

## ORIGINAL

# Incidencia y factores asociados a candidiasis invasiva en una unidad de cuidados intensivos neonatales de México



Juan C. Lona-Reyes<sup>a,b,\*</sup>, Larissa M. Gómez-Ruiz<sup>c</sup>, Araceli Cordero-Zamora<sup>a,b</sup>, Sandra I. Cortés-González<sup>d</sup>, Moisés Quiles-Corona<sup>c</sup>, Rene O. Pérez-Ramírez<sup>c,d</sup> y Herlinda Pinto-Macedo<sup>e</sup>

<sup>a</sup> División de Pediatría, Servicio de Infectología, Hospital Civil de Guadalajara «Dr. Juan I. Menchaca», Guadalajara, Jalisco, México

<sup>b</sup> Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, Jalisco, México

<sup>c</sup> División de Pediatría, Servicio de Neonatología, Hospital Civil de Guadalajara «Dr. Juan I. Menchaca», Guadalajara, Jalisco, México

<sup>d</sup> Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>e</sup> Laboratorio Clínico y Microbiología, Hospital Civil de Guadalajara «Dr. Juan I. Menchaca», Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 6 de mayo de 2021; aceptado el 4 de julio de 2021

Disponible en Internet el 30 de julio de 2021

## PALABRAS CLAVE

Candidemia;  
Infección por  
*Candida*;  
Fungemia;  
Candidiasis;  
Invasiva

## Resumen

**Introducción:** Las infecciones neonatales por *Candida* spp. son eventos graves por su morbi-mortalidad, sin embargo, en países en vías de desarrollo la información epidemiológica es insuficiente. El objetivo de este estudio fue describir la incidencia y los factores asociados a la infección invasiva por *Candida* spp. en una unidad de cuidados intensivos neonatales de México. **Métodos:** Estudio de casos y controles anidado en una cohorte y apareado por el peso al nacer. Se estimó la incidencia de infección neonatal invasiva por *Candida* spp., y para el análisis bivariado de los factores estudiados se usó la prueba de McNemar para contraste de hipótesis y análisis multivariado con regresión logística.

**Resultados:** La incidencia de la infección fue de 2,27 eventos/1.000 RN vivos. Las especies identificadas fueron *C. albicans* 35,3% (n: 30), *C. parapsilosis* 30,6% (n: 26), *C. glabrata* 31,8% (n: 27) y 2 eventos con *C. lipolytica*. Los factores asociados a mayor riesgo fueron la ventilación mecánica (OR: 3,04; IC 95%: 1,13-8,14), los antibióticos sistémicos (OR: 7,48; IC 95%: 1,30-42,9), el número de esquemas antimicrobianos (OR: 2,02; IC 95%: 1,01-4,03) y los días con nutrición parenteral total (OR: 1,14; IC 95%: 1,04-1,25) o con catéter venoso central (OR: 1,11; IC 95%: 1,02-1,20). La profilaxis con fluconazol disminuyó el riesgo (OR: 0,32; IC 95%: 0,12-0,84).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carloslona5@hotmail.com](mailto:carloslona5@hotmail.com) (J.C. Lona-Reyes).

**Conclusiones:** Las intervenciones invasivas (catéter central, ventilación mecánica y nutrición parenteral) y el uso de antimicrobianos incrementan el riesgo de infección neonatal por *Candida* spp., mientras que el fluconazol profiláctico es protector.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Candidemia;  
*Candida* infection;  
Fungemia;  
Candidiasis;  
Invasive

## Incidence and factors associated with invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit in Mexico

### Abstract

**Introduction:** Neonatal *Candida* spp. infections are serious events due to their morbidity and mortality, however, epidemiological information is insufficient in developing countries. The objective of this study was to describe the incidence and factors associated with invasive infection by *Candida* spp. in a Neonatal Intensive Care Unit in Mexico.

**Methods:** Case-control study nested in a cohort and matched for birth weight. We estimate the incidence of invasive neonatal infection by *Candida* spp. For the bivariate analysis of the studied factors, McNemar's test was used to contrast hypotheses and multivariate analysis was made with logistic regression.

**Results:** The incidence of infection was 2.27 events/1000 live newborns. The species identified were *C. albicans* 35.3% (n 30), *C. parapsilosis* 30.6% (n 26), *C. glabrata* 31.8% (n 27) and two events with *C. lipolytica*. The factors associated with a higher risk were mechanical ventilation (OR 3.04; 95% CI 1.13-8.14), systemic antibiotics (OR 7.48; 95% CI 1.30-42.9), number of antimicrobial regimens (OR 2.02; 95% CI 1.01-4.03), and days with total parenteral nutrition (OR 1.14; 95% CI 1.04-1.25) or with venous catheter central (OR 1.11; 95% CI 1.02-1.20). Fluconazole prophylaxis decreased the risk (OR 0.32; 95% CI 0.12-0.84).

