

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

(UNAN –MANAGUA)

**HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESÚS RIVERA LA
MASCOTA**



Tesis para optar al título de especialista en Neonatología

**Factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos
ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús
Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del
2019.**

Autora:

Dra. Alejandra Yaoska Jirón Ayerdis

Residente especialidad de Neonatología

Tutora:

Dra. Nora María Kuan

Pediatra Neonatóloga

Managua Marzo del 2020

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a:

Mi Señor Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida.

A mi madre quien ha sabido guiarme en el camino de la rectitud y darme el ejemplo para ser una persona y una profesional de bien y al servicio de los demás.

Y a mi hija Andrea Alejandra, quien me inspira a ser mejor cada día y su amor me da la fuerza para siempre salir adelante.

AGRADECIMIENTO

Quiero hacer un agradecimiento especial a nuestro padre celestial , jehová , por haber permitido darme fuerzas que va más allá de lo normal , para poder realizar mis proyectos de vida , sin él no somos nada , a mi madre quien ha sido mi compañera fiel , ha estado a mi lado para enseñarme a no claudicar , ni rendirme , a ella miles de gracias , a mi hija Andrea Alejandra por ser mi motivación , las fuerzas para levantarme cada mañana , y sin menos importancia a MIS MAESTROS quienes, sin ayuda y dirección , no hubiese concluido con esta tarea de cuidar a bebés recién nacidos y de esa forma poderles dar la oportunidad de que sus padres les brinden el amor y cariño que tanto merecen.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a todos mis amigos, por apoyarme cuando más lo necesito, por extender su mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día, de verdad mil gracias, siempre los llevo en mi corazón.

CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Managua Nicaragua 23 de marzo del 2019

CONSTANCIA

Por medio de la presente hago constar que he revisado el informe final de la tesis monográfica titulada “Factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019”, elaborada por la Dra. Alejandra Yahoska Jirón Ayerdis, residente de la especialidad de neonatología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

Considero que contiene los requisitos académicos y científicos y puede ser sometida a revisión ante el comité científico para su aprobación.

Dra. Nora María Kuan

Pediatra neonatóloga

Tutora

RESUMEN

Con el propósito de conocer los factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019, se llevó a cabo un estudio caso control comparando 10 casos de recién nacidos con candidiasis que fallecieron y 32 controles de recién nacidos con candidiadiasis que egresaron vivos. Se determinaron asociaciones entre variables con la prueba de Chi² y T de Student y estimó la fuerza de asociación a través del cálculo de Odd Ratios (OR) por medio de regresión logística binaria. Los análisis se realizaron con el programa SPSS 24. 2. La tasa global de mortalidad asociada a Candidemia en los 5 años de estudio fue del 23.8%. Las tasas más altas se observaron en años 2016 con un 44.4% y 2019 con un 33%. La tasa de mortalidad asociada a candidemia por *Candida famata* fue del 10%, para *Candida parapsilosis* 30% y para *Candida guilliermondi* fue del 60%. Para el resto de cepas no hubo mortalidad asociada. El aislamiento de *Candida guilliermondi* incremento en casi 4 veces el riesgo de mortalidad (OR 3.8; IC95% 0.9 16.9). En cuanto a la resistencia en el grupo de casos (fallecidos), 20% era resistente a caspofungina y 70% resistente a la combinación anfotericina más fluconazol. En el grupo control, solo el 6.3% era resistente a fluconazol y el 9.4% era resistente a variconazol. La resistencia de la cepa de *Candida* a anti fúngico de primera línea incrementó en más de 100 veces el riesgo de mortalidad (OR 135; IC95% 10.9 1666.8). Los factores de la madre y del recién nacido que incrementaron el riesgo de mortalidad, en los pacientes en estudio fueron: edad materna mayo de 35 años (OR no estimable), edad gestacional al nacer (OR 6.4; IC95% 1.1 36.6), asfixia neonatal <32 SG (OR 3.9; IC95% 0.8 18), encefalopatía hipóxica isquémica (OR 10.1; IC95% 2 51), parálisis de Erb Duchenne (OR 13.3; IC95% 1.2 147.5), fibrosis quística (OR 5; IC95% 2.7 9.3) y hemorragia intraparenquimatosa (OR 5; IC95% 2.7 9.3). El no uso de sonda nasogástrica (OR 20.7; IC95% 2 218.7), ventilación mecánica (OR 6.2; IC95% 0.7 54.6), escleroedematoso (OR 6.4; IC95% 1.1 36.6), letargia (OR 20.7; IC95% 2 218.7), piel marmórea (OR 16.3; IC95% 3 90.4), séptico (OR 14.5; IC95% 2.6 82.3), PCR Elevada (OR 0.2; IC95% 0 1.5) y la presencia de anemia (OR 124; IC95% 9.9 1546).

