



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

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**PATRÓN DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICÓTICA EN
HEMOCULTIVOS CON AISLAMIENTO DE ESPECIES DEL GÉNERO
CANDIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGÍA**

PRESENTA:

AURORA DEL CARMEN ORTEGA MORENO

ASESORES EXPERTOS:

**DRA. IVONNE JUAREZ REYES
INFECTÓLOGA PEDIATRA**

**DR. JOSÉ LUIS VÉLEZ SALAS
NEONATÓLOGO PEDIATRA**

ASESOR METODOLÓGICO

**DR. FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ
NEFRÓLOGO PEDIATRIA**



PUEBLA, PUEBLA. SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

LISTA DE ABREVIATURAS

CI	Candidiasis invasiva
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CMN	Centro Médico Nacional Siglo XXI
CVC	Catéter venoso central
D-Amb	Deoxicolato de anfotericina B
DMYG/PEG	Sociedad Micológica de Habla Alemana/Sociedad Paul-Ehrlich para hemoterapia
ESCMID	Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
IAAS	Infecciones asociadas a la atención de la salud
IDSA	Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América
L-AmB	Anfotericina B Liposomal
OR	Odds ratio
RN	Recién nacidos
SDA	Sabouraud
UCI	Unidades de cuidados intensivos
UCIN	Unidades de cuidados intensivos neonatales

ÍNDICE

Antecedentes	5
1.1 Antecedentes generales	5
1.1.1 Introducción	5
1.1.2 Epidemiología	6
1.1.3 Factores de riesgo	7
1.1.4 Diagnóstico	8
1.1.5 Tratamiento	10
1.2 Antecedentes específicos	15
1.2.1 Etiología	15
1.2.2 Profilaxis	17
Planteamiento del problema	18
Por lo cual planteamos la siguiente pregunta de investigación:	19
Justificación	19
Objetivos	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos	21
Material y métodos	22
Aspectos éticos	25
Aspectos financieros	25
Resultados	26
Discusión	30
Conclusiones	34
Referencias bibliográficas	35
Anexos	41

Antecedentes

1.1 Antecedentes generales

1.1.1 Introducción

En el neonato, las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), en las unidades de cuidados intensivos (UCI), pueden llegar a ocurrir en un 25%, lo cual conlleva un incremento en la morbilidad de estos pacientes (1).

Las infecciones por hongos, específicamente por *Candida*, se han reconocido como una micosis oportunista frecuente en el mundo. Dentro de las zonas más estudiadas de América Latina, se han encontrado tasas más altas de incidencia en hemisferio norte. Este tipo de infecciones ha incrementado en los últimos años, predominantemente en recién nacidos (RN) prematuros (2,3, 29).

Las candidemia condicionan un impacto trascendental en este tipo de pacientes, ya que incrementan su estancia hospitalaria y el costo de atención. Si bien no es frecuente el choque séptico por agentes fúngicos como especies del género *Candida*, cuando se llega a presentar, la mortalidad puede incrementarse entre 60 a 90% (2,18).

La colonización de los neonatos por *Candida* es frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), siendo la variante *albicans* una de las más frecuentes, considerándose predominantemente nosocomial (20).

Factores como el peso bajo, la multiinvasión característica de dichas áreas, también tiene un impacto en su presentación (3,4). A pesar del tratamiento oportuno la letalidad puede alcanzar hasta del 30 a 75%, sin embargo, si el manejo es tardío, este porcentaje puede incrementarse (5, 20).

1.1.2 Epidemiología

La candidemia se ha considerado una infección nosocomial común en diferentes países, asociada a mortalidad y altos costos, convirtiéndose en la cuarta causa de infección en Estados Unidos y la séptima en Europa, siendo el principal sitio de ocurrencia en las unidades de cuidados intensivos (26,27,28).

En un estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel en México de 2006 a 2015, se diagnosticaron 218 casos de candidemia, obteniéndose 89 aislamientos. La tasa de mortalidad fue del 36% y los principales factores de riesgo fueron la exposición a antibióticos y el uso de catéteres, Todas las cepas fueron productoras de biofilm, que demuestra su contribución importante a la mortalidad en el paciente, encontrándose *C. tropicalis* como la especie con mayor producción de biopelícula de biomasa (36).

Específicamente en América Latina, la incidencia es menor en el hemisferio norte (29). En un estudio realizado en Brasil, se encontró 19% de colonización por *Candida* en casos de sepsis y de estos, el 50% se trataba de *Candida albicans* (30). Más recientemente, con un enfoque en la población pediátrica en América Latina se identificó a la candidemia como la tercera causa más común de sepsis de inicio tardía en neonatos pretérmino, siendo las especies aisladas más predominantes *C. albicans* y *Candida parapsilosis*, con un menor registro para *C. krusei* o *Candida glabrata* (3%); así mismo se describe una mayor mortalidad en neonatos por *C. albicans* que por otras especies (29). En el hospital civil de Guadalajara (México) en una cohorte registrada del primero de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019 en el servicio de neonatología se encontró una incidencia de infección de 2,27 eventos/1.000 RN vivos; siendo las especies identificadas *C. albicans* 35,3%, *C. parapsilosis* 30,6%, *C. glabrata* 31,8% y 2 eventos con *C. lipolytica*. (3).

Otros estudios europeos, reportan una incidencia de 1.28% de candidemias, de las cuales, el desarrollo principal se presentó en la primera semana de vida y la frecuencia disminuyó gradualmente en las siguientes semanas posteriores al nacimiento, siendo las especies más frecuentes *Candida albicans* (65,5%), *Candida parapsilosis* (15,5%) y *Candida tropicalis* (7%), si bien de forma general fue predominante los primeros años de estudio *Candida albicans*, los últimos dos años se observó un incremento de *C. parapsilosis*. La mortalidad global reportada por candidemia en dicho estudio fue del 29% (31). Datos similares son encontrados en un hospital italiano de tercer nivel, con incidencia de fungemias de 0.9% con aislamiento predominante de *candida albicans* y mortalidad alta del 38.2% (31).

Se ha observado un incremento entre las especies de *Candida albicans* a las especies no albicans en los últimos años, sugiriéndose el uso generalizado de los azoles como uno de los factores cambiantes de la epidemiología (31).

1.1.3 Factores de riesgo

Las condiciones de riesgo para adquirir este tipo de micosis son similares en todos los estudios, como los son la edad gestacional, principalmente en aquellos prematuros extremos, peso bajo al nacer, especialmente en aquellos menores de 1kg, uso de nutrición parenteral, uso de catéteres centrales, la asociación con ventilación mecánica, estancia prolongada, procedimientos quirúrgicos, el uso de algunos fármacos, entre los que destacan antibióticos de amplio espectro, bloqueadores H2, corticoides (5,8,9, 29).

Aquellos pacientes que cuentan adicionalmente con algún procedimiento quirúrgico cuentan con mayor riesgo de presentar candidemia, de acuerdo en lo detectado en terapias intensivas (2).

Algunos estudios muestran que la estancia en la uci, la presencia de patologías crónicas, el manejo antifúngico inicial inadecuado o inexistente son factores que adicionalmente incrementan mortalidad asociada a candidemia (26).

La edad gestacional entre 26 y 30 semanas, el uso de antibióticos y la presencia de acceso vascular umbilical se encontraron como factores de riesgo significativos para la colonización por *Candida* en un estudio en unidades de cuidados intensivos en Brasil. (30). Los neonatos prematuros cuenta con su sistema inmune inmaduro, careciendo de funciones básicas como quimiotaxis, producción de citoquinas, producción de anticuerpos y fagocitosis, lo cual los hace más susceptibles a infectarse por *Candida*, particularmente en aquellos que cuenta con peso extremadamente bajo, menor de 1000gr o por debajo de 28 semanas (29).