**Conclusions:** Invasive interventions (central catheter, mechanical ventilation, and parenteral nutrition) and the use of antimicrobials increase the risk of neonatal *Candida* spp. Infection, while prophylactic fluconazole is protective.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las especies de *Candida* son causa importante de morbimortalidad en recién nacidos (RN) hospitalizados<sup>1-3</sup> con riesgo de secuelas graves que incluyen daño neurológico, afectación visual y/o auditiva y displasia broncopulmonar<sup>4-6</sup>.

*Candida albicans* es la especie prevalente, sin embargo, otras como *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* y *Candida glabrata* han incrementado su ocurrencia<sup>2,4</sup>. La infección y/o colonización de la piel, el tracto gastrointestinal y la vía respiratoria pueden adquirirse en el canal del parto o a través del contacto con manos del personal de salud durante la hospitalización. En los pacientes colonizados entre un 5 y un 10% desarrollan infección invasiva; una vez que los microorganismos entran al torrente sanguíneo pueden invadir tejidos como el sistema nervioso central, riñones, hígado, bazo, corazón y retina<sup>4,7</sup>.

El riesgo de infección es inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer debido entre otros factores a la inmadurez del sistema inmunológico<sup>4,8</sup> y el uso frecuente de intervenciones invasivas para el soporte ventilatorio y hemodinámico<sup>2,3,6,9</sup>. La prescripción de antibióticos de amplio espectro incrementa la densidad de levaduras en pacientes colonizados, ya que reduce la competencia

que ejercen bacterias comensales<sup>3,4</sup>. Si bien, actualmente se cuenta con pruebas de microbiología que permiten confirmar o descartar el diagnóstico de bacteriemia en las siguientes 72 h, un alto porcentaje de neonatos hospitalizados se exponen a antibióticos de amplio espectro y por periodos prolongados<sup>3,10</sup>.

En países desarrollados, en las últimas décadas, la incidencia de candidiasis neonatal ha disminuido un 61%, las intervenciones que han favorecido este cambio son: el uso de profilaxis con fluconazol, la menor prescripción de antibióticos de amplio espectro y los cuidados durante la inserción y la manipulación de los catéteres centrales<sup>3,4</sup>. En países en vías de desarrollo la información es escasa y no hay consistencia de los datos epidemiológicos. El objetivo de este estudio fue medir la incidencia y los factores asociados a infecciones por *Candida* spp. en RN de una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Occidente de México.

## Métodos

Se realizó estudio de casos y controles anidado en una cohorte en el Hospital Civil de Guadalajara «Dr. Juan I. Menchaca» (HCGJIM) de la Ciudad de Guadalajara, México.

La institución otorga servicios de salud a población abierta de escasos recursos económicos. El servicio de neonatología está integrado por la unidad de terapia intensiva neonatal con 18 cunas y terapia intermedia con 57 cunas.

Los pacientes estudiados fueron seleccionados de una cohorte registrada del primero de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019, la cual contiene información demográfica y clínica de todos los nacidos en la institución (fecha, sexo, vía de nacimiento, valoración de Apgar a los 5 min de vida, peso y edad gestacional al nacer).

Los RN que presentaron infección invasiva por *Candida* spp. de adquisición nosocomial (casos) fueron identificados en el registro del sistema automatizado para la tipificación de microorganismos bacterianos y fúngicos (Vitek® 2) en el departamento de microbiología, donde se obtuvieron los nombres y números de expediente de los pacientes. Para cada caso se seleccionó como control al RN hospitalizado que nació inmediatamente posterior con un peso similar al nacer ( $\pm 100$  gramos [g]). No se estudiaron pacientes de otras instituciones o fuera del periodo de estudio.

De los casos y sus controles se indagó en el expediente clínico la información de las variables estudiadas: ventilación mecánica, catéter venoso central (CVC), nutrición parenteral total (NPT), bacteriemia, uso de corticoides posnatales, uso de antiácidos, antibióticos, profilaxis antifúngica y comorbilidades. En los casos, estas variables se consideraron presentes, solo si fueron implementadas antes del diagnóstico de la infección invasiva por levaduras. En estos, también se documentó la edad al momento de la infección fúngica, la especie aislada, la afectación meníngea, cardíaca u oftálmica, y si la infección fue persistente y/o recurrente. La estimación del tamaño de muestra se realizó con la intención de identificar un OR de 4; mediante la fórmula recomendada para estudios de casos y controles apareados, se usó un alfa de 0,05 y una potencia del 80%.

