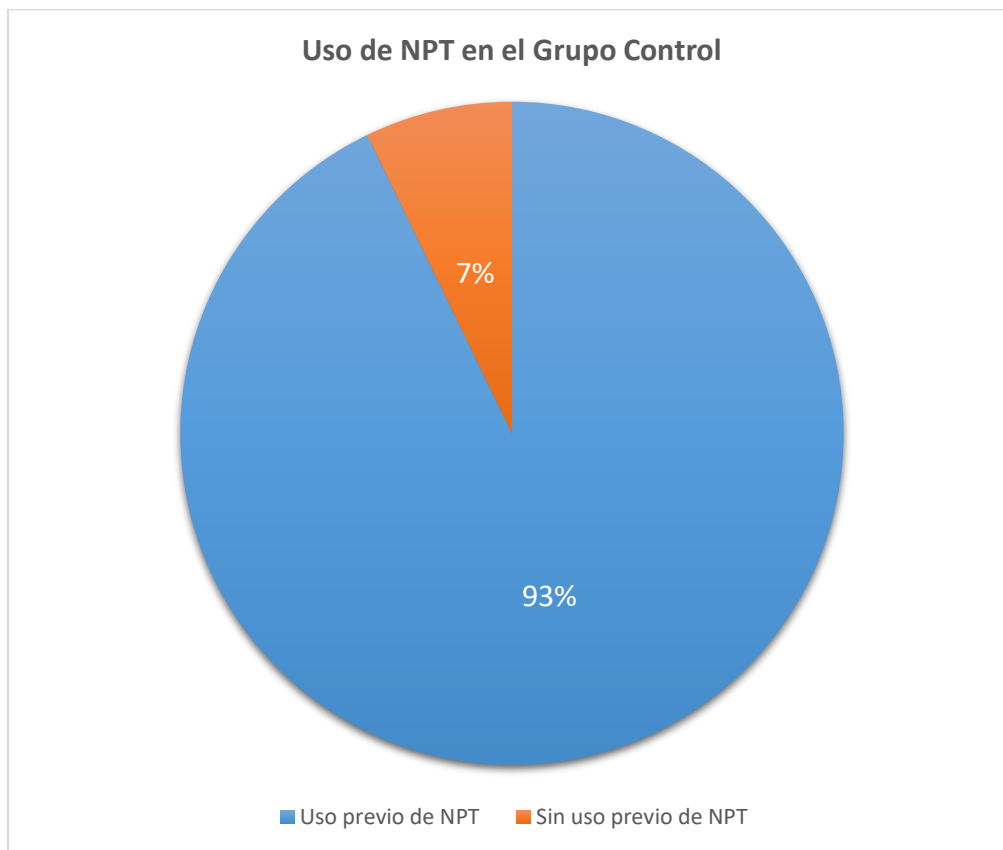


Tiempo de instalación de dispositivos endovenosos en el grupo Control: Promedio fue de 36.20 días, (intervalo de 0 a 158 días), mediana de 32 días y SD  $\pm$  de 28.68.

Uso de NPT en el grupo Control: En 142 pacientes del grupo control, existía el antecedente de uso de NPT (93%), en 11 casos (7%), no había antecedente de uso de NPT. **(Gráfico 10)**



