

Factores de riesgo para candidiasis invasiva en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales: un estudio de casos y controles en un centro de referencia de la Ciudad de México

Rafael Galván-Contreras,^{1*} Ana K. Camarena-Abrego,¹ Angélica Pedraza-Amador²
y Agustín Del Prado-Palomares²

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología; ²Departamento de Infectología e Inmunología. Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La candidiasis invasiva es una patología de alto impacto en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo de candidiasis invasiva en un centro de referencia en la Ciudad de México. **Material y métodos:** Estudio observacional de casos y controles. Se incluyeron neonatos con diagnóstico de candidiasis invasiva, pareados 1:3 con controles hospitalizados en la UCIN del Instituto Nacional de Perinatología entre 2011 y 2021. Se exploraron factores de riesgo para candidiasis invasiva mediante regresión logística. **Resultados:** En 2640 pacientes hospitalizados en la UCIN identificamos 51 casos de candidiasis invasiva, con una prevalencia del 1.95% (IC 95%: 1.44-2.53). Los casos de candidiasis invasiva correspondieron a prematuros con bajo peso al nacer y mayor exposición a antimicrobianos en comparación con los controles (n = 153). Los patógenos de candidiasis invasiva aislados con mayor frecuencia fueron *Candida albicans* (62.7%), *Candida parapsilosis* (25.5%) y *Nakaseomyces glabratus* (5.9%). En el análisis multivariable se identificó la edad gestacional al nacimiento < 28 semanas (OR: 2.79; IC 95%: 1.05-7.43) y el uso de tres o más antimicrobianos previo a la positividad por hemocultivo (OR: 2.83; IC 95%: 1.22-6.59) como factores de riesgo para candidiasis invasiva. **Conclusiones:** Ser prematuro y una mayor exposición a esquemas de antimicrobianos múltiples aumentan el riesgo de candidiasis invasiva en la UCIN.

PALABRAS CLAVE: Candidiasis invasiva. Neonatos. Factores de riesgo. Antimicrobianos de amplio espectro.

Risk factors for invasive candidiasis in the neonatal intensive and intermediate care unit: a case-control study at a referral center in Mexico City

Abstract

Background: Invasive candidiasis is a high-impact pathology in the neonatal intensive care unit (NICU). **Objective:** To evaluate risk factors for invasive candidiasis in a referral center in Mexico City. **Material and methods:** Observational case-control study. Neonates diagnosed with invasive candidiasis were included, matched 1:3 with controls hospitalized in the NICU of the National Institute of Perinatology in Mexico City between 2011 and 2021. Risk factors for invasive candidiasis were explored using logistic regression. **Results:** Among 2640 patients hospitalized in the NICU, we identified 51 cases of invasive candidiasis, with a prevalence of 1.95% (95%CI: 1.44-2.53). Invasive candidiasis cases were premature with low birth weight and higher exposure to antimicrobials compared to controls (n = 153). The most frequently isolated pathogens of invasive candidiasis were *Candida albicans* (62.7%), *Candida parapsilosis* (25.5%) and *Nakaseomyces glabratus* (5.9%). In multivariate

*Correspondencia:

Rafael Galván-Contreras
E-mail: rafagcsx32@gmail.com

Fecha de recepción: 24-01-2025

Fecha de aceptación: 19-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000027

Gac Med Mex. 2025;161:318-326

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

analysis, gestational age at birth < 28 weeks (OR: 2.79; 95%CI: 1.05-7.43) and use of three or more antimicrobials prior to blood culture positivity (OR: 2.83; 95%CI: 1.22-6.59) were identified as risk factors for the development of invasive candidiasis compared to controls. **Conclusions:** Prematurity and higher exposure to multiple antimicrobial regimens increased the risk of invasive candidiasis in the NICU.

KEYWORDS: Invasive candidiasis. Neonates. Risk factors. Broad-spectrum antimicrobials.

Introducción

Las infecciones por *Candida* spp. son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos pretérmino, en especial en aquellos de bajo y muy bajo peso al nacimiento.¹⁻³ La incidencia de candidiasis invasiva en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacimiento, asociado a cambios en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.⁴ Debido a sus factores de virulencia, las especies del género *Candida* actúan como patógenos oportunistas en pacientes inmunocomprometidos para invadir y dañar tejidos. Los neonatos son en particular vulnerables a las infecciones invasoras por *Candida* spp. por factores propios del desarrollo y la función del sistema inmunitario neonatal.⁵ La candidiasis invasiva ocurre generalmente en las primeras 6 semanas de vida y se caracteriza por datos sistémicos de sepsis y evidencia microbiológica de infección por *Candida* spp. en el hemocultivo o en cultivos de sitios normalmente estériles.^{1,6} Las especies aisladas con más frecuencia en los neonatos son *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, sobre todo en aquellos con peso extremadamente bajo al nacer, mientras que las especies resistentes a los azoles, como *Nakaseomyces glabratus* y *Candida krusei*, suelen ser menos frecuentes.^{1,7}