En el HCGJIM la toma de muestras para estudios microbiológicos es acorde al protocolo de diagnóstico de sepsis neonatal de la Secretaría de Salud<sup>11</sup>. Los cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) se obtienen con técnica aséptica y se inoculan en frascos Bact/ALERT PF Pediatric FAN®. Se vigila el crecimiento microbiano en sistema automatizado Bact/ALERT®3D durante 7 días. Las muestras detectadas con crecimiento microbiano son sembradas en agar sangre y McConkey, si en la tinción de Gram hay identificación de levaduras, se siembran también en agar Sabouraud. La identificación del género y la especie microbiana y la sensibilidad a antimicrobianos o antifúngicos se realiza mediante sistema automatizado Vitek® 2. Los microorganismos se inoculan en paneles deshidratados y se incuban a 35 °C durante 16 a 24 h, de acuerdo a criterios establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute<sup>12</sup>.

## Definiciones

Infección invasiva por *Candida* spp.: presencia de manifestaciones clínicas de infección (fiebre, hipotermia, taquicardia, bradicardia, polipnea, hipoactividad, hiporexia, vómito y/o diarrea) y aislamiento de cualquier especie de *Candida* en líquidos corporales normalmente estériles: sangre, LCR, orina, líquido peritoneal, líquido pleural, líquido articular.

Infección persistente por *Candida* spp.: constancia de cultivos positivos a *Candida* spp. después de 5 días de tratamiento antifúngico al cual se ha demostrado sensibilidad *in vitro*.

Infección recurrente: infección invasiva por *Candida* spp. corroborada microbiológicamente en un paciente con antecedente de infección por *Candida* spp. y quien recibió tratamiento adecuado por lo menos 2 semanas después de tener cultivos negativos.

## Análisis estadístico

Para la cohorte total de los nacidos durante el periodo de estudio se estimó la incidencia global y anual de eventos de infección invasiva por *Candida* spp. por cada 1.000 RN con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se comparó la incidencia para subgrupos en función del peso y edad gestacional y se estimaron riesgos relativos (RR) e IC 95% tomando como referencia a los neonatos con peso  $\geq 2.500$  g y edad gestacional  $\geq 37$  semanas.

En los pares de casos y controles de las variables cualitativas se describieron frecuencias y porcentajes, y de las cuantitativas promedios y desviación estándar (DE) en aquellas con distribución normal o mediana con rangos intercuartil (RIQ) para las no paramétricas. Como pruebas de contraste de hipótesis se utilizó la Chi-cuadrada para la comparación de proporciones y la t de Student o la U de Mann-Whitney en cotejo de medias o medianas, respectivamente. Se realizó análisis bivariado y se estimaron *odds ratio* (OR) para los pares de casos y sus controles con la prueba de McNemar para contraste de hipótesis. Las variables con valor de  $p \leq 0,2$  se incluyeron en análisis multivariado con regresión logística. Se utilizó el programa IBM SPSS® Statistics versión 20 y OpenEpi (<http://openepi.com/Menu/OEMenu.htm>). El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del HCGJIM, con registro 0418/20.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron 37.462 nacimientos, con una mediana de edad gestacional de 39,0 semanas (máxima: 42,0; mínima: 22,0; RIQ: 3,0) y peso al nacer de 3.045 g (máximo: 5.543; mínimo: 410; RIQ: 660,0). Se diagnosticaron 85 eventos de infección por especies de *Candida*, y se estimó una incidencia global de 2,27 infecciones/1.000 RN (IC 95%: 1,82-2,79). En las tasas anuales se observó la menor incidencia en el año 2016 (0,85 infecciones/1.000 RN; IC 95%: 0,39-1,62) y la mayor en el 2018 (6,0 infecciones/1.000 RN; IC 95%: 4,31-8,14).

Al comparar los pacientes con infección por *Candida* spp. y el resto de RN durante el periodo de estudio, se observó diferencia significativa en el peso (1.928,6 vs. 2.993,17 g;  $p < 0,001$ ) y la edad gestacional (33,33 vs. 38,32 semanas;  $p < 0,001$ ). A menor edad gestacional y peso al nacer, la incidencia de infección fue significativamente mayor (tabla 1).

En neonatos con la infección, la mediana de edad al diagnóstico fue de 14,0 días (máximo: 159; mínimo: 3; RIQ: 15). El 35,3% (n: 30) fueron causadas por *C. albicans* y el resto por *C. parapsilosis* 30,6% (n: 26), *C. glabrata* 31,8% (n: 27)

**Tabla 1** Riesgo de infección neonatal por *Candida* spp. en función de la edad gestacional, el peso al nacer y el año de diagnóstico