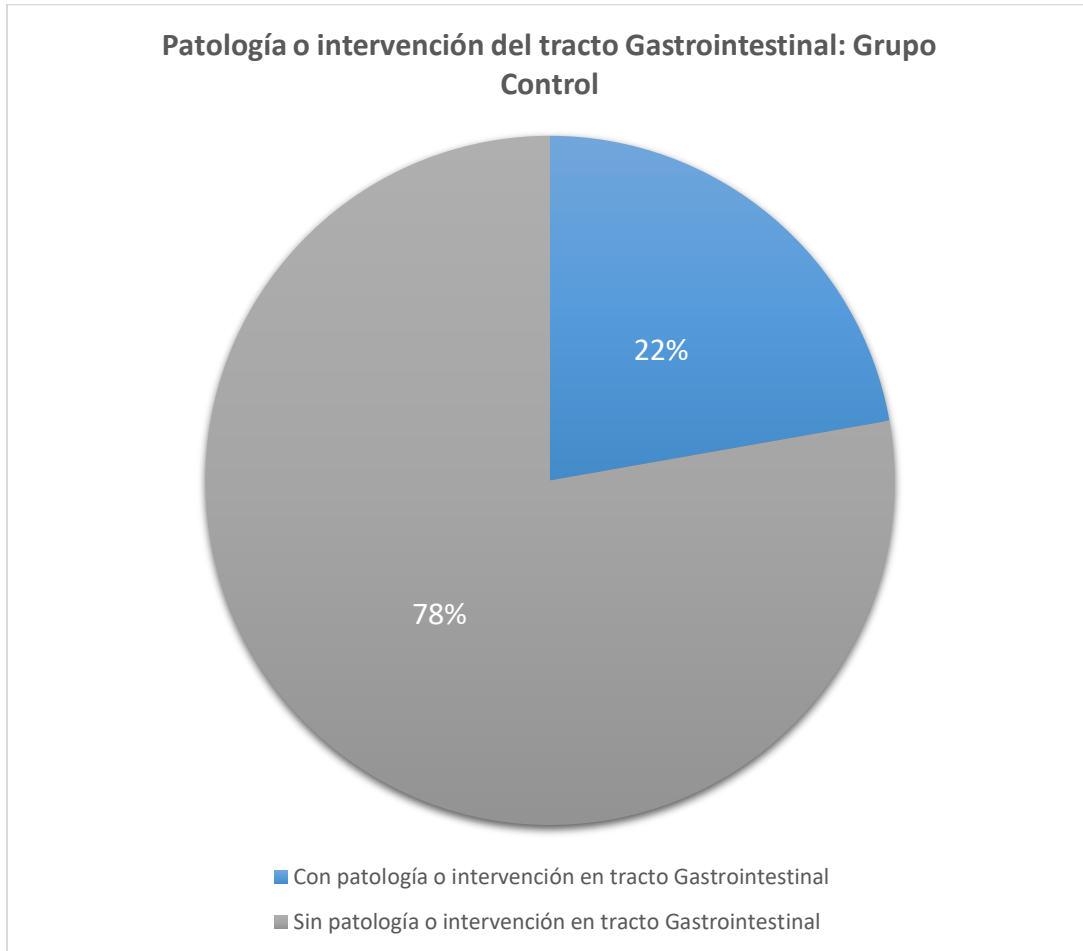
**Gráfico 10: Antecedente de uso de NPT en Grupo Control en UCIN y UCIREN periodo 2011-2021.**



Duración de NPT en el grupo Control: el promedio fue de 14.42 días, (intervalo de 0 a 100 días), mediana de 12 días y SD  $\pm$  de 13.94.

Antecedente de patología y/o intervención quirúrgica a nivel de tracto gastrointestinal en el Grupo Control: En 34 casos (22%) había antecedente de patología o intervención en tracto gastrointestinal, y en 119 casos (78%), 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 2011-2021.**



**Prueba T:**

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). (21)**

Características o variable	Grupo de casos (n= 51) (media + SD)	Grupo control (n= 153) (media + SD)	p<0.05
<b>Edad gestacional al nacimiento (SDG)</b>	Media 30.53 SDG SD ± 3.33	Media 32.26 SDG SD ± 3.9	0.198
<b>Peso al nacimiento (gr)</b>	Media 1333.76 gr SD ± 817.49	Media 1516 gr SD ± de 748.88	0.163
<b>Duración de esquema antimicrobiano de amplio espectro (días)</b>	Media 20.09 días SD ± 12.38	Media 11.5 días SD ± 9.96	<b>0.001</b>
<b>Tiempo de instalación de dispositivos endovenosos (días)</b>	Media 32.13 días SD ± 20.77	Media 36.44 días SD ± 28.62	0.249
<b>Duración de NPT (días)</b>	Media 33.71 días SD ± 28.98	Media 15.01 días SD ± 13.91	<b>0.001</b>

Two Simple Test. Prueba T para 2 grupos

Fuente: <https://select-statistics.co.uk/calculators/two-sample-t-test-calculator/>

**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 las variables referentes a la duración de NPT y duración de los esquemas antimicrobianos para ambos grupos ( $p=0.001$ ); 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 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. (22)**

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.
<b>III: La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.</b>
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.