La frecuencia de la candidiasis invasiva es variable dependiendo del centro y de la complejidad del cuadro clínico detectado.⁸ La incidencia de candidiasis invasiva es inversamente proporcional al peso de nacimiento.² Se ha reportado una incidencia de 5 a 10 casos por cada 100,000 nacidos vivos y del 0.5-2% en los recién nacidos hospitalizados en terapia intensiva,⁹ y aumenta al 2.6-16.7% en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento y a más del 20% en los pretérmino extremo.¹⁰ En estudios previos se han detectado como factores de riesgo para candidiasis invasiva el peso al nacimiento extremadamente bajo, la cirugía abdominal, el uso de catéter venoso central, la enterocolitis necrotizante, la perforación gástrica, la gastrosquisis, la exposición a

antimicrobianos de amplio espectro (incluyendo cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y carbapenémicos), el uso previo de antiácidos, la ventilación mecánica invasiva y la nutrición parenteral.^{6,7,11} Los datos existentes sobre la incidencia de candidiasis invasiva y sus factores de riesgo se basan en estudios multicéntricos, principalmente norteamericanos, siendo limitados los reportes sobre su epidemiología en Latinoamérica. Debido a esto, es fundamental que la UCIN de cada centro evalúe la epidemiología de las infecciones invasivas por *Candida* spp. con el objetivo de establecer una adecuada estrategia local de vigilancia, prevención, diagnóstico y manejo.¹² En el presente estudio tuvimos como objetivo determinar los factores de riesgo de candidiasis invasiva en la UCIN de un centro de referencia en la Ciudad de México.

Material y métodos

Población de estudio

Se incluyeron neonatos hospitalizados con infección demostrada por *C. albicans* y *Candida* no *albicans* en la UCIN y en la unidad de cuidados intermedios al recién nacido (UCIREN) del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPer). El diagnóstico se definió por la presencia de un cuadro clínico de respuesta inflamatoria sistémica y cultivos de diferentes especímenes biológicos en todos los casos (sangre, líquido cefalorraquídeo [LCR], orina), con demostración microbiológica del agente registrada por la unidad de enfermedades infecciosas y epidemiología a través del proceso de vigilancia epidemiológica activa y pasiva mediante formato 9010-12 para detección de infecciones asociadas a la atención en salud en pacientes neonatales, basado en formatos archivados por la unidad de vigilancia epidemiológica hospitalaria.

Criterios de selección

Se consideraron como casos los neonatos hospitalizados en la UCIN o la UCIREN del INPer en el

periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021 con un cuadro clínico de manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica y cultivo microbiológico (de orina, LCR o sangre) con desarrollo de alguna especie de *Candida*. Se excluyeron los pacientes con muestras de orina tomadas por bolsa colectora o con desarrollo de dos o más morfologías en el cultivo de orina, sangre o LCR reflejo de contaminación, así como los pacientes que fueron manejados con fluconazol de forma continua por cualquier causa previo a la ocurrencia del evento de candidiasis invasiva. Los controles históricos fueron pacientes neonatales hospitalizados en la UCIN o la UCIREN del INPer con un hemocultivo positivo por algún otro patógeno durante el mismo periodo, pero que no desarrollaron infección por *Candida* spp. durante su estancia hospitalaria. Se excluyeron también los registros de casos manejados con fluconazol por cualquier motivo o con datos incompletos en su expediente clínico. Por tratarse de un estudio retrospectivo basado en historias clínicas con datos anonimizados, fue exento de registro ante el comité de investigación y ética del INPer por considerar que no presentaba riesgo para los participantes.

Definiciones y variables de interés

La variable dependiente fue el aislamiento positivo de alguna especie del género *Candida* en cultivo de orina, LCR o sangre, comparado con el aislamiento de otro patógeno en los controles históricos. Las covariables sociodemográficas y clínicas de interés se extrajeron de los expedientes clínicos, incluyendo sexo, peso al nacer en gramos, edad gestacional al nacer en semanas, uso de dispositivos intravenosos (catéteres venosos periféricos o centrales) y su duración en días, uso de antimicrobianos previo a la infección asociada a la atención en salud y su duración en días, uso de cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos previo al diagnóstico, uso de nutrición parenteral y su duración en días, duración de la estancia hospitalaria en días y antecedentes de patología o intervención en el tracto gastrointestinal. Para el estudio de los factores de riesgo específicos se utilizaron las siguientes definiciones operacionales en función de las variables recolectadas:

- Peso al nacimiento < 1000 g.
- Edad gestacional < 28 semanas.
- Sexo masculino.
- Uso de dispositivos intravasculares.