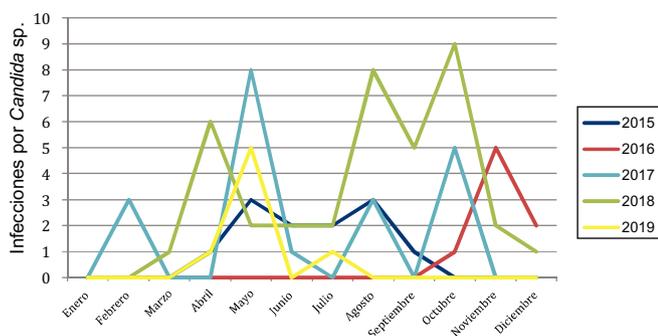
	Eventos	Pacientes	Incidencia/1.000 RN (IC 95%)	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor de p
<b>Edad gestacional</b>					
≥ 37 semanas	16	32.350	0,49 (0,29-0,79)	1	
34-36,9 semanas	26	3.628	7,17 (4,78-10,34)	14,59 (7,82-27,22)	< 0,001
32-33,9 semanas	14	729	19,20 (10,98-31,26)	39,57 (19,24-81,38)	< 0,001
< 32 semanas	29	755	38,41 (26,37-54,0)	80,72 (43,65-149,28)	< 0,001
<b>Peso al nacer</b>					
≥ 2.500 g	20	31.505	0,63 (0,40-0,96)	1	
1.500-2.499 g	31	4.998	6,20 (4,29-8,69)	9,82 (5,60-17,25)	< 0,001
< 1.500 g	34	959	34,45 (25,07-48,64)	57,86 (33,18-100,9)	< 0,001
<b>Periodo al diagnóstico (año)</b>					
2015	12	9.829	1,22 (0,66-2,08)	1	
2016	8	9.405	0,85 (0,39-1,62)	0,70 (0,28-1,70)	0,43
2017	20	8.172	2,45 (1,53-3,70)	2,00 (0,98-4,10)	0,051
2018	38	6.333	6,00 (4,31-8,14)	4,91 (2,57-9,40)	< 0,001
2019	7	3.723	1,88 (0,83-3,72)	1,54 (0,6-3,92)	0,36

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RN: recién nacidos.

y *C. lipolytica* 2 casos. El 98,8% (n: 84) tuvieron identificación de levaduras únicamente en hemocultivo, el 20% (n: 17) se aislaron en LCR y hemocultivo. Dos pacientes presentaron endocarditis, 2 endoftalmitis y en uno la identificación microbiana solo se hizo en líquido peritoneal. El 28% (7/25) de quienes se tomó cultivo de orina presentaron infección fúngica del tracto urinario. Mostraron infección persistente después de 5 días de tratamiento antifúngico el 45,9% (n: 39) y en 5 se registró recurrencia.

La mayoría de las infecciones 83,5% (n: 71) ocurrieron entre abril y octubre, tiempo que corresponde a los meses más cálidos del año. Este patrón fue periódico, excepto en el año 2016 donde todas las infecciones se presentaron en el último trimestre (fig. 1).

Los casos y sus controles fueron similares en la valoración de Apgar a los 5 min de vida, el sexo, la vía de nacimiento, el peso y la edad gestacional. En los casos, fue significativamente más frecuente el uso de CVC, ventilación mecánica, NPT, antibióticos sistémicos, antiácidos y la presencia de comorbilidades abdominales. La mediana de estancia hospitalaria (56,0 vs. 10,0 días;  $p < 0,001$ ) y la mortalidad (32,9 vs. 18,8%;  $p 0,02$ ) fueron mayores en los casos (tabla 2).



**Figura 1** Infecciones invasivas por *Candida* spp. por mes y año.

Presentaron alguna comorbilidad intestinal el 35,3% de los casos y el 8,2% de los controles, para ambos grupos las más frecuentes fueron gastroquiasis y enterocolitis necrosante.

Se observó que los neonatos con infección fúngica invasiva tuvieron mayor exposición a infecciones bacterianas del torrente sanguíneo (43,5 vs. 15,3%;  $p < 0,001$ ), y al analizar subgrupos de acuerdo a los patógenos aislados, las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* fueron más frecuentes en aquellos con infección fúngica (27,0 vs. 14,1%;  $p 0,04$ ) (tabla 3).

El uso de antibióticos sistémicos fue más frecuente en neonatos con infección por *Candida* spp. (97,6 vs. 54,1%;  $p < 0,001$ ); en ambos grupos el esquema inicial fue ampicilina/gentamicina en los primeros 3 días de vida y vancomicina/amikacina después del tercer día. Recibieron más de un esquema el 70,6% de los casos y el 28,6% de los controles.

En el análisis bivariado de los casos y controles apareados se observó que las condiciones asociadas a infección fúngica invasiva fueron el uso de dispositivos invasivos como el CVC y la ventilación mecánica. Otras circunstancias asociadas fueron la NPT, antiácidos y antibióticos, principalmente los de amplio espectro como cefalosporinas, carbapenémicos y vancomicina; además las comorbilidades abdominales y bacteriemia, esencialmente por enterobacterias (tabla 4).