En el hospital civil de Guadalajara (México) en una cohorte registrada del primero de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019 en el servicio de neonatología encontraron dentro los factores asociados a mayor riesgo, la ventilación mecánica (OR: 3,04; IC 95%), los antibióticos sistémicos (OR: 7,48; IC 95%), el número de esquemas antimicrobianos (OR: 2,02; IC 95%) y los días con nutrición parenteral total (OR: 1,14; IC 95%) o con catéter venoso central (OR: 1,11; IC 95%). La profilaxis con fluconazol disminuyó el riesgo (OR: 0,32; IC 95%) (3).

Además de los datos ya mencionados, la alcalosis sanguínea sostenida también puede ser un factor de riesgo para *Candida*, específicamente de la especie *pelliculosa* (34).

1.1.4 Diagnóstico

La *Candida* spp es un hongo dimórfico, lo cual implica, que puede ser capaz de existir en dos formas, ya sea como levadura o de micelio formando hifas, dependiendo de la temperatura en la que se desarrolle, este punto es trascendental en micología ya que su

detección en laboratorio se puede percibir con un crecimiento macroscópico de colonias color amarillo crema o visualización microscópica de levaduras en gemación; estos datos son importantes para su identificación (2).

El crecimiento de *Candida* en hemocultivos sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de candidemias, si bien existen algunos retos, tales como el retardo en el tiempo de obtención por el tiempo habitual que tarda en crecer el aislamiento, la supresión por terapia antifúngica, la obtención de muestras inadecuadas, entre otros (2, 17).

La sensibilidad de los hemocultivos para el diagnóstico de candidemias es subóptima, dado que oscila entre el 63 y 83%, sin embargo, su utilidad es trascendental en cuanto al manejo, ya que, si bien la terapia habitualmente se inicia al presentar síntomas, y no se puede utilizar para decisiones terapéuticas tempranas, la detección del agente y su antibiograma permiten normar conducta con base a la sensibilidad (17).

Habitualmente la detección de *Candida* en los hemocultivos se define como candidemia, ya sea que hayan sido obtenidos de una muestra periférica o un catéter intravascular (29). El crecimiento de las especies puede durar alrededor de 72 horas (35).

En nuestro hospital el proceso que se lleva a cabo es similar al registrado en otros estudios de hemocultivos, donde posterior a la toma de la muestra del paciente y cultivo del mismo, el crecimiento se subcultiva en otros medios, tales como agar sangre de carnero al 5%, agar de MacConkey y agar dextrosa de Sabouraud (SDA). La especie se identificó por la morfología de la colonia en SDA, la producción de color en medios cromogénicos, el crecimiento a temperatura específica, la prueba del tubo germinativo, la formación de clamidosporas y las pruebas de fermentación y asimilación de carbohidratos (35). Éste último proceso se realiza de forma semi automatizada en nuestro hospital.

1.1.5 Tratamiento

Dentro de la terapéutica empleada se requiere un inicio temprano, entre ellos se considera el retiro del catéter venoso central si se cuenta con él, así como el uso de antifúngicos, si bien existen varias guías y recomendaciones con diferentes niveles de evidencia estos se ajustan a las características del paciente (17).

En cuanto a los antifúngicos sistémicos, de acuerdo a su estructura química, encontramos varios grupos: los polienos, las pirimidinas, los imidazoles, triazoles, candinas, entre otros. (17, 21).

El fluconazol en el neonato es uno de medicamentos de primera línea con diferente dosis de carga y mantenimiento, siendo que las equinocandinas cada vez cuenta con mayor aceptación en este grupo etario en caso de candidiasis diseminada o que no cuentan con profilaxis con azoles.(17,20,21).

Algunos paneles de expertos no recomiendan el uso de fluconazol en caso de *C. krusei* y *C. glabrata*, ya que cuenta con alto grado de resistencia y se considera infección grave que pone en riesgo la vida. No hay suficiente evidencia para el uso de flucitocina en combinación con anfotericina (21).

La tabla 1 muestra esta clasificación y los fármacos comprendidos en cada uno de ellos.

Antifúngicos para uso sistémico		
Polienos	Anfotericina B deoxicolato Anfotericina B liposomal Anfotericina B en complejo lipídico Anfotericina B en dispersión coloidal Nistatina liposomal	
Pirimidinas	Fluorocitosina	
Azoles	Imidazoles	Miconazol
	Triazoles	Fluconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol
Candinas	Equinocandina Caspofungina Anidulafungina Micafungina	
Otros	Isavuconazol Aminocandinas Sordarinas Efungumab (Mycograb)	

Tabla 1. Antifúngicos para uso sistémico. Modificada de “Antifúngicos para uso sistémico” elaborada por Ruiz- Camps, et al (21, 24,25).

Las guías IDSA (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América) de 2016 y ESCMID (Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas) de 2012 recomiendan fluconazol (si no se ha tenido exposición previa a fluconazol) o anfotericina B para el tratamiento de IC neonatal. El fluconazol tradicionalmente se tolera bien, pero tiene resistencia intrínseca a *C. krusei* y *auris* y puede tener una resistencia variable a *C. glabrata* y *tropicalis*. Adicionalmente las guías de IDSA recomiendan precaución con el uso

de las formulaciones de anfotericina B lipídica/liposomal en la población neonatal. Es importante evaluar opciones de tratamiento alternativas. (32).

Un ensayo prospectivo observacional multicéntrico publicado en 2019 en Francia investigó la seguridad y la eficacia de la micafungina en pacientes pediátricos, donde en un total de 29 recién nacidos no hematológicos tratados por CI (sin aislamiento en su mayoría, solo sospecha, y en dos casos con reporte confirmado para *C. albicans* y *C. glabrata*) encontraron que la micafungina fue efectiva en 97 % de los neonatos. La dosis media de micafungina en este estudio fue de 7,6 mg/kg/día. Los autores concluyeron que la micafungina fue bien tolerada en los recién nacidos (32).

La terapia antimicótica empírica se considera el estándar de atención en pacientes críticos con varios factores de riesgo para candidiasis invasiva. Las guías ESCMID abordan el tema de la terapia antifúngica empírica en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia prolongada y fiebre refractaria a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro. Esta guía recomienda enfáticamente usar L-AmB (AI), 1-3 mg/kg, y caspofungina (AI) con una dosis de carga de 70 mg/m² /día, seguida de 50 mg/m² / día. Se recomiendan fluconazol (B-II) y D-AmB (B-II) como agentes de segunda línea (20).

En otras terapias neonatales se ha revisado la sensibilidad de los aislamientos por *Candida*, encontrándose en general adecuada sensibilidad a anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol y caspofungina, con una resistencia variable y menor al 15% en el caso de itraconazol (México), mientras que en otros países no han sido probado el itraconazol, pero han usado adicionalmente otra terapia farmacológica como la anfotericina B deoxicolato. (4,5,10,11).

En un estudio europeo con 91 aislamientos de pacientes colonizados en la UCIN se encontró una tasa considerable, de no sensibilidad a azoles, predominantemente itraconazol, sin embargo también se identificó en el análisis de datos que estas cepas no

sensibles pueden no ser tan invasivas o que puede haber algún otro mecanismo responsable de esta diferencia (31). En este mismo estudio, se utilizó anfotericina B en neonatos con efectos adversos mínimos con una buena respuesta a candidiasis neonatal. Por otro lado, en cuanto a los cambios de susceptibilidad se toma en cuenta que puede haber una colonización por *Candida* en los recién nacidos, ya sea al nacimiento durante el proceso de parto, o por personal hospitalario colonizado, durante su estancia en UCIN; y ya que algunas mujeres pueden estar recibiendo azoles para terapia por vaginitis por *Candida*, podría ocurrir un cambio en la especie colonizadora y posteriormente causar infecciones de menor mortalidad debido a estos patógenos (31).