- Uso prolongado (> 10 días) de dispositivos intravasculares, incluyendo catéteres venosos centrales y periféricos.
- Número de antimicrobianos usados previo al hemocultivo positivo.
- Antecedente de patología o cirugía en el tracto gastrointestinal.
- Uso de nutrición parenteral.
- Uso de cefalosporinas de tercera generación previo al diagnóstico.
- Uso de carbapenémicos previo al diagnóstico.

Cálculo del tamaño de la muestra

Para determinar el tamaño muestral se consideró la identificación de un factor de riesgo con una *odds ratio* (OR) de al menos 3.0, con una prevalencia hipotética de al menos el 35% en los controles, un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 90% para un estudio de casos y controles, con proporción 1:3. Utilizando el método de Kelsey et al.¹³ con la calculadora OpenEpi, versión 3, se estimó la necesidad de incluir al menos 48 casos y 143 controles, para un tamaño total de 191 sujetos.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se reportaron mediante recuentos absolutos y proporciones, mientras que las cuantitativas se reportaron como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartil (RIC), según su distribución. Se utilizaron tablas de contingencia y la prueba de χ^2 para determinar asociaciones significativas entre variables categóricas. Para las variables cuantitativas continuas se utilizaron la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba de Wilcoxon, según su distribución. Como un objetivo exploratorio, la prevalencia de candidiasis invasiva durante el periodo de estudio se estimó utilizando como denominador el número total de admisiones en la UCIN y la UCIREN durante el periodo 2011-2021, y como numerador el número de casos de candidiasis invasiva detectados. Esta estimación se acompañó de un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) calculado mediante una distribución binomial con el método exacto del paquete epiR. Para identificar los factores de riesgo relacionados con candidiasis invasiva en comparación con controles históricos se utilizó un modelo de regresión logística binaria para estimar las OR con sus respectivos IC

95% en modelos simples y multivariantes, los cuales incluyeron las siguientes covariables: edad gestacional al nacimiento < 28 semanas, peso al nacimiento < 1000 g, uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo al diagnóstico por hemocultivo, uso de cefalosporinas de tercera generación previo al diagnóstico, uso de carbapenémicos previo al diagnóstico, uso de catéter venoso central o periférico prolongado por > 10 días, antecedente de cirugía abdominal, sexo masculino y uso de nutrición parenteral. Así mismo, se realizó un análisis de sensibilidad utilizando la definición de prematuridad como una edad gestacional al nacimiento < 32 semanas y un peso al nacimiento < 1500 g. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* R versión 4.4.0, con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Resultados

Población de estudio

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021 se registraron 51 eventos de candidiasis invasiva en la UCIN y la UCIREN del INPer, y se hizo un pareamiento con 153 controles, utilizando una proporción de 1:3. En la comparación entre casos y controles (Tabla 1) se observó predominancia del sexo femenino en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas (53% vs. 57%; $p = 0.089$). La mayoría de los casos y los controles estudiados proveían de la UCIN, representando 99 de los 153 controles (65%) y 37 de los 51 casos (73%), sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Al comparar la edad gestacional al nacimiento, los casos con candidiasis invasiva tuvieron una mediana de semanas menor que los controles (29.0 [RIC: 27.8-32.9] vs. 31.0 [RIC: 28.4-35.0]; $p = 0.007$). Además, se observó una menor mediana de peso al nacimiento entre casos y controles ($p = 0.035$), y un mayor número de regímenes de antimicrobianos prescritos previos al hemocultivo positivo ($p < 0.001$). No se observaron diferencias significativas en el uso de nutrición parenteral ni en los días de uso de dispositivos intravenosos.