Las variables que presentaron valor de  $p \leq 0,2$  se incluyeron en análisis multivariado con regresión logística. Para lograr el modelo final se introdujo el total de las variables que cumplían el criterio y se excluyeron paso a paso, en función de su significación estadística o la influencia que tenían para otras variables en el modelo. Los factores de riesgo identificados mediante análisis multivariado se enlistan en la tabla 5.

Al comparar los RN infectados por *Candida albicans* y especies no *albicans*, solo se observó diferencia en la exposición a ventilación mecánica, la cual fue más frecuente en los primeros (100 vs. 81,8%;  $p 0,02$ ).

**Tabla 2** Comparación de recién nacidos con infección por especies de *Candida* y sus controles

		Casos n: 85	Controles n: 85	Valor de p*
Edad gestacional	Mediana, semanas	34,2	33,6	0,65
Peso al nacimiento	Mediana, g	1.720	1.740	0,96
Valoración Apgar 5 min de vida	Mediana, puntos	9,0	9,0	0,58
Sexo masculino	Porcentaje	52,9	54,1	0,87
Nacimiento por cesárea	Porcentaje	72,9	69,4	0,61
Catéter central <sup>a</sup>	Porcentaje	100	56,5	< 0,001
Días con catéter central	Mediana, días	13,0	3,0	< 0,001
Ventilación mecánica	Porcentaje	88,2	41,2	< 0,001
Días con ventilación mecánica	Mediana, días	8,0	0,0	< 0,001
Nutrición parenteral total	Porcentaje	100	49,4	< 0,001
Días con nutrición parenteral	Mediana, días	13,0	0,0	< 0,001
Antibióticos sistémicos	Porcentaje	97,6	54,1	< 0,001
Esquema con meropenem o cefotaxima	Porcentaje	54,1	14,1	< 0,001
Esquema con vancomicina	Porcentaje	74,1	30,6	< 0,001
Total de esquemas antimicrobianos	Mediana, esquemas	2,0	1,0	< 0,001
Profilaxis antifúngica con fluconazol	Porcentaje	37,6	29,4	0,26
Corticoides sistémicos	Porcentaje	27,1	15,3	0,06
Antiácidos	Porcentaje	64,7	25,9	< 0,001
Comorbilidad abdominal <sup>b</sup>	Porcentaje	35,3	8,2	< 0,001
Enterocolitis	Porcentaje	8,2	4,7	0,35
Bacteriemia	Porcentaje	43,5	15,3	< 0,001
Estancia hospitalaria	Mediana días	56,0	10,0	< 0,001
Defunciones	Porcentaje	32,9	18,8	0,03

<sup>a</sup> Dispositivos centrales: catéter percutáneo, catéter umbilical, catéter subclavio o catéter femoral.

<sup>b</sup> Comorbilidades abdominales: Casos: gastrosquisis 12, enterocolitis necrosante 7, atresia intestinal 5, onfalocelo 2 y vólvulo intestinal uno, hernia diafragmática uno, ano imperforado uno y atresia esofágica uno. Controles: enterocolitis necrosante 4 y gastrosquisis 3.

\* Para comparar proporciones se usó prueba de Chi-cuadrada y para medianas la U de Mann-Whitney. Valores de  $p < 0,05$  se consideran estadísticamente significativos.

**Tabla 3** Bacterias aisladas en el torrente sanguíneo en los casos y sus controles

Grupo o especies	Casos 37/85 <sup>a</sup>	Controles 13/85 <sup>b</sup>	p < 0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	12	0,04
<i>Escherichia coli</i>	5	1	0,09
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	0	0,12
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	3	0	0,12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	0,24
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0	0,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0	0,5
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	0	1	0,5

Las infecciones del torrente sanguíneo en los casos fueron antes de la presencia de fungemia.

<sup>a</sup> El número de bacterias es mayor al número de eventos por la presencia de 3 hemocultivos con más de una bacteria (*Klebsiella pneumoniae*/*Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*/*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*/*Acinetobacter baumannii*).

<sup>b</sup> El número de bacterias es mayor al número de eventos por la presencia de 2 hemocultivos con más de una bacteria (*Klebsiella pneumoniae*/*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*/*Acinetobacter baumannii*).

## Discusión

En este estudio estimamos una incidencia de infección invasiva neonatal por *Candida* spp. de 2,27 eventos/1.000 RN, y fue significativamente mayor en neonatos prematuros y/o con peso < 2.500 g. En hospitales de Latinoamérica la

incidencia promedio de candidemia en niños se ha descrito de 0,81 eventos/1.000 admisiones y el grupo etario predominante son los RN (29%)<sup>13</sup>.