**US Agency for Health Research and Quality:**  
**Odds Ratio es una aproximación de la asociación**

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**

$$\text{OR} = \text{axd}/\text{bxc}$$

Para el cálculo general, es necesario 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 de la siguiente manera: (23) **(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)	11	37
No expuestos (Edad gestacional ≥ 28 SDG)	40	116
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022)En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio	0.8622
95 % CI:	0.4020 to 1.8491
z statistic	0.381
Significance level	P = 0.7032

**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 0.86 con IC 95% 0.40 a 1.84, el IC abarca el OR, el resultado de este OR, con  $p= 0.7032$ , 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 Candidiasis Invasora en pacientes de UCIN y UCIREN expuestos.

### **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)
<b>Expuestos (peso &lt; 1000 g)</b>	25	49
<b>No expuestos (peso mayor <math>\geq 1000</math> g)</b>	26	104
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022)En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio	1.6327
95 % CI:	0.8316 to 3.2055
z statistic	1.424
Significance level	P = 0.1544

**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 1.63 con IC 95% 0.83 a 3.20, el IC abarca el resultado de OR, la  $p=0.1544$ , 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 ( $p=0.163$ )

### 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 y para algunos autores es el factor de mayor peso, en especial en neonatos con otros factores 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)
<b>Expuestos a antimicrobianos de amplio espectro</b>	49	147
<b>No expuestos a antimicrobianos de amplio espectro</b>	2	6
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022)En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio	1.0000
95 % CI:	0.1954 to 5.1175
z statistic	0.000
Significance level	P = 1.0000



**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 1.00 con IC 95% 0.19 a 5.11, un intervalo amplio que abarca el valor del OR. El valor de p fue 1.00, por lo tanto; no hay diferencia en los grupos comparados, pese a que la media en días de duración del tratamiento fue de 20.09 días en los casos Vs 11.5 días para los controles (p=0.001)

### 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	49	110
No expuestos (exposición menor a 5 días)	2	43
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022)En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio	9.5773
95 % CI:	2.2304 to 41.1245
z statistic	3.039
Significance level	<b>P = 0.0024</b>

**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 9.57, se aprecia un IC sumamente amplio 2.23 a 41.12, y  $p=0.002$  (resultado significativo). En este caso, podemos establecer que el factor de riesgo de estar expuesto a antimicrobianos de amplio espectro por un lapso mayor a 5 días incrementa la probabilidad 9 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 prematuridad 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
<b>Expuestos (Uso previo de dispositivos IV )</b>	51	146
<b>No expuestos (Sin uso previo de dispositivos IV)</b>	0	7
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022)En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio	5.2730
95 % CI:	0.2959 to 93.9652
z statistic	1.131
Significance level	P = 0.2579

**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 5.27 con IC 95% 0.29- 93.96 y  $p= 0.25$ , por lo que no existe diferencia entre ambos grupos, la explicación a este fenómeno radica en que en ambos 2 grupos, la mayor parte de los pacientes (100% en el grupo e casos y 95.4% de los controles) tenían dispositivo endovenoso al momento de desarrollar Candidiasis invasora

**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
<b>Expuestos (Uso previo de dispositivos IV por más de 10 días )</b>	46	126
<b>No expuestos (Uso previo de dispositivos IV por 10 días o menos)</b>	5	27
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022)En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio	1.9714
95 % CI:	0.7164 to 5.4248
z statistic	1.314
Significance level	P = 0.1887