ÍNDICE

I. Introducción.....	1
II. Antecedentes	3
2.1. Antecedentes internacionales.....	3
2.2. Antecedentes nacionales	5
III. Justificación	6
3.1. Relevancia social	6
3.2. Relevancia clínica	6
3.3. Relevancia teórica.....	7
IV. Planteamiento del problema.....	8
4.1. Caracterización	8
4.2. Delimitación.....	8
4.3. Formulación	8
4.4. Preguntas de sistematización	9
V. Objetivos	10
5.1. Objetivo general.....	10
5.2. Objetivos específicos	10
VI. Marco teórico.....	11
6.1. Epidemiología y factores de riesgo.....	11
6.2. Factores de riesgo de infección por <i>Candida</i> invasiva del RN.....	13
6.3. Reconocimiento clínico	14
6.4. Diagnóstico	15
6.5. Candidemia (candidiasis invasiva) en neonatos.	15
6.6. Aspectos terapéuticos.....	17

6.6.1.	Tratamiento empírico en los recién nacidos con sospecha de <i>Candida</i> ..	19
6.7.	Estrategias para disminuir la infección por <i>Candida</i>	20
VII.	Hipótesis	21
VIII.	Diseño metodológico	22
8.1.	Tipo de estudio.....	22
8.2.	Área y período de estudio	22
8.3.	Enfoque del estudio.....	22
8.4.	Unidad de análisis	22
8.5.	Universo y muestra	23
8.5.1.	Universo	23
8.5.2.	Muestra.....	23
8.6.	Criterios de selección.....	25
8.6.1.	Criterios de selección de casos.....	25
8.6.1.1.	Criterios de inclusión de casos	25
8.6.1.2.	Criterios de exclusión de casos	25
8.6.2.	Criterios de selección de controles.....	25
8.6.2.1.	Criterios de inclusión de controles	25
8.6.2.2.	Criterios de exclusión de controles	25
8.7.	Técnicas y procedimientos para recolectar la información.....	25
8.7.1.	Prueba piloto	25
8.7.2.	El instrumento	26
8.8.	Plan de tabulación y análisis estadístico	26
8.8.1.	Creación de base de datos	26
8.8.2.	Estadística descriptiva.....	26
8.8.3.	Estadística analítica	27

8.8.3.1. Cruce de variables (análisis bivariado)	27
8.8.3.2. Determinación de factores de riesgo (análisis multivariado)	27
8.9. Estrategias para control del sesgo y factores de confusión	27
8.10. Consideraciones éticas	28
8.11. Variables y cruce de variables	28
8.11.1. Listado de variables	28
8.11.2. Cruce de variables	31
8.12. Operacionalización de las variables	34
IX. Resultados	42
X. Discusión	47
XI. Conclusiones	51
XII. Recomendaciones	52
10.1. Al servicio de Neonatología	52
10.2. Al hospital	52
10.3. Al Ministerio de Salud	52
10.4. A la comunidad académica y científica	52
XIII. Bibliografía	54
XIV. Anexos	59
14.1. Ficha de recolección	59
14.2. Cuadros	61

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Candida* es la principal causa de hongos invasivos en recién nacidos en unidades de cuidados intensivos y es el tercer microorganismo más comúnmente aislado en hemocultivos en la sepsis neonatal tardía (Harrington et al., 2017). Se estima que causa 2-4% de las infecciones en la sepsis neonatal temprana y 10-12% en la sepsis neonatal tardía (Lovero et al., 2016).

A pesar que las infecciones del torrente sanguíneo causadas por especies de *Candida* son menos frecuentes que las causadas por bacterias Gram-positivas o Gram-negativas; estas tienen tasas más altas de morbilidad y mortalidad, con una tasa de mortalidad entre el 15 y el 60% (Aliaga et al., 2014), que es mayor en los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer ($\leq 1,000$ gramos) (P Manzoni, M Mostert, & E Castagnola, 2015).

Entre los recién nacidos con un peso al nacer extremadamente bajo (< 1000 g), 4-8% desarrollará candidemia, que tiene una mortalidad del 30% en este grupo de pacientes (Fu, Wang, Wei, Jiang, & Chen, 2016). Incluso entre los recién nacidos que sobreviven a estas infecciones, son comunes los trastornos neurológicos a largo plazo, que incluyen parálisis cerebral, ceguera, discapacidad auditiva, déficits cognitivos y leucomalacia periventricular (J.-F. Hsu et al., 2018)

Aunque las infecciones por *Candida albicans* son las más frecuentes, las especies de *Candida* no *albicans* también son causa de diversos cuadros clínicos importantes en los recién nacidos, especialmente aquellos que están en las unidades de cuidados intensivos