Microbiología y desenlaces de las candidiasis invasivas

Durante el periodo 2011-2021 se identificaron 2640 pacientes hospitalizados en la UCIN o la UCIREN del

INPer, entre los cuales se detectaron 51 casos de infecciones por *Candida* spp. catalogados como candidiasis invasiva, lo que representa una prevalencia del 1.93% (IC 95%: 1.44-2.53). En los casos confirmados de candidiasis invasiva, el agente más frecuentemente aislado fue *C. albicans* (32/51, 62.7%), seguido de *C. parapsilosis* (13/51, 25.5%), *N. glabratus* (3/51, 5.9%), *Candida lusitanae* (2/51, 3.9%) y *C. krusei* (1/51, 2.0%) (Fig. 1A). De los 51 casos, las muestras biológicas para cultivo fueron sangre en 31 (60.78%), orina en 16 (31.4%) y LCR en 3 (7.8%). Con respecto a los diagnósticos de referencia previos al ingreso, 36 fueron referidos como candidiasis invasiva (70.6%) y 15 (29.4%) como infección de vías urinarias por *Candida*. En los 153 controles seleccionados, los diagnósticos de referencia previos al ingreso fueron diversos (Fig. 1B). Se identificaron 41 (26.6%) referidos con diagnóstico de sepsis tardía, 40 (26.0%) con diagnóstico de sepsis temprana, 13 (8.4%) en posoperatorio de cirugía abdominal, 12 (7.8%) con bacteriemia, 11 (7.1%) con diagnóstico de infección relacionada con catéter, 5 (3.3%) con diagnóstico de infección de vías urinarias, 5 (3.3%) con diagnóstico de neumonía, 4 (2.6%) con diagnóstico de neuroinfección, 1 caso de absceso hepático y 1 caso de sífilis tardía. No se tenía especificación del diagnóstico de referencia en 21 (13.6%) de los 153 controles históricos.

Determinantes de candidiasis invasiva

El peso bajo al nacimiento, definido como < 1000 g, se observó en 25 de los 51 casos de candidiasis invasiva, frente a 48 de los 153 controles (49.0% vs. 31.4%; $p = 0.035$) (Fig. 2). De igual forma, la prematuridad, definida como una edad gestacional al nacimiento < 28 semanas, se observó en 13 de los 51 casos y en 16 de los 153 controles (25.5% vs. 10.5%; $p = 0.015$). El uso prolongado de dispositivos intravasculares, incluyendo catéter venoso central y catéter periférico, se encontró en 46 de los 51 casos y en 126 de los 153 controles, sin observar una diferencia significativa entre los grupos (90.2% vs. 82.4%; $p = 0.266$). No se hallaron diferencias entre casos y controles en cuanto a distribución por sexo (masculino 56.9% vs. 43.1%; $p = 0.123$), uso previo de nutrición parenteral (98.0% vs. 92.8%; $p = 0.303$), antecedente de cirugía abdominal (21.6% vs. 22.2%; $p = 0.999$) y exposición previa a antimicrobianos (100.0% vs. 96.1%; $p = 0.339$). Sin embargo, se observó el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo al diagnóstico en 33 de los 51

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con candidiasis invasiva y de los controles hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en la unidad de cuidados intermedios al recién nacido del Instituto Nacional de Perinatología entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021

Características	Muestra total			p†
	Total* (n = 204)	Controles* (n = 153)	Casos* (n = 51)	
Sexo, n (%)				0.089
Femenino	109 (53%)	87 (57%)	22 (43%)	
Masculino	95 (47%)	66 (43%)	29 (57%)	
Edad gestacional (sem)	30.7 (28.0-34.6)	31.0 (28.4-35.0)	29.0 (27.8-32.9)	0.007
Servicio, n (%)				0.3
UCIN	136 (67%)	99 (65%)	37 (73%)	
UCIREN	68 (33%)	54 (35%)	14 (27%)	
Peso al nacimiento (g)	1198 (872-1922)	1230 (910-1990)	1050 (808-1609)	0.035
Cirugía abdominal previa, n (%)	45 (22%)	34 (22%)	11 (22%)	> 0.9
Uso de nutrición parenteral, n (%)	192 (94%)	142 (93%)	50 (98%)	0.3
Esquemas antimicrobianos, n (%)	198 (97%)	147 (96%)	51 (100%)	0.3
N.º esquemas antimicrobianos administrados	3 (2-4)	3 (1-4)	4 (2-5)	< 0.001
Uso de carbapenémicos previo al diagnóstico	58 (28%)	39 (25%)	19 (37%)	0.11
Uso de cefalosporinas de 3.ª generación previo al diagnóstico	11 (5.4%)	5 (3.3%)	6 (12%)	0.030
Días de uso de catéteres venosos centrales o periféricos	32 (16-47)	32 (15-50)	32 (19-39)	0.7

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; UCIREN: unidad de cuidados intermedios al recién nacido.

*n (%), mediana (rango intercuartil).

†Prueba χ^2 de Pearson, prueba de suma de rangos de Wilcoxon o prueba exacta de Fisher.