Los factores independientes asociados a mayor riesgo de infección neonatal por *Candida* spp. que identificamos fueron la ventilación mecánica, el uso de antibióticos

**Tabla 4** Análisis bivariado de condiciones estudiadas e infección invasiva por *Candida* spp

	Odds ratio (IC 95%) Pares de casos y su control n: 85	Valor de p*
Sexo; masculino	0,95 (0,51-1,76)	1,0
Nacimiento por cesárea	1,2 (0,60-2,38)	0,73
Catéter central <sup>a</sup>	75 (4,6-1 221)	< 0,001
Ventilación mecánica	41 (5,64-298)	< 0,001
Nutrición parenteral total	87 (5,36-1 413)	< 0,001
Antibióticos sistémicos	19,5 (4,70-80,7)	< 0,001
Esquema con meropenem o cefotaxima	18,0 (4,33-74,75)	< 0,001
Esquema con vancomicina	7,17 (3,05-16,8)	< 0,001
Profilaxis antifúngica con fluconazol	2,17 (0,82-5,7)	0,11
Corticoides sistémicos	2,43 (1,01-5,86)	0,06
Antiácidos	7,6 (3,0-19,3)	< 0,001
Comorbilidad abdominal	4,8 (2,0-11,6)	< 0,001
Enterocolitis	1,75 (0,51-5,98)	0,55
Bacteriemia	5 (2,08-12,01)	< 0,001
Bacteriemia por enterobacterias	3,83 (1,56-9,41)	0,002
Bacteriemia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,83 (1,12-7,19)	0,03
Defunciones	2,7 (1,14-6,46)	0,02

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Variabes con valores de  $p \leq 0,2$  se incluyeron en el análisis multivariado.

\* Para contraste de hipótesis se utilizó la prueba de McNemar.

**Tabla 5** Análisis multivariado (regresión logística) de los factores asociados a la infección neonatal invasiva por *Candida* spp

	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
Ventilación mecánica	3,04 (1,13-8,14)	0,03
Antibióticos sistémicos	7,48 (1,30-42,9)	0,02
Número de esquemas antimicrobianos	2,02 (1,01-4,03)	0,04
Días con nutrición parenteral total	1,14 (1,04-1,25)	0,003
Días con catéter venoso central	1,11 (1,02-1,20)	0,01
Profilaxis antifúngica con fluconazol	0,32 (0,12-0,84)	0,02

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

sistémicos, el número de esquemas antimicrobianos y los días con CVC o NPT. Santolaya et al. también describieron que la NPT y la ventilación mecánica se asocian a candidemia en niños y RN<sup>13</sup>. Ting J. et al. observaron que los factores asociados a infecciones fúngicas neonatales fueron una valoración de Apgar < 7 a los 5 min de vida y haber recibido corticoides posnatales, en nuestro estudio estas condiciones no mostraron asociación<sup>6</sup>.

Diferentes estudios han referido una alta proporción de prescripción de antibióticos de amplio espectro antes de las infecciones neonatales por *Candida* spp.<sup>1,5,10,14</sup>. Estos fármacos modifican la microbiota del tracto digestivo y/o respiratorio y posteriormente predominan las levaduras colonizantes. En nuestro estudio observamos que el uso de antimicrobianos sistémicos de cualquier tipo incrementó el riesgo de infección y fue mayor con el uso antibióticos de amplio espectro como las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenémicos y la vancomicina.

En pacientes del HGGJIM, la alta prescripción de antibióticos fue favorecida por una elevada incidencia de eventos de bacteriemia (29,4%, 50/170), que en su mayoría fueron infecciones nosocomiales (84,7%) y predominantemente

causadas por enterobacterias. Similar a nuestros resultados, Caparó Ingram E. et al. describieron que las infecciones del torrente sanguíneo, la ventilación mecánica y la NPT son factores asociados a la candidemia neonatal<sup>15</sup>.

Si bien, las características de los RN como la inmadurez del sistema inmunológico pueden favorecer las infecciones bacterianas, es pertinente en las UCIN la implementación de «Paquetes de Cuidados» en el manejo de las vías centrales y la ventilación asistida, además de un programa de vigilancia y control de uso de antimicrobianos<sup>16-18</sup>.

Las infecciones fúngicas en los RN pueden originarse por translocación intestinal y se ha observado que diferentes condiciones como el ayuno, la presencia de enterocolitis necrosante y las cirugías abdominales incrementan el riesgo de infección<sup>6,15</sup>. En nuestro estudio en el análisis bivariado identificamos que las comorbilidades intestinales se asociaron a mayor probabilidad de infección fúngica invasiva, pero en el análisis multivariado no hubo independencia de esta variable. Al comparar pacientes con y sin comorbilidades intestinales, identificamos que en los primeros es más frecuente el uso de antibióticos sistémicos (97,3 vs. 69,9%;  $p < 0,001$ ) y ventilación mecánica (89,2 vs. 57,9%;  $p < 0,001$ );

también fue mayor la mediana de días con CVC (15 vs. 9 días;  $p < 0,001$ ) y con NPT (14 vs. 6 días;  $p < 0,001$ ).