**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 endovenosos por un periodo mayor a 10 días, calculamos un OR de 1.97, con IC de 0.71 a 5.42 y  $p=0.18$  (resultado estadísticamente no significativo), en este caso, podemos establecer que la permanencia de dispositivos endovenosos por un periodo mayo a 10 días no fue un factor de riesgo relevante para la génesis de candidiasis invasora

**USO DE NPT.**

Santolaya y cols. (8) 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
<b>Expuestos (Uso previo de NPT )</b>	50	142
<b>No expuestos (Sin uso previo de NPT)</b>	1	11
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022)En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio	3.8732
95 % CI:	0.4876 to 30.7676
z statistic	1.281
Significance level	P = 0.2003

**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 3.87 con IC 95% 0.48 a 30.76, un intervalo amplio que abarca el valor del OR. El valor de p fue muy superior a 0.05 ( $p=0.2003$ ), 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.(24) 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
<b>Expuestos (duración mayor a 7 días de NPT)</b>	44	94
<b>No expuestos (duración menor o igual a 7 días de NPT)</b>	7	59
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022)En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio	3.9453
95 % CI:	1.6671 to 9.3368
z statistic	3.123
Significance level	P = 0.0018

**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 3.94, con intervalo de confianza 1.66 a 9.33 y  $p=0.0018$ , lo cual indica que el resultado es estadísticamente significativo y existe una probabilidad 4 veces mayor

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
<b>Expuestos (antecedente de patología o intervención GI )</b>	11	34
<b>No expuestos (Sin antecedente de patología o intervención GI)</b>	40	119
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022)En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio	0.9625
95 % CI:	0.4463 to 2.0756
z statistic	0.097
Significance level	P = 0.9223

**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 0.96 con IC 95% 0.44 a 2.07, un

intervalo que abarca el valor del OR y valor de p fue superior a 0.05 ( $p=0.9223$ ), por lo tanto podemos establecer que no existe diferencia entre el grupo de pacientes con antecedente patología GI y los que no presentan dicho antecedente, es decir; la patología GI en este estudio no mostró ser un factor relevante que incremente el riesgo de desarrollar Candidiasis 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, por otro lado, en ambos grupos, la mayoría de pacientes incluidos no presentaban este antecedente.

### GÉNERO MASCULINO.

Algunas publicaciones establecen que los pacientes de género masculino presentan un riesgo incrementado, no sólo de desarrollar CI, sino de desarrollar IAAS, e incluso de morir ante advenimiento de procesos de sepsis (25–27). 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)**

	Casos CI	No casos (No CI)
<b>Expuestos (Género masculino)</b>	29	66
<b>No expuestos (Género femenino)</b>	22	87
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>153</b>

- **Fuente de cálculo:** MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) (Version 20.027; accessed March 18, 2022) En: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)

Odds ratio | 2.2201

95 % CI:	1.1571 to 4.2596
z statistic	2.399
Significance level	P = 0.0164

**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 2.22 con IC 95% 1.15-4.25, y  $p=0.0164$ ; por lo cual podemos establecer que en este estudio el género masculino se puede considerar un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo Candidiasis Invasiva, en nuestro estudio.

Finalmente podemos resumir los factores de riesgo estudiados y su significancia estadística a través de realización de Odds ratio en el cuadro 19:



**Cuadro 19: Factores de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de Candidiasis invasora en neonatos hospitalizados en UCIN y UCIREN del INPer**

Factor de riesgo	OR	p
Edad gestacional al nacer menor a 28 SDG	0.8622	0.70
Peso al nacer menor a 1000 gr	1.6327	0.15
Exposición a antimicrobianos de amplio espectro	1.0000	1.00
<b>Duración mayor a 5 días de manejo antimicrobiano de amplio espectro</b>	<b>9.5773</b>	<b>0.002</b>
Uso de dispositivos endovenosos	5.2730	0.25
Duración de instalación de dispositivos endovenosos mayor a 10 días	1.9714	0.18
Uso de NPT	3.8732	0.20
<b>Duración en días de NPT mayor a 7 días</b>	<b>3.9453</b>	<b>0.0018</b>
Antecedente de patología de tracto gastrointestinal o intervención quirúrgica a nivel de tracto gastrointestinal	0.9625	0.92
Género masculino		
<b>Género masculino</b>	<b>2.2201</b>	<b>0.0164</b>