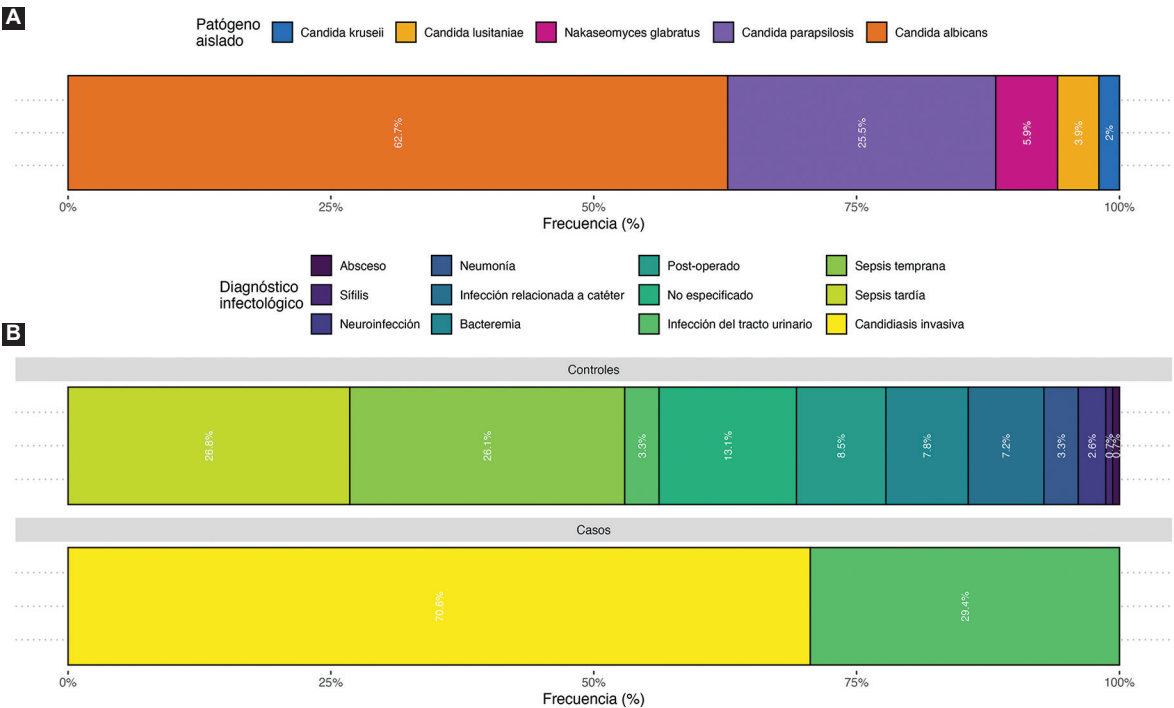


Figura 1. A: distribución de los agentes etiológicos aislados en los casos con candidiasis invasiva neonatal. **B:** diagnósticos de referencia previos a la hospitalización estratificados por casos y controles históricos.