Similar a lo reportado en estudios multicéntricos de Latinoamérica y Europa<sup>1,15,19</sup>, en pacientes del HCGJIM las especies de *Candida* prevalentes fueron *C. albicans* y *C. parapsilosis*. No identificamos diferencia en la mortalidad y los factores asociados, al comparar los pacientes infectados por *C. albicans* y especies no *albicans*, excepto para la ventilación mecánica, la cual fue más frecuente en los primeros. Ahangarkani F. et al. observaron mayor mortalidad en niños infectados por especies de *Candida* no *albicans*<sup>20</sup>.

La capacidad de *Candida* spp. para formar biopelículas después de la colonización de los dispositivos invasivos, entorpece el tratamiento antifúngico y predispone a infecciones persistentes o recurrentes<sup>21</sup>. En nuestros pacientes identificamos infecciones persistentes en el 45,9% y recurrencias en un 5,8%. Observamos que los RN con meningitis por *Candida* spp. presentaron mayor riesgo de infecciones persistentes (70,6 vs. 41,2%;  $p = 0,03$ ) y los 4 RN con endocarditis o endoftalmitis también mostraron persistencia de la infección.

En este estudio observamos que anualmente las infecciones por *Candida* spp. predominan en los meses cálidos del año a pesar de contar con un adecuado control de la temperatura dentro de la UCIN. Este patrón podría estar favorecido por los factores de riesgo ya comentados y posiblemente exista influencia de la temperatura ambiental sobre la microbiota intestinal de los RN o de sus cuidadores<sup>22,23</sup>, sin embargo este efecto es incierto.

En las UCINs con incidencia de candidemia  $> 5\%$  se recomienda el uso de profilaxis en aquellos con peso al nacer  $< 1.500$  g, su implementación en unidades con incidencia menor puede resultar en un número necesario a tratar (NNT) mayor, el cual se ha descrito entre nueve y 100 neonatos<sup>24–26</sup>. En este estudio identificamos que el uso de fluconazol profiláctico disminuye en 68% el riesgo de infección, y se estimó que el NNT en  $< 1.500$  g fue de 4,3, en RN de 1.500 a 2.499 g de 23,8 y en aquellos con peso  $\geq 2.500$  g de 233.

Si bien el beneficio de la profilaxis se presenta principalmente en RN con peso al nacer  $< 1.500$  g, en el HCGJIM observamos que el 60% de los pacientes con infección por *Candida* spp. tuvieron un peso  $\geq 1.500$  g, por esta razón, sugerimos que en pacientes con múltiples factores de riesgo se valore individualmente el efecto de estrategias preventivas o terapéuticas.

En el HCGJIM el análisis de las infecciones fúngicas durante el periodo de estudio permitió reforzar intervenciones pertinentes: 1) prescripción de profilaxis antifúngica en RN de alto riesgo, 2) restricción de antimicrobianos sistémicos a pacientes con criterios clínicos y de laboratorio específicos, 3) prescripción preferente de anfotericina B desoxicolato sobre los productos lipídicos y 4) búsqueda intencionada de infección diseminada a diferentes órganos en pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Candida* spp.

Diferentes estudios han descrito mortalidad de la infección neonatal por *Candida* spp. del 20 al 40%<sup>1,3,4</sup>. En nuestro estudio la mortalidad en infectados por la levadura fue del 32,9%, e incrementó significativamente en aquellos con peso al nacer  $< 1.500$  g (55,9 vs. 17,6%;  $p < 0,001$ ) o con ventilación mecánica (37,3 vs. 0%;  $p = 0,02$ ).