En la tabla 2 podemos observar la comparación de las recomendaciones para el tratamiento y prevención de las candidemias en neonatos, recopiladas en el 2018 por Vasileiou E et al (20).

	ESCMID	IDSA	DMYKG/PEG
Tratamiento	D-Amb (B-II) L-Amb (B-II) Fluconazol (B-II) Micafungina (B-II)	D-Amb (A-II) L-Amb (C-III) Fluconazol (A-II)	L-Amb (A-II) Fluconazol A-II) Micafungina (AI) Caspofungina A-II)
Prevención	Fluconazol (AI) Nistatina (B-II) Lactoferrina ± Lactobacillus (B-II)	Fluconazol (A-II) Nistatina (C-II) Lactoferrina (C-II)	

Tabla 2. Comparación de recomendaciones sobre prevención/terapia de candidiasis/candidemia invasiva (CI) en neonatos. Tomada de "Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines" elaborada por Vasileiou E et al (20). D-Amb: deoxycholate amphotericin B; DMYG/PEG: Sociedad Micológica de Habla Alemana/Sociedad Paul-Ehrlich para hemoterapia; ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas; IDSA: Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América; L-Amb: liposomal amphotericin B

Con respecto a la elección del agente antifúngico y el manejo de la enfermedad, se incluyen el inicio rápido del tratamiento antifúngico, la extracción del catéter venoso

central (CVC), si se considera, el control de las condiciones subyacentes predisponentes, la elección adecuada de un anti-*Candida*. Además, 3 mg/kg/día de AmB liposomal (Anfotericina B liposomal) es un agente alternativo de primera línea. Además, se pueden usar 0,6-1 mg/kg de D-AmB (Deoxicolato de Anfotericina B) para candidiasis invasiva en niños o terapia antifúngica combinada en ciertas circunstancias, la evaluación clínica de la infección de tejidos profundos y la continuación de la terapia en caso de candidemia no complicada 14 días después de los hemocultivos (20).

Las recomendaciones para América Latina para el tratamiento de la candidiasis neonatal son: anfotericina B deoxicolato (AmB-d), anfotericina B liposomal (L-AmB) o una equinocandina (micafungina o caspofungina). En un ensayo aleatorizado y controlado, multinacional y doble ciego, estudió el tratamiento de primera línea de la candidiasis invasora con micafungina (2 mg/kg) y lo comparó con L-AmB (3 mg/kg), identificando que el tratamiento fue exitoso en 72.9% que recibieron micafungina y 57,1% que recibieron L-AmB. Ambos tratamientos fueron bien tolerados, pero la incidencia de eventos adversos que condujeron a la interrupción de la terapia fue menor en el grupo de micafungina (3.8%) que en el grupo de L-AmB (16.7%). Sin embargo, esta terapia no está disponible en la mayoría de los hospitales de América Latina. Como otra terapia se ha mostrado que micafungina es bien tolerada en los neonatos en dosis únicas de 0.75 a 3 mg/kg) en prematuros con peso > 1.000 g; sin embargo, el incremento en la filtración del fármaco produjo concentraciones plasmáticas bajas. Así mismo otra investigación posterior mostró que dosis repetidas de 15 mg/kg también fueron bien toleradas en neonatos y brindaron concentraciones plasmáticas equivalentes a una dosis de 5 mg/kg en adultos. Los datos sobre el uso de caspofungina en neonatos mostraron que la administración una vez al día de caspofungina (25 mg/m²) fue bien tolerada en neonatos y que esta dosis brindó una concentración plasmática similar a la obtenida en los adultos, que reciben 50 mg/día (29). Los estudios han encontrado evidencias de la transmisión de *Candida* a través de contacto directo e indirecto, e infección cruzada con personal de salud. Sin embargo, en neonatos con colonización o infección por *Candida* no hay evidencias que respalden o refuten el uso

de medidas de aislamiento del paciente (aislamiento de cohorte en una habitación para un solo paciente o un grupo de pacientes infectados), más allá de las medidas rutinarias de control de infecciones que se practican en las unidades neonatales, siendo relevante realizar una buena higiene de manos. Las medidas para control de infección a fin de prevenir la candidiasis invasora pueden incluir la detección y erradicación prenatal de candidiasis vaginal en la madre, programas de asesoramiento para limitar el uso de antibióticos de amplio espectro (específicamente cefalosporinas de tercera generación y antibióticos carbapenémicos), bloqueadores H2 y dexametasona posnatal, particularmente durante los períodos de alto riesgo de infección, períodos en que los neonatos requieren CVC, NPT y tubos endotraqueales. Además, es necesario prevenir la enterocolitis necrosante a través de protocolos de estimulación de la lactancia materna y tener protocolos estandarizados para la inserción y manejo del CVC (29).

1.2 Antecedentes específicos

1.2.1 Etiología

La presencia de diferentes especies es cada vez más amplia muy posiblemente asociada al uso de medicamentos profilácticos y tratamiento empírico, tal como se ha detectado en estudios tanto en México, como en otros países (5, 6,7).

Si bien existen más de 15 especies de *Candida*, hay cinco especies que han sido reconocidas como las principales causantes de candidemia en humanos: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida krusei* (2, 20).

Uno de los aislamientos predominantes a nivel mundial es *Candida albicans*, responsable de 40 a 60% de casos, de acuerdo a la ubicación geográfica, en algunas terapias intensivas esto ha cambiado y se ha encontrado otras especies no albicans, con menor virulencia, sin embargo, los factores asociados también cambian en cada caso (2, 13,14,15,16).

En América Latina se realizó una revisión que incluyó 23 hospitales y 8 países durante dos años se encontró que del total de las candidemias en pacientes pediátricos, 29% se produjeron en pacientes neonatales menores a 28 días de vida, con una edad promedio de presentación alrededor de 16 días, siendo las principales especies aisladas *C. albicans* (44%), *C. parapsilosis* (27%), *Candida tropicalis* (15%), y *Candida guilliermondii* (5%), siendo la mortalidad global fue del 31% en la población pediátrica, siendo la más alta en neonatos con un 41% (29).

En un estudio de seis años en una UCIN europea se detectó una incidencia de 1.28% de candidemias, de las cuales, el desarrollo principal se presentó en la primera semana de vida y la frecuencia disminuyó gradualmente en las siguientes semanas posteriores al nacimiento, siendo las especies más frecuentes *Candida albicans* (65,5%), *Candida parapsilosis* (15,5%) y *Candida tropicalis* (7%), si bien de forma general fue predominante los primeros años de estudio *Candida albicans*, los últimos dos años se observó un incremento de *C. parapsilosis* con una variación de 94 y 79 % en los primeros cuatro años del estudio y en los últimos dos años del 26%. La mortalidad global reportada por candidemia en dicho estudio fue del 29% (31).

Se han realizado estudios sobre candidemias en otras terapias en México, tales como la UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, donde se han detectado *Candida albicans* como primer agente etiológico en micosis, seguido de *Candida parapsilosis* y en menor frecuencia el resto de especies (5), esto es similar a otros datos reportados en diferentes países de América Latina que de igual forma coincide el porcentaje más alto de estas dos especies seguidas del resto de especies de *Candida* en menor frecuencia (4,5, 20).