**DETERMINACIÓN DE PREVALENCIA DE CANDIDIASIS INVADORA EN NEONATOS DEL INPer (PERÍODO 2011-2021)**

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

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

En este caso la prevalencia sería:

Prevalencia = 51 eventos / 1782+146+284+153+275 individuos totales para el período 2011-2021

P= 51 eventos/ 2640\*

\*Los individuos totales se calcularon con base a los pacientes hospitalizados en UCIN Y UCIREN (pacientes expuestos) durante el periodo de 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2021

**P = 0.01931**

**La prevalencia de la Candidiasis invasora en neonatos del INPer es de 1.93 %.**

## DISCUSIÓN

Encontramos un total de 51 casos en 10 años (enero 2011 a enero 2021), con una prevalencia de los últimos diez años de 1.93%, menor a la reportada por otros autores.

Dentro de las características de ambos grupos, se trata principalmente de pacientes prematuros, con peso bajo y muy bajo al nacimiento, por lo que fueron homogéneos y comparables.

La especie de *Candida* más frecuentemente encontrada en nuestros pacientes fue *C. albicans* en un 62.75%, seguida de *C. parapsilosis* en un 25.49%, esto es similar a lo reportado en la literatura (2).

Respecto a nuestras variables estudiadas, las de significancia estadística fueron el uso de antimicrobianos de amplio espectro por más de 5 días, duración mayor a 7 días de NPT y el género masculino.

La exposición a más de 5 días de antibióticos de amplio espectro incremento 9 veces la probabilidad de desarrollar candidiasis invasora en comparación con el grupo de pacientes no expuestos. Dicho factor de riesgo ya ha sido descrito en distintas publicaciones como factor de riesgo, especialmente con antimicrobianos como carbapenémicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación. En nuestra institución atendemos a pacientes con múltiples comorbilidades, como lo puede ser la prematurez o el peso extremadamente bajo al nacimiento, los cuales conllevan la necesidad de hospitalización prolongada y al uso de antibioticoterapia durante la misma. La implementación de guías institucionales para el uso racional de antibióticos, propios de la epidemiología local de cada centro, disminuirían esta exposición y, por lo tanto, el riesgo de presentar candidiasis invasiva.

La duración mayor a 7 días de nutrición parenteral, ampliamente utilizada en pacientes prematuros o de peso extremadamente bajo al nacimiento, incremento la probabilidad de desarrollar CI hasta 4 veces mayor que los pacientes con una duración menor a 7 días. El uso por sí mismo de NPT no incremento el riesgo de desarrollar CI. Nuestros datos coinciden con los reportados por otros autores (24,28), aunque en nuestro estudio no se tuvo en cuenta los componentes de la NPT como variable independiente.

Respecto al género masculino, los cálculos de nuestro estudio sugieren un incremento de 2 veces mayor probabilidad de desarrollar CI. Esto es concordante con lo reportado en la literatura (25–27).

Según los cálculos del resto de las variables, no tuvieron significancia estadística, a pesar de ser factores previamente identificados por otros autores para CI. La razón de lo anterior puede explicarse por la similitud entre ambos grupos. Sin embargo, no debemos desestimar estas variables, todas ellas se encuentran respaldadas por numerosas publicaciones.

- 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 los 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.
- En nuestro estudio, la forma más frecuente de CI fue la infección de torrente sanguíneo, seguida de Infección de tracto urinario y Neuro infección.
- Predominó en los cultivos *C. albicans*
- 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 el género masculino
- La prevalencia encontrada de CI en neonatos del INPer para el periodo 2011-2021, fue de 1.93%.