Las limitaciones de este estudio son la recopilación de información retrolectiva lo cual pudo condicionar sesgos de memoria y el limitado número de pares de casos y controles para el análisis de subgrupos que dificulta la identificación de factores con fuerza de asociación menor. Si bien, el apareamiento de casos y controles en función del peso al nacer podría favorecer diferencias atribuibles a esta variable, el análisis bivariado mostró similitud de los grupos en la edad gestacional, la valoración de Apgar y el sexo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rodríguez D, Almirante B, Park B, Cuenca-Estrella M, Planes A, Sanchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:224–9, <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000202127.43695.06>.
- Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Barbuti G, Montagna O, Laforgia N, et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7901763, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/7901763>.
- Aliaga S, Clark R, Laughon M, Walsh T, Hope W, Benjamin D, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2014;133:236–42, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-0671>.
- Kelly MS, Benjamin D, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol*. 2015;42:105–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2014.10.008>.
- Xia H, Wu H, Xia S, Zhu X, Chen C, Qiu G, et al. Invasive Candidiasis in preterm neonates in China: A retrospective study from 11 NICUS during 2009–2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:106–9, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000009>.
- Ting J, Roberts A, Synnes A, Canning R, Bodani J, Monterrosa L, et al. Invasive Fungal Infections in Neonates in Canada: Epidemiology and Outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:1154–9, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001968>.
- Caballero-Trejo A, Aguirre-Morales C, González-González G, Cortés-Palma D, Miranda-Novales M. Colonización por *Candida* en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52 Suppl 2:S16–23.
- Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, Anastassiou ED, Christofidou M. Neonatal intensive care unit candidemia: Epidemiology, risk factors, outcome, and critical review of published case series. *Mycopathologia*. 2012;173:219–28, <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-011-9498-3>.
- Lovero G, De Giglio O, Montagna O, Diella G, Divenuto F, Lopuzzo M, et al. Epidemiology of candidemia in neonatal intensive care units: A persistent public health problem. *Ann Ig*. 2016;28:282–7, <http://dx.doi.org/10.7416/ai.2016.2107>.
- Lona-Reyes J, Gómez-Ruiz L, Cordero-Zamora A, Chávez-Rodríguez M, Gallegos-Marín J, Jiménez-Hernández D. Infección del torrente sanguíneo por *Candida glabrata* en una unidad de cuidados intensivos neonatales con prescripción de profilaxis con fluconazol. *Rev Iberoam Micol*. 2020;37:100–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2020.06.002>.
- Consejo de Salubridad General. Prevención, diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; noviembre 2012. (Documento en línea) Referido

- en enero de 2018; (107 páginas en pantalla). Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/283\\_GPC\\_SepsisNeonatal/SS-283-12\\_RER\\_SEPSIS\\_Y\\_CHOQUE\\_SxPTICO\\_RN.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/283_GPC_SepsisNeonatal/SS-283-12_RER_SEPSIS_Y_CHOQUE_SxPTICO_RN.pdf).
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (2017) Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard-fourth edition. CLSI document M27-A4. Wayne, PA.
  13. Santolaya M, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: A key requirement for improving disease outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e40–4, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.000000000000039>.
  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 Infect Dis*. 2016;16:700, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-2042-9>.
  15. Caparó Ingram E, Vásquez Vega M, Norero X, Sáez-Llorens X, DeAntonio R, Rodríguez Barria E. Factores de riesgo y letalidad asociados a candidemia neonatal en una unidad de neonatología. *Rev Chil Pediatr*. 2019;90:186–93, <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i2.717>.
  16. Araujo da Silva AR, Marques A, di Biase C, Faitanin M, Murni I, Dramowski A, et al. Effectiveness of antimicrobial stewardship programmes in neonatology: A systematic review. *Arch Dis Child*. 2020;105:563–8, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-318026>.
  17. Niedzwiecka T, Patton D, Walsh S, Moore Z, O'Connor T, Nugent L. What are the effects of care bundles on the incidence of ventilator-associated pneumonia in paediatric and neonatal intensive care units? A systematic review. *J Spec Pediatr Nurs*. 2019;24:e12264, <http://dx.doi.org/10.1111/jspn.12264>.
  18. Payne V, Hall M, Prieto J, Johnson M. Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F422–9, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313362>.
  19. Warris A, Pana Z, Oletto A, Lundin R, Castagnola E, Lehrnbecher T, et al. Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe: An 11-year Multinational Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:114–20, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002530>.
  20. Ahangarkani F, Shokohi T, Rezai MS, Ilkit M, Mahmoodi Nesheli H, Karami H, et al. Epidemiological features of nosocomial candidaemia in neonates, infants and children: A multicentre study in Iran. *Mycoses*. 2020;63:382–94, <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13053>.
  21. Pammi M, Holland L, Butler G, Gacser A, Bliss JM. *Candida parapsilosis* is a significant neonatal pathogen: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e206–16, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31828631c>.
  22. Hylander BL, Repasky EA. Temperature as a modulator of the gut microbiome: What are the implications and opportunities for thermal medicine? *Int J Hyperthermia*. 2019;36(Supp1):S83–9, <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2019.1647356>.
  23. Moeller AH, Ivey K, Cornwall MB, Herr K, Rede J, Taylor EN, et al. The Lizard Gut Microbiome Changes with Temperature and Is Associated with Heat Tolerance. *Appl Environ Microbiol*. 2020;86:e01181–1220, <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.01181-20>.
  24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1–50, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ933>.
  25. Rios JFDS, Camargos PAM, Corrêa LP, Romanelli RMC. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: A systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2017;21:333–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.01.008>.
  26. Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31:73–83, <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000100011>.