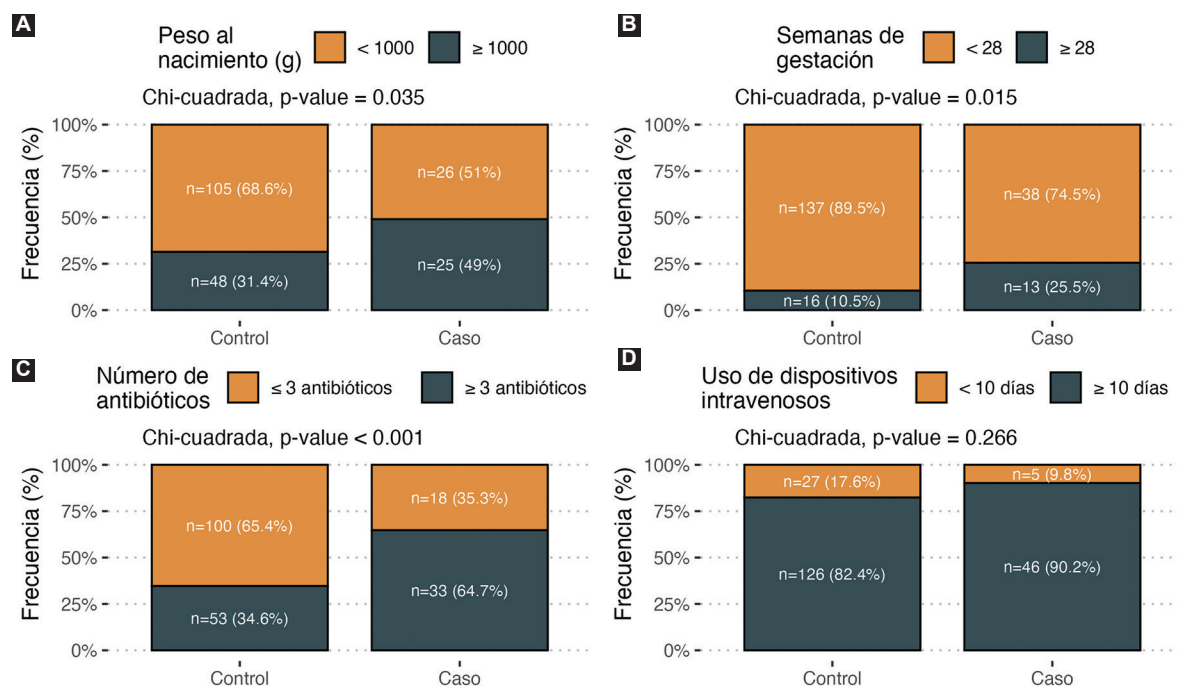


Figura 2. A: comparación de factores de riesgo para candidiasis invasiva en los casos y los controles históricos para peso al nacimiento. B: semanas de gestación. C: número de antibióticos. D: uso de dispositivos intravenosos.

casos, frente a 53 de los 153 controles (64.7% vs. 34.6%; $p < 0.001$). Así mismo, hubo una mayor frecuencia de uso de cefalosporinas de tercera generación previo al diagnóstico en los casos comparados con los controles (12% vs. 2.2%; $p = 0.030$), y también una mayor frecuencia de uso de carbapenémicos previo al diagnóstico, pero sin alcanzar significancia estadística (37% vs. 25%; $p = 0.110$) (Tabla 1).

Factores de riesgo para candidiasis invasiva

En el modelo de regresión simple univariado se identificaron como factores de riesgo para candidiasis invasiva la edad gestacional al nacimiento < 28 semanas (OR: 2.93; IC 95%: 1.30-6.62), el peso al nacimiento < 1000 g (OR: 2.10; IC 95%: 1.10-4.11), el uso de cefalosporinas de tercera generación previo al diagnóstico (OR: 3.95; IC 95%: 1.15-13.54) y el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización (OR: 3.46; IC 95%: 1.78-6.72). No se identificaron asociaciones significativas para el uso de dispositivos intravenosos > 10 días, el antecedente de cirugía abdominal, el sexo masculino ni el uso de nutrición parenteral previo a la hospitalización

(Tabla 2). Al ajustar el modelo multivariable se identificaron como factores de riesgo con asociación significativa para el desarrollo de candidiasis invasiva únicamente la edad gestacional al nacimiento < 28 semanas (OR: 2.79; IC 95%: 1.05-7.43) y el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización (OR: 2.83; IC 95%: 1.22-6.59) (Tabla 2). Al realizar un análisis de sensibilidad con definiciones alternativas de prematuridad y bajo peso al nacimiento no se encontró asociación con la edad gestacional < 32 semanas (OR: 2.93; IC 95%: 0.88-9.78) ni con el peso al nacimiento < 1500 g (OR: 0.47; IC 95%: 0.14-1.52), pero sí con el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización (OR: 2.62; IC 95%: 1.11-6.13).

Discusión

En los neonatos hospitalizados en la UCIN y la UCIREN del INPer durante el periodo 2011-2021, el desarrollo de candidiasis invasiva se asoció con una edad gestacional < 28 semanas al nacimiento y el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización. Se identificaron 51 casos de candidiasis invasiva entre 2640 neonatos hospitalizados en la UCIN o la UCIREN, representando una

Tabla 2. Regresión logística simple y múltiple para estimar la probabilidad de candidiasis invasiva en comparación con controles hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en la unidad de cuidados intermedios al recién nacido del Instituto Nacional de Perinatología entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021

Factor de riesgo	Modelo simple OR (IC 95%)	p	Modelo múltiple OR (IC 95%)	p
Edad gestacional al nacimiento < 28 sem	2.929 (1.296-6.620)	0.010	2.790 (1.048-7.426)	0.040
Peso al nacimiento < 1000 g	2.103 (1.102-4.105)	0.024	1.212 (0.537-2.736)	0.643
Uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo al diagnóstico	3.459 (1.781-6.719)	< 0.001	2.832 (1.217-6.593)	0.016
Uso de dispositivos intravenosos > 10 días	1.971 (0.716-5.425)	0.189	1.024 (0.286-3.663)	0.971
Antecedente de cirugía abdominal	0.962 (0.446-2.076)	0.922	1.165 (0.475-2.862)	0.738
Sexo masculino	1.738 (0.916-3.295)	0.091	1.722 (0.855-3.469)	0.128
Uso de nutrición parenteral	3.873 (0.488-30.740)	0.200	1.901 (0.202-17.858)	0.574
Uso de cefalosporinas de 3. ^a generación previo al diagnóstico	3.947 (1.150-13.541)	0.029	3.137 (0.807-12.197)	0.099
Uso de carbapenémicos previo al diagnóstico	1.736 (0.884-3.406)	0.109	1.129 (0.493-2.587)	0.775