Si bien la *Candida pelliculosa* es un agente fúngico poco frecuente, recientemente se ha reportado su presencia en otros países, con una incidencia de presentación similar, alrededor de 18.5 días posterior a la hospitalización, su aparición ha generado la

necesidad de reportes de caso, a pesar de ser aislados, por la baja incidencia y el riesgo potencial en el pronóstico del paciente (34).

En un hospital de tercer nivel en la India se reporta *C. tropicalis* como la especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia, seguida de *C. albicans* y *C. parapsilosis*; de las cuales, las que demostraron mayor resistencia a fluconazol y anfotericina-B fueron *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* (35). En aquellos pacientes que fallecieron se observó que había mayor resistencia antimicótica, a diferencia de aquellos que contaban con mejor susceptibilidad.

1.2.2 Profilaxis

En algunos pacientes el manejo antifúngico es una terapia profiláctica, como lo son los neonatos prematuros de bajo peso que se encuentran en las terapias intensivas neonatales. Si bien este tipo de manejo es en casos específicos, se sigue estudiando al respecto su beneficio ante el riesgo de mortalidad por candidemia (18, 19).

El uso de fluconazol dos veces por semana recomendado tanto por la ECSIMID e IDSA en pacientes prematuros de bajo peso que se encuentran en la UCIN; adicionalmente también se hace referencia al uso de lactoferrina sola o en combinación con lactobacilos para disminuir los episodios de sepsis incluidos *Candida* spp, sin embargo, la disponibilidad de lactoferrina es limitada (22,23).

Recomendaciones actuales sugieren que la profilaxis antimicótica en la UCIN puede ser eficaz para prevenir la CI y potencialmente la mortalidad, recomendándose una dosis de fluconazol de 3 a 6 mg/kg dos veces por semana durante 6 semanas solo en pacientes menores de 1kg. Se han utilizado diferentes dosis profilácticas de fluconazol en un intento de estandarizar y ver mejores resultados con reducción de la mortalidad, sin embargo, la dosificación ideal aún no se establece claramente debido a las pequeñas variaciones que

han encontrado, sin embargo, la dosis de 3 mg/kg sigue siendo la principalmente utilizada, si bien se puede basar de forma individualizada en las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para cada institución (32).

Una de las preocupaciones relacionadas con la profilaxis con fluconazol es el riesgo del desarrollo de resistencia, si bien en algunos casos se han encontrado incremento en la CMI, ésta aún está dentro del rango de susceptibilidad aceptable; por otro lado, también se ha observado resistencia en neonatos a quienes no se les administró ninguna dosis de fluconazol. Reportes de estudios en la India, Corea y Taiwán han sido comparados con lo obtenido en Estados Unidos y han obtenido resultados variables, donde si bien no se ha incrementado la resistencia de forma significativa, en uno de ellos encontraron que *C. tropicalis* mostraba mayor resistencia y adicionalmente en otro de estos estudios se ilustró la potencial colonización por *Malassezia furfur*; resumiendo que si bien no parece haber evidencia de riesgo de resistencia en un futuro para el uso de fluconazol como profilaxis, si existen diferencias regionales en la profilaxis antimicótica que impiden una determinación precisa de la aparición de resistencia al fluconazol como medida profiláctica. (32, 36).

El uso de *Lactobacillus* como profilaxis se ha abordado para disminuir las tasas de colonización en enfermedad invasiva, pensándose en la posible reducción secundaria a un efecto competitivo. En cualquiera de los casos, las investigaciones sugieren que las medidas preventivas deben dirigirse a poblaciones de mayor riesgo, tales como aquellas que presentan una tasa inicial de candidiasis de más del 10% (36).

Planteamiento del problema

La sepsis neonatal es un problema recurrente en las UCI. Cuando el aislamiento es un hongo, el riesgo de complicaciones y mortalidad incrementa sustancialmente, lo cual

modifica el pronóstico del paciente. La principal causa de infección fúngica en la UCIN es por *Candida*, lo cual se asocia a una morbilidad y mortalidad significativa, sobre todo cuando se presenta resistencia a la terapia establecida. Cuando además se asocian factores de riesgo adicionales como la prematurez, el bajo peso al nacer, compromiso inmunológico, el pronóstico va en detrimento. El uso de estrategias profilácticas podría significar un cambio importante en cada caso, mejorando la supervivencia.

Detectar cuáles son los principales aislamientos de agentes fúngicos en el del área de UCIN del Hospital para el Niño Poblano y determinar la susceptibilidad hacia los antimicóticos, nos permitirá dar un tratamiento oportuno y efectivo que podrá mejorar la respuesta y pronóstico del paciente. Al administrar una terapia adecuada disminuiríamos el tiempo de hospitalización, riesgo de mortalidad y costos de atención.

Por lo cual planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el patrón de susceptibilidad antimicótica en hemocultivos con aislamiento de especies del género *Candida* en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Para el Niño Poblano de enero 2019 a diciembre 2021?

Justificación

La sepsis neonatal continúa siendo una de las principales causas de muerte en las UCIN. Dentro de los aislamientos que cursan con una alta mortalidad se encuentran las fungemias, sobre todo en RN prematuros.

Conocer la incidencia de este tipo de microorganismos en la UCIN, así como su sensibilidad farmacológica, nos permitirá ofrecer una terapéutica dirigida desde la detección de levaduras en el hemocultivo, si bien ya existen guías y lineamientos

internacionales de tratamiento empírico, conocer el estado actual en nuestro hospital puede permitir ofrecer una terapéutica temprana efectiva ante las diferentes especies de *Candida*, sobre todo, conociendo la existencia de especies resistentes a los tratamientos habituales.

Determinar la susceptibilidad de las especies del género *Candida* de nuestro hospital, ayudará a detectar la presencia de resistencias farmacológicas en caso de existir, con lo que un cambio o ajuste de la terapéutica antifúngica podrá beneficiar a los pacientes con efectividad en su tratamiento, menor tiempo de estancia intrahospitalaria, disminución del riesgo de mortalidad, así como disminución de costos en su atención.

La necesidad de prevención sigue siendo un tema importante a tratar, desde el punto de vista de morbilidad, por lo que requerirá un abordaje más amplio y capacitación sobre las medidas que deberán mantenerse e implementarse para mejorar la supervivencia de los pacientes.

Objetivos

Objetivo general

Determinar el patrón de susceptibilidad antimicótica en hemocultivos por Candida de la UCIN del HNP de enero 2019 a diciembre 2021.

Objetivos específicos

-Identificar la prevalencia de las diferentes especies de cándida aisladas en los hemocultivos de la UCIN del HNP durante la fecha de estudio (de enero 2019 a diciembre 2021).

-Identificar las diferentes especies de cándida reportadas en los hemocultivos de la UCIN del HNP durante la fecha de estudio (de enero 2019 a diciembre 2021).

-Determinar la distribución de aislamientos por sitio de toma (periférico o central) de las diferentes especies de cándida en los hemocultivos de la UCIN del HNP durante la fecha de estudio (de enero 2019 a diciembre 2021).

-Identificar la sensibilidad y resistencia de las diferentes especies de Candida reportadas en los hemocultivos de la UCIN del HNP, independientemente del sexo del paciente.

Material y métodos

A) Tipo de estudio:

Cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retrolectivo.

B) Diseño del estudio:

Cuantitativo, Observacional.

C) Población de estudio:

Reportes de hemocultivos obtenidos en UCIN del HNP con aislamiento de diferentes especies de Candida.

D) Muestra :

Muestreo no probabilístico, determinístico. La muestra será conveniente.

E) Unidad de análisis:

Hemocultivos con reporte de Cándida obtenidos en la UCIN del HNP.