Se requieren más estudios en poblaciones hospitalarias

## **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 con 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 2022**

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. Staniszewska M. Virulence Factors in Candida species. *Curr Protein Pept Sci.* 2020;21(3):313-23.
2. Chow BDW, Linden JR, Bliss JM. Candida parapsilosis and the neonate: epidemiology, virulence and host defense in a unique patient setting. *Expert Rev Anti Infect Ther.* agosto de 2012;10(8):935-46.
3. Poulain D. Candida albicans, plasticity and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol.* junio de 2015;41(2):208-17.
4. Colombo AL, Cortes JA, Zurita J, Guzman-Blanco M, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. [Recommendations for the diagnosis of candidemia in Latin America. Grupo Proyecto Épico]. *Rev Iberoam Micol.* septiembre de 2013;30(3 Suppl 1):150-7.
5. Walsh TJ, Katragkou A, Chen T, Salvatore CM, Roilides E. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *J Fungi (Basel).* 24 de enero de 2019;5(1):E11.
6. Guinea J. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* junio de 2014;20 Suppl 6:5-10.
7. Hammoud MS, Al-Taiar A, Fouad M, Raina A, Khan Z. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. *Int J Infect Dis.* agosto de 2013;17(8):e624-628.
8. Izquierdo G, Santolaya M. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Revista chilena de infectología.* 2014;31(1), 73-83.
9. Epidemiology and risk factors for Candida infection in neonates - UpToDate [Internet]. [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-candida-infection-in-neonates>
10. Figueras C, Heredia CD de, García JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An Pediatr (Barc).* 1 de mayo de 2011;74(5):337.
11. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Stronati M, Farina D. Candida colonization in the nursery. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(3), 187-90.



12. Caviedes P, Delpiano L, Barraza B, Cifuentes M. 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. 2013;
13. Fu J, Wang X, Wei B, Jiang Y, Chen J. Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. *Am J Infect Control*. 1 de noviembre de 2016;44(11):1321-5.
14. Chen J, Jiang Y, Wei B, Ding Y, Xu S, Qin P, et al. Epidemiology of and risk factors for neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. *BMC Infectious Diseases*. 24 de noviembre de 2016;16(1):700.
15. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(23), 1660-1666.
16. Manzoni P, Stolfi I, Pugin L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(24), 2483-2495.
17. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1), 84-92.
18. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, Walsh TJ, Hope WW, Benjamin DK, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2014;133(2), 236-242.
19. Kaufman DA. “Getting to Zero”: Preventing invasive *Candida* infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. *Early human development*. 2012;88, 45-49.
20. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, Akar M, Sarikabadayi YU, Saygan S, et al. 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*. 2011;96(3), 164-168.
21. Brooks S. Two-Sample t-test [Internet]. Select Statistical Consultants. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://select-statistics.co.uk/calculators/two-sample-t-test-calculator/>
22. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence: Summary [Internet]. AHRQ Evidence Report Summaries. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002 [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11930/>

23. Schoonjans F. MedCalc's Odds ratio calculator [Internet]. MedCalc. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)
24. Caparó Ingram E, Vásquez Vega M, Norero X, Sáez-Llorens X, DeAntonio R, Rodríguez Barría E, et al. Factores de riesgo y letalidad asociados a candidemia neonatal en una unidad de neonatología. *Revista chilena de pediatría*. abril de 2019;90(2):186-93.
25. Barton M, O'Brien K, Robinson JL, Davies DH, Simpson K, Asztalos E, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infectious Diseases*. 12 de junio de 2014;14(1):327.
26. Swanson JR, Gurka MJ, Kaufman DA. Risk Factors for Invasive Fungal Infection in Premature Infants: Enhancing a Targeted Prevention Approach. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 1 de marzo de 2014;3(1):49-56.
27. Rodrigues LS, Motta FA, Picharski GL, Vasconcelos TM, Riccieri MC, Dalla-Costa LM. Invasive candidiasis. *Medicine (Baltimore)*. 7 de junio de 2019;98(23):e15933.
28. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J*. abril de 2000;19(4):319-24.