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: *odds ratio*; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; UCIREN: unidad de cuidados intermedios al recién nacido.

prevalencia del 1.93%, y los agentes con más frecuencia involucrados fueron *C. albicans* y *C. parapsilosis*, similar a lo reportado previamente en la literatura.^{7,14} El uso de antimicrobianos en todos los casos fue mayor del 95%, y más del 60% de los casos confirmados de candidiasis invasiva tenían antecedente de uso de ≥ 3 antimicrobianos previo a su hospitalización, comparado con aproximadamente el 35% de los controles históricos hospitalizados en la UCIN o la UCIREN. Aunque algunos otros factores de riesgo reportados en la literatura no fueron identificados con asociaciones significativas, nuestros resultados confirman que la exposición a múltiples antimicrobianos y la prematuridad extrema se asocian con el desarrollo de candidiasis invasiva en los neonatos hospitalizados en la UCIN.

La exposición a antimicrobianos de amplio espectro como factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva ya ha sido descrito en la literatura, en especial con el uso prolongado de carbapenémicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación en la UCIN.¹⁵ En nuestra institución se atiende a pacientes con múltiple comorbilidad, incluyendo prematuridad o peso extremadamente bajo al nacimiento, que requieren hospitalización prolongada y antibioticoterapia múltiple debido al alto riesgo de infección asociada.¹⁶ Nuestro estudio identificó el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos previo a la hospitalización en la UCIN o la UCIREN como un factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva, lo cual podría indicar que el uso de múltiples antimicrobianos en pacientes

de alto riesgo favorece la infección invasiva por patógenos oportunistas, aumentando la morbilidad asociada a la hospitalización en la UCIN.^{17,18} La implementación de guías institucionales para el uso racional de antimicrobianos según la epidemiología local de cada centro disminuiría el uso empírico de antimicrobianos de amplio espectro en pacientes susceptibles y, por lo tanto, el riesgo de presentar candidiasis invasiva.¹⁹

Además de la antibioticoterapia múltiple, nuestro estudio identificó la prematuridad extrema (< 28 semanas de gestación) como un factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva, en comparación con controles históricos hospitalizados. Los estudios previos han demostrado que el sexo masculino y la edad gestacional temprana se asocian con candidiasis invasiva, además de que el nacimiento por parto vaginal y el uso temprano de antimicrobianos posterior al nacimiento aumenta más el riesgo en infantes prematuros.²⁰ El riesgo de candidiasis invasiva en neonatos es mayor en las primeras 6 semanas de vida y su diagnóstico representa una gran complejidad debido a la poca especificidad del cuadro clínico.¹ La identificación temprana de la candidiasis invasiva en los neonatos, en particular en los prematuros, se asocia con una mayor supervivencia y un menor tiempo de estancia hospitalaria.²¹⁻²³ El uso de profilaxis antifúngica podría considerarse una estrategia preventiva en neonatos con factores de riesgo asociados, como uso prolongado de dispositivos

intravenosos, inmunocompromiso o presencia de comorbilidad.

Nuestro estudio tuvo diversas fortalezas y limitaciones. Al abarcar una década de evaluación clínica de pacientes hospitalizados en la UCIN y la UCIREN, estimó con confiabilidad la incidencia de candidiasis invasiva en pacientes neonatales, coincidiendo con reportes previos de UCIN de otras regiones.^{2,22,23} También permitió el estudio de factores de riesgo asociados al desarrollo de candidiasis invasiva al comparar características clínicas y sociodemográficas de los casos identificados con controles históricos de pacientes hospitalizados en la UCIN. Sin embargo, reconocemos algunas limitaciones que deben considerarse para la adecuada interpretación de los resultados. Por un lado, no contamos con datos sobre la presencia de ventilación mecánica invasiva o de algunas patologías específicas (p. ej., enterocolitis necrotizante), ni sobre el tiempo de uso de antimicrobianos o la duración de esquemas individuales en los pacientes estudiados, factores que podrían modificar el riesgo relacionado con candidiasis invasiva en neonatos.²⁴ Además, la amplia diversidad de diagnósticos de ingreso en los controles históricos dificulta una comparación directa con las características específicas de las patologías estudiadas, lo que dificulta identificar factores clínicos más detallados para el desarrollo de candidiasis invasiva en esta población. A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio aporta información importante para caracterizar la epidemiología de las infecciones fúngicas oportunistas en la UCIN, planteando posibles rutas de intervención para reducir la morbimortalidad asociada en esta población.