F) Criterios de selección:

De inclusión:

- Reportes de Hemocultivos con lectura positiva a Cándida en el periodo de enero 2019 a diciembre 2021.
- De pacientes de cualquier sexo
- De 0 a 28 días de vida
- Ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital para el Niño Poblano
- Con o sin comorbilidades asociadas

De exclusión

- Reportes de Hemocultivos reportados como cancelados o no completos

De eliminación

- Aquellos reportes de hemocultivos que se hayan concluido como contaminación.
- Reportes de Hemocultivos con datos insuficientes en el registro.
- Reportes de Hemocultivos con lectura inicial de levaduras y sin aislamiento final micótico.

G) Variables

Variable	Definición conceptual	Indicadores	Instrumento
Hemocultivo	Medio de cultivo que se realiza en laboratorio para <i>Candida</i>	Laboratorio de hemocultivo positivo a <i>Candida</i>	Reporte de laboratorio
Fecha de registro	Indicación del tiempo por el día, mes y año del estudio del hemocultivo	Fecha del hemocultivo comprendida en el periodo de enero de 2019 a diciembre de 2021.	Reporte de laboratorio
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Masculino o femenino	Historia clínica
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	La edad de vida en días	Historia clínica
Comorbilidad	Dos o más enfermedades asociadas a una persona	Antecedentes personales patológicos	Historia clínica
<i>Candida Spp.</i>	Especies del genero <i>Candida</i> en forma de levadura endógena y oportunista	Identificación mediante métodos microbiológicos	Reporte del laboratorio de hemocultivo
Sensibilidad farmacológica	Magnitud o susceptibilidad ante la reacción de un fármaco	Proceso semiautomatizado en laboratorio del hospital.	Reporte del laboratorio de hemocultivo
Resistencia Farmacológica	Reducción de la efectividad del fármaco para el tratamiento de <i>Candida Spp</i>	Proceso semiautomatizado en laboratorio del hospital.	Reporte del laboratorio de hemocultivo

H) Estrategia de trabajo

Se revisarán los reportes de hemocultivos registrados en las libretas del servicio de laboratorio de enero 2019 a diciembre 2021 y se obtendrán los datos de aquellos que cuenten con aislamiento de Cándida que hayan sido obtenidos de pacientes hospitalizados en la UCIN del HNP al momento de su toma. Posterior a lo cual se revisará la sensibilidad para cada uno de ellos y se obtendrá la susceptibilidad antimicótica para poder realizar un posterior análisis.

I) Ubicación espacio temporal del estudio

Reporte de hemocultivos registrados de enero 2019 a diciembre 2021 obtenidos en la UCIN del HNP.

J) Técnicas y procedimientos

Se verificará la cobertura antifúngica reportada para los aislamientos, determinado sensibilidad y resistencia para así poder determinar un patrón de susceptibilidad que pueda tener aplicaciones clínicas en la UCIN del HNP.

K) Recolección de información

Se utilizará un instrumento de recolección de datos en Excel donde se reportará número de hemocultivo, fecha de obtención, tiempo de crecimiento en días (en caso de reportarse), tipo de cándida aislada, sensibilidad y resistencia obtenida.

L) Análisis de la información

Se realizará registro de los datos de los hemocultivos y se comparará la sensibilidad entre las diferentes especies de *Candida* aisladas, posteriormente se determinará cuál de las especies es la más frecuente en cada mes y cuál es la sensibilidad específica para cada una. Con esto mismo también podremos identificar la frecuencia de resistencia con la que nos encontramos.

Aspectos éticos

Se revisará la información contenida en los registros de cultivos del hospital para poder identificar la muestra de estudio, por lo que se manejará información sensible del hospital en cuanto aspectos epidemiológicos, manteniéndose en todo momento confidencialidad de los datos y su uso estrictamente para los fines de la presente tesis con el objetivo de tener aplicación clínica de utilidad para los pacientes hospitalizados en la terapia intensiva neonatal. Así mismo, nuestro hospital cuenta con un reporte interno que también es verificado por epidemiología y se cuenta con enlace de información para vigilancia de resistencia antimicrobiana a través de Whonet, cuya información es analizada por las áreas correspondientes de forma cuidadosa para poder enviar información precisa, ya que participan diferentes laboratorios e instituciones hospitalarias públicas y privadas que son sometidos a programas nacionales e internacionales de control de calidad.

Aspectos financieros

Autofinanciado, no se requieren fondos adicionales para el estudio. No existen conflictos de interés

Resultados

El estudio se realizó estrictamente de los reportes de los hemocultivos tomados en el área de UCIN del HNP desde enero 2019 a diciembre 2021. En los 36 meses revisados se leyeron 215 hemocultivos (N=100%) correspondientes al área, de los cuales 23 resultaron con resultado positivo a alguna especie de *Candida*, que corresponde al 10.6% de los aislamientos totales (n), que se traduce en la prevalencia de pacientes con aislamientos positivos para *Candida* en tres años, en la UCIN del hospital. En el 2019 el total de hemocultivos tomados es de 62 muestras, con 4 aislamientos (6.4%) en diferentes pacientes, todos ellos pertenecen a la especie de *Candida pelliculosa*; en el año 2020 se leyeron 89 hemocultivos, con 6 aislamientos (6.7%), siendo éstos de *Candida albicans* en dos pacientes distintos. En el año 2021 se registró un total de 64 hemocultivos, de los cuales 13 (20.3%) cuentan con aislamiento, en esta ocasión, las especies son *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis*. Sin embargo, esto se correlaciona únicamente con tres pacientes distintos y diferentes muestras para cada uno. Por lo que del total de hemocultivos en estos tres años, los 23 aislamientos corresponden únicamente a 9 pacientes.

Dentro de los hallazgos obtenidos encontramos cuatro especies de *Candida* aisladas en los hemocultivos tres años evaluados, siendo estos *Candida pelliculosa* (n=4), *Candida albicans* (n=3), *Candida glabrata* (n=1) y *Candida parapsilosis* (n=1), siendo los dos primeros 45 y 33% de frecuencia respectivamente (Gráfico1). En el año 2019 el único aislamiento fue de *Candida pelliculosa*, siendo 4 pacientes diferentes. En 2020 únicamente se registró presencia de *Candida Albicans*, si bien fueron 6 aislamientos en el año, solamente se registró en dos pacientes distintos, con hallazgo en diferente muestra, mientras que en 2021 encontramos tres diferentes especies, siendo estas *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida albicans* en 3 diferentes pacientes, que se

considera como la cantidad de aislamientos positivos para este años, ya que, aunque el reporte de hemocultivos positivos para ese año es de 13 muestras, en dos de ellos el aislamiento es repetitivo (*Candida glabrata* en 7 muestras del mismo paciente; y *Candida parapsilosis* en 4 hemocultivos de otro paciente). Si bien no es parte del objeto de estudio durante el total del tiempo de estudio se encontró dos aislamientos más en punta de catéter, para *Candida pelliculosa* y *Candida albicans*.



Gráfico 1. Porcentaje de aislamientos y tipo de especie de 2019 a

Del total de las muestras con aislamiento positivo a alguna especie de *Candida*, 18 fueron muestras periféricas y 5 muestras centrales, correspondiendo a 78 Y 22% respectivamente. (Gráfico 2).

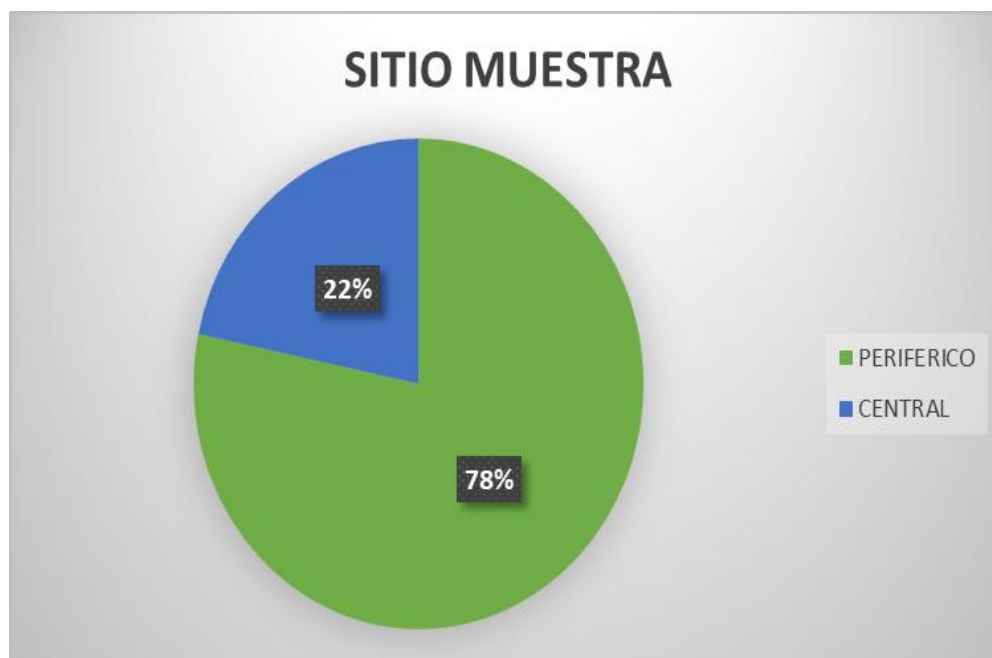


Gráfico 2: Sitio de toma de muestra (Central o periférico)

En cuanto a la sensibilidad reportada, de forma general encontramos que tanto fluconazol, anfotericina B, caspofungina, voriconazol, miconazol y flucitocina cuentan con sensibilidad en los registros, encontrándose solo una respuesta intermedia a caspofungina en 9% de los casos, mientras que el voriconazol tuvo una resistencia del 4% de los aislamientos y respuesta intermedia igualmente en 4%. Por otro lado, el fluconazol no reporto ninguna resistencia, sin embargo, el 17 % de las lecturas no tuvo registro de sensibilidad para este mismo fármaco.

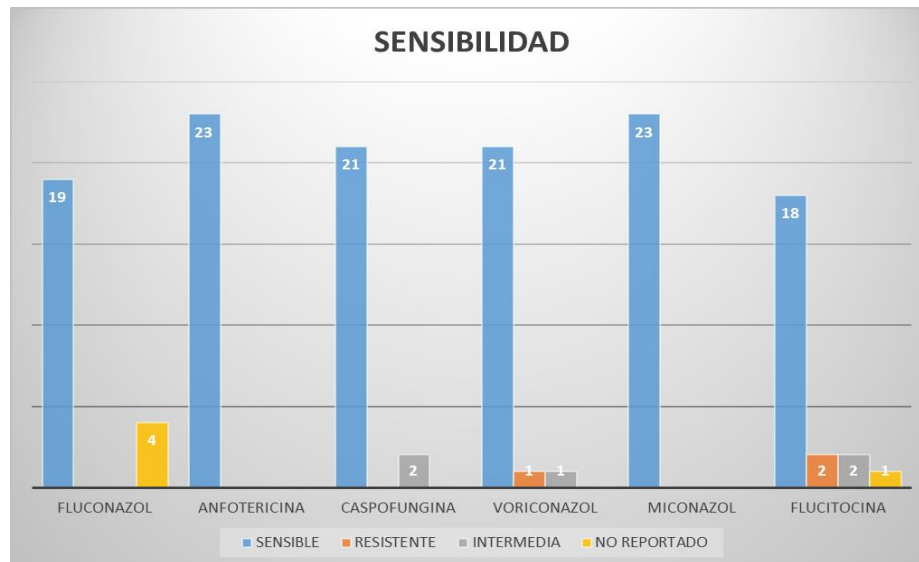


Gráfico 3. Reporte de sensibilidad y resistencia para los diferentes

De los pacientes estudiados, al realizar la revisión del expediente clínico, encontramos curación y remisión de la infección, con controles de hemocultivo subsecuentes negativos, completando esquema antifúngico, acorde a la sensibilidad reportada, en 7 de los 9 pacientes con aislamientos positivos para las diferentes especies de *Candida*, lo cual corresponde al 77.7% de respuesta efectiva al manejo establecido, cursando con mejoría clínica de acuerdo a lo plasmado en las notas médicas. Los dos pacientes restantes cursan con defunción, en uno de los casos (11.1% del total) la causa fue directamente asociada a la infección micótica, ya que independientemente de las comorbilidades asociadas (pretérmino de 26 semanas, peso menor a 1000 gr, posoperatorio de cierre de conducto arterioso, falla renal aguda, hemorragia pulmonar), la infección no remitió pese a la progresión del manejo, que así mismo contribuyó en la persistencia de la falla renal, deterioro clínico y defunción. Por otro lado, las causas de defunción del otro paciente con este mismo dato, no se asociaron a candidemia, que si bien fue aislada en hemocultivo

central, fueron los datos de falla cardiaca asociados al manejo quirúrgico por su cardiopatía congénita de base, las que condicionaron el fallecimiento.

Discusión

Las infecciones micóticas han incrementado en los últimos años, se asocian predominantemente a la atención de la salud, se reportan en alrededor del 25% en las terapias intensivas (Cho HJ et al, 2019), encontrándose como una micosis predominante en recién nacidos y prematuros (Espelbaum et al, 2019; JC Lona-Reyes et al, 2021, Borges et al 2009), predominante en América Latina, contrastando con lo encontrado en nuestra UCIN con una prevalencia del 10.6%, de acuerdo a los datos obtenidos. Por otro lado, nuestra prevalencia es superior a lo encontrado en la Unión Europea, donde se reporta una presentación en 1.28% dentro de la primera semana de vida.

Las infecciones por *Candida*, presentan un incremento en la mortalidad del paciente, de los pacientes en los que se aisló alguna especie de *Candida* únicamente dos pacientes fallecieron, y solo uno de ellos se asoció a la candidemia, lo cual corresponde a 11.1%, lo cual es menor a lo encontrado en la literatura, donde se revisó una letalidad del alrededor de 30-75% en algunos hospitales en Costa Rica y México (Carvajal et al, 2010; Caballero et al, 2014), más recientemente en un hospital en México en 2018 (Treviño) se registró una mortalidad de 36%, contrario a lo encontrado en nuestra unidad.

Las muestras registradas son en su mayoría obtenidas de muestras por punción o hemocultivos periféricos (78%) y en menor medida centrales (22%), no se encontró literatura que se enfoque en este aspecto, sin embargo, si se reporta como factor de riesgo la presencia de invasiones tales como los catéteres centrales y en todas las muestras estudiadas, los pacientes contaban con catéter, ya sea venoso centrales (de los cuales se pudo obtener la muestra) o centrales de instalación periférica (percutáneos) de

los cuales no se puede obtener sangre posterior a su colocación e implican toma de muestras por punción.

En cuanto a nuestros datos se encontró que *C. pelliculosa* cuenta con un mayor porcentaje de aislamiento, sin embargo, eso se debe a que dentro del primer año de nuestro estudio se aisló en cuatro pacientes diferentes, acorde a los registros revisados, mientras que el resto de las especies, si bien se aislaron de forma repetitiva y con mayor frecuencia individual, se trataba del mismo paciente por lo que no se tomó en cuenta como aislamiento adicional.