Conclusiones

En pacientes neonatos hospitalizados en la UCIN o la UCIREN del INPer entre 2011 y 2021 se identificaron como factores de riesgo para candidiasis invasiva el uso de ≥ 3 esquemas antimicrobianos y la edad gestacional < 28 semanas al nacimiento. Durante dicho periodo se observó una prevalencia de candidiasis invasiva del 1.93% entre todos los pacientes hospitalizados en la UCIN o la UCIREN. La mayoría de los pacientes con candidiasis invasiva fueron prematuros y con bajo peso al nacer, con alta frecuencia de uso de esquemas múltiples de antimicrobianos. En nuestro estudio, las tres especies con mayor frecuencia implicadas en las candidiasis invasivas fueron *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *N. glabratus*. La

detección de factores de riesgo para candidiasis invasiva permite identificar los casos de alto riesgo cuya carga de morbilidad podría ser atenuada por intervenciones preventivas oportunas en la UCIN.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Kelly MS, Benjamin DK, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):105-17, viii-ix.
2. Barton M, O'Brien K, Robinson JL, Davies DH, Simpson K, Asztalos E, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infect Dis*. 2014;14:327.
3. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics*. 2008;121(4):703-10.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9606):75-84.
5. King J, Pana ZD, Lehnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2017;6(Suppl 1):S12-21.
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;18:38-52.
7. Kilpatrick R, Scarrow E, Hornik C, Greenberg RG. Neonatal invasive candidiasis: updates on clinical management and prevention. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(1):60-70.
8. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):389-413.
9. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, Walsh TJ, Hope WW, Benjamin DK, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2014;133(2):236-42.

10. Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(1):73-83.
11. Lona-Reyes JC, Gómez-Ruiz LM, Cordero-Zamora A, Cortés-González SI, Quiles-Corona M, Pérez-Ramírez RO, et al. Incidence and factors associated with invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit in Mexico. *An Pediatr*. 2022;97(2):79-86.
12. Lass-Flörl C, Kanj SS, Govender NP, Thompson GR, Ostrosky-Zeichner L, Govrins MA. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primer*. 2024;10(1):20.
13. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in observational epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1996.
14. Chow BDW, Linden JR, Bliss JM. *Candida parapsilosis* and the neonate: epidemiology, virulence and host defense in a unique patient setting. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(8):935-46.
15. Eisi H, Ibraheem S, Hisham T, Al-Harbi A, Saidy K, Ali I, et al. Risk factors and outcomes of deep tissue *Candida* invasion in neonates with invasive candidiasis. *Mycoses*. 2022;65(1):110-9.
16. Singh P, Steurer MA, Cantey JB, Wattier RL. Hospital-level antibiotic use and complexity of care among neonates. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2020;9(6):656-63.
17. Cao Y, Jiang S, Sun J, Hei M, Wang L, Zhang H, et al. Assessment of neonatal intensive care unit practices, morbidity, and mortality among very preterm infants in China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2118904.
18. Zelalem Ayichew M, Derseh Gezie L, Gelagay AA, Anmut Bitew D. Neonatal mortality and associated factors among neonates admitted to neonatal intensive care unit of Gandhi Memorial Hospital in Addis Ababa, Ethiopia, 2019. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):266.
19. Allegaert K. Rational use of medicines in neonates: current observations, areas for research and perspectives. *Healthc Basel Switz*. 2018;6(3):115.
20. Swanson JR, Gurka MJ, Kaufman DA. Risk factors for invasive fungal infection in premature infants: enhancing a targeted prevention approach. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2014;3:49-56.
21. Caparó Ingram E, Vázquez Vega M, Norero X, Sáez-Llorens X, DeAntonio R, Rodríguez Barría E, et al. Factores de riesgo y letalidad asociados a candidemia neonatal en una unidad de neonatología. *Rev Chil Pediatr*. 2019;90(2):186-93.
22. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sánchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):224-9.
23. 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(1):106-9.
24. Lona Reyes JC, Verdugo Robles MA, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP, Benítez Vázquez EA. Etiology and antimicrobial resistance patterns in early and late neonatal sepsis in a neonatal intensive care unit. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(4):317-23.