Para los aislamientos detectados en los tres años de estudio, *Candida albicans* ocupó el segundo lugar de las especies identificadas, a diferencia de otras revisiones en América Latina y Europa, donde ocupa el primer Lugar (Bedini et al y Borgues et al); si bien esto se observa en el conjunto de los tres años estudiados, ya que en el 2019 detectamos cuatro pacientes con *Candida pelliculosa*, lo cual impacta en el resultado final del total de nuestros aislamientos. Sin embargo, coincide con lo reportado por año en el 2020 , con predominio de ésta especie, mientras que en el 2021 las tres especies aisladas representan el 33.3% cada una, por tratarse de una especie diferente en cada uno de los pacientes.

Candida glabrata y *Candida parapsilosis* se aislaron en 15% cada una, del total de las especies identificadas en los tres años, que corresponden a un paciente para cada uno, siendo menor al frecuencia con respecto a lo reportado en América Latina para *C. parapsilosis* en 27% para Borges, y similar a lo registrado en Europa con un 15.5% para esta misma especie. Sin embargo *C. glabrata* no se encuentra dentro de los aislamientos principales detectados, encontrándose en el 3% en los mismos reportes de América Latina por lo que su presencia en este grupo etario es poco habitual, a pesar de esto, en el Hospital Civil de Guadalajara se llegó a registrar hasta en 31.8% (Lona, 2021).

Llama la atención que la *C. glabrata* aislada, presentó siete lecturas en diferentes fechas con crecimiento promedio a las 48 horas, sin remitir a pesar del tratamiento y la progresión antimicótica, correspondiente con sensibilidad a fluconazol en los tres primeros hemocultivos y posteriormente sin reporte a este medicamento, el paciente recibió anfotericina ante la persistencia de la candidemia y posteriormente voriconazol, sin negativizar en ningún momento, pese a que la sensibilidad registrada para estos dos últimos medicamentos existía, concluyendo con la defunción de este paciente. Si bien, existe un sesgo en el que 17% no fue sometido a prueba para cuatro de las muestras reportadas en *Candida glabrata*, el resto de las especies cuenta con el 100% de respuesta efectiva. Por otro lado, la sensibilidad “in vitro” difiere de la respuesta “in vivo”, tomando en cuenta el hecho de que algunos de los aislamientos fueron repetitivos para el mismo paciente a pesar de contar con la terapéutica sensible (referida en el registro del hemocultivo) aún con la progresión antimicótica acorde a los reportes de sensibilidad, con pobre respuesta, este hecho pudiese asociarse a las condiciones del paciente así como la posibilidad de colonización del mismo, aunado a la condición clínica del paciente, que por encontrarse gravemente enfermo cuenta con comorbilidades adicionales. En literatura revisada encontramos recomendaciones para evitar el uso de fluconazol para esta especie en específico, dado su alto grado de resistencia y al considerarse una infección grave con alto riesgo de compromiso para la vida (Rivera et al, 2020 y Nocuz et al, 2020), lo cual es compatible con lo reportado en el expediente clínico de este paciente.

Llama la atención tanto en el año 2020 como 2021, la persistencia de aislamientos en el mismo paciente de la misma especie en hemocultivos diferentes a pesar de la alta sensibilidad a la mayoría de los medicamentos. La ausencia de resistencia al fluconazol concuerda con la expectativa de seguir siendo el tratamiento de elección de forma inicial, tanto en profilaxis como de forma terapéutica, en el Hospital Civil de Guadalajara se reporta disminución el riesgo de presentación con el uso profiláctico de fluconazol (2019), así mismo otros estudios son compatibles con nuestros hallazgos (sensibilidad en el total de aislamientos de las muestras con reporte), recomendándose como manejo de primera

línea en este grupo etario (Izquierdo, 2017; Carvajal, 2010; Rivera 2020). Independientemente de la sensibilidad, la evolución del paciente determinó la necesidad de progresión antimicótica con buena respuesta clínica en la mayoría de los casos, con un porcentaje de supervivencia del 78% de los pacientes de los pacientes que cursaron candidemia.

Si bien los factores de riesgo no son el punto central de este estudio, dentro de la revisión del expediente clínico, se encontró que todos cuenta con invasión adicional, ya sea catéter percutáneo en su mayoría en otro casos catéter central, todos los pacientes son en general de estancia superior a una semana, casi la mitad de los pacientes presento algún manejo quirúrgico adicional asociado a su patología de base, lo cual concuerda con los reportes previos documentados por Espelbaum, 2017; Lona, 2021; Caballero 2014; sobre el incremento de incidencia en pacientes que presentan alguna intervención quirúrgica, entre ellos, cardiopatías congénitas en el caso de nuestra UCIN. El sexo del paciente no es uno de los factores reportados dentro del riesgo, en nuestra revisión llama la atención que la mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino, no contamos con antecedentes acerca de esto, por lo que se podría estudiar en un estudio posterior, si el sexo femenino tiene mayor riesgo de presentación de candidemias en nuestro hospital; en la literatura revisada no hay datos específicos al respecto. La prematurez entra dentro de los factores de riesgo reportados, correspondiendo a la mitad de los pacientes de los registros estudiados, sin embargo, solo dos de ellos contaban con peso inferior a 1000gr, tal como lo reporta la literatura revisada (Borges, 2009; Caballero 2014; Ávila, 2005; Aydemir, 2011).

Dentro de los datos revisados, encontramos los crecimientos en diferentes meses, sin predominio ni repetición entre cada año, en el 2019 los aislamientos se presentaron en el mes de marzo y septiembre, en el 2020 en enero, abril y mayo, mientras que en el 2021 en agosto y diciembre, por lo que este no es punto relevante para el estudio, ni tampoco forma parte de los objetivos de esta tesis.

La edad de los pacientes al momento de presentar la infección, no fue una de las variables dentro de los objetivos de este estudio, sin embargo, durante la revisión de los expedientes la edad promedio de presentación es de 16 días, lo cual es similar a lo reportado por Borges en América Latina, sin embargo, en la Unión Europea la mayor frecuencia de presentación es la primera semana. El retraso en la detección, puede retrasar el inicio oportuno del tratamiento, lo cual puede incrementar el riesgo de mortalidad (Caballero, 2014; Carvajal, 2010).

Conclusiones

El porcentaje de candidemias de 10.6% es menor a los reportado en países de América Latina (25%), sin embargo, es superior a la prevalencia hallada en Países Europeos (1.28%), en otros estudios publicados. El tipo de especie aislada en la UCIN del HNP difiere de la reportada en la literatura siendo *Candida pelliculosa* el aislamiento principal, seguido de *Candida albicans*. La sensibilidad con la que contamos es amplia y con mínima resistencia, siendo recomendado aun el uso de fluconazol como primera línea, sin embargo, habrá que considerarse las condiciones del paciente y su respuesta clínica para la necesidad de progresión farmacológica, ante los datos de persistencia del aislamiento, así como el retiro de accesos centrales que pudiesen estar colonizados ante el evento infeccioso, tal como lo sugiere Hope (2012) y Cho (2019).

La mortalidad asociada a candidemia en nuestro hospital (11.1%) es menor a la reportada por otros autores en otros hospitales en México, traduciendo una adecuada respuesta terapéutica.

Referencias bibliográficas

1. Cho HJ, Cho H-K. Central line-associated bloodstream infections in neonates. *Korean Journal of Pediatrics*. 2019 Mar 15;62(3):79–84.
2. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the Intensive Care Unit. *Clinics in Chest Medicine* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 24];38(3):493–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797491/>
3. Lona-Reyes J.C., L.M. Gómez-Ruiz, A. Cordero-Zamora et al., Incidencia y factores asociados a candidiasis invasiva en una unidad de cuidados intensivos neonatales de México, *Anales de Pediatría*, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.07.001>
4. Santolaya ME, et al. Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. *Rev Iberoam Micol*. 2013;30:158–70
5. Caballero Trejo A, Aguire Morales C.E., González González, G., et al., Colonización por *Candida* en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Med Ins Mex Seguro Soc*. 2014;52:2S16-23
6. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Supl 7):38-52.
7. Farmaki E, Evdoridou J, Pouliou T, Bibashi E, Panagopoulou P, Filioti J, et al. Fungal colonization in the neonatal intensive care unit: Risk factors, drug susceptibility and association with invasive fungal infections. *Am J Perinatol*. 2007;24(2):127-35.

8. Avila-Aguero ML, Canas-Coto A, Ulloa-Gutierrez R, Caro MA, Alfaro B, Paris MM. Risk factors for Candida infections in a neonatal intensive care unit in Costa Rica. *Int J Infect Dis.* 2005;9:90–5.
9. 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. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F164–8
10. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: Therapeutic toxicity. *Pediatrics.* 1984;73:153–7
11. Turkova A, Roilides E, Sharland M. Amphotericin B in neonates: deoxycholate or lipid formulation as first-line therapy - is there a 'right' choice? *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:163–71.
12. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining Incidence of Candidemia and the Shifting Epidemiology of Candida Resistance in Two US Metropolitan Areas, 2008–2013: Results from Population-Based Surveillance. Chowdhary A, editor. *PLOS ONE.* 2015 Mar 30;10(3):e0120452.
13. Validate User [Internet]. academic.oup.com. Available from: [http://refhub.elsevier.com/S0272-5231\(17\)30045-X/sref8](http://refhub.elsevier.com/S0272-5231(17)30045-X/sref8)
14. Gong X, Luan T, Wu X, Li G, Qiu H, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: Risk factors and prognoses of Candida albicans and non-albicans Candida infections. *American Journal of Infection Control* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Jul 18];44(5):e59–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655315012213>

15. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrysome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Medicine*. 2014 Aug 6;40(9):1303–12.
16. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Wolff M. Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019 Aug;40(04):524–39.
17. Izquierdo G. Profilaxis con fluconazol en la prevención de candidiasis invasora en recién nacidos prematuros: meta-análisis. *Revista chilena de infectología*. 2017 Feb;34(1):87–7.
18. Rodero L, Hochenfellner F, Demkura H, Pereda R, Córdoba S, Canteros C, Rial MJ, Davel G. Transmisión nosocomial de *Candida albicans* en recién nacidos [Nosocomial transmission of *Candida albicans* in newborn infants]. *Rev Argent Microbiol*. 2000 Oct-Dec;32(4):179-84. Spanish. PMID: 11149148.
19. Vasileiou E, Apsemidou A, Vyzantiadis T-A, Tragiannidis A. Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines. *Current Medical Mycology*. 2018 Nov 25
20. Carvajal Valdy G, Estrada Garzona CF, Cordero Chen J, Valverde Mora D, Badilla Baltodano G, Barrantes Valverde E, et al. Análisis de hemocultivos obtenidos de pacientes del Hospital San Juan de Dios en el periodo de mayo a octubre de 2009. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. 2010 Jul 19;4(2).

21. WHONET microbiology laboratory database software [Internet]. whonet.org. Available from: <https://whonet.org/>
22. Rivera-Toledo Evelyn, Jiménez-Delgadillo Alan Uriel, Manzano-Gayosso Patricia. Antifúngicos poliénicos. Mecanismo de acción y aplicaciones. Rev. Fac. Med. (Méx.) [revista en la Internet]. 2020 Abr [citado 2022 Jun 10] ; 63(2): 7-17. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422020000200007&lng=es. Epub 05-Mar-2021. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.2.02>.
23. Nocua-Báez Laura Cristina, Uribe-Jerez Paula, Tarazona-Guaranga Leonardo, Robles Ricardo, Cortés Jorge A.. Azoles de antes y ahora: una revisión. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2020 Jun [citado 2022 Jun 10] ; 37(3): 219-230. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300219&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300219>.
24. Burgués Gasió JP, Pontones Moreno JL, Vera Donoso CD, Jiménez Cruz JF, Ozonas Moragues M. Mecanismos del ciclo celular y la apoptosis implicados en las resistencias a los fármacos de uso intravesical en el cáncer superficial de vejiga. Actas Urológicas Españolas. 2005 Oct;29(9).
25. Li C, Wang H, Yin M, Han H, Yue J-F, Zhang F, et al. The Differences in the Epidemiology and Predictors of Death between Candidemia Acquired in Intensive Care Units and Other Hospital Settings. Internal Medicine. 2015;54(23):3009–16.
26. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. International Journal of Antimicrobial Agents. 2008 Nov;32:S87–91.

27. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Jun 1];74(4):323–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889312004063>
28. Santolaya ME, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, Cortes JA, Thompson-Moya L, Guzman-Blanco M, Sifuentes J, Echevarría J, Nucci M; Grupo Proyecto Épico. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en neonatos en América Latina [Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. Grupo Proyecto Épico]. *Rev Iberoam Micol*. 2013 Jul-Sep;30(3 Suppl 1):158-70. Spanish. doi: 10.1016/j.riam.2013.06.002. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23764559.
29. Borges RM, Soares LR, de Brito CS, de Brito DV, Abdallah VO, Filho PP. Fatores de risco associados à colonização por *Candida* spp em neonatos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal brasileira [Risk factors associated with colonization by *Candida* spp in neonates hospitalized in a Neonatal Intensive Care Unit in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Jul-Aug;42(4):431-5. Portuguese. doi: 10.1590/s0037-86822009000400014. PMID: 19802481.
30. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Dotis J, Hatzioannidis E, Tsivitanidou M, Bibashi E, Filioti I, Sofianou D, Gil-Lamaignere C, Mueller FM, Kremenopoulos G. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Oct;23(10):745-50. doi: 10.1007/s10096-004-1210-9. PMID: 15605181.

31. Bedini A, Venturelli C, Mussini C, Guaraldi G, Codeluppi M, Borghi V, Rumpianesi F, Barchiesi F, Esposito R. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Jan;12(1):75-80. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01310.x. PMID: 16460550.
32. Fly JH, Kapoor S, Bobo K, Stultz JS. Updates in the Pharmacologic Prophylaxis and Treatment of Invasive Candidiasis in the Pediatric and Neonatal Intensive Care Units. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2022 May 16;14(2):15–34.
33. Cai Z, Wei W, Cheng Z. *Candida pelliculosa* sepsis in a neonate: a case report. *Journal of International Medical Research*. 2021 Jan;49(1):030006052098280.
34. Basu S, Kumar R, Tilak R, Kumar A. Candida blood stream infection in neonates: Experience from a tertiary care teaching hospital of Central India. *Indian Pediatrics*. 2017 Mar 29;54(7):556–9.
35. Zaoutis T, Walsh TJ. Antifungal therapy for neonatal candidiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2007 Dec;20(6):592–7.
36. Treviño-Rangel RJ, Peña-López CD, Hernández-Rodríguez PA, Beltrán-Santiago D, González GM. Association between Candida biofilm-forming bloodstream isolates and the clinical evolution in patients with candidemia: An observational nine-year single center study in Mexico. *Rev Iberoam Micol*. 2018 Jan-Mar;35(1):11-16. doi: 10.1016/j.riam.2017.01.005. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29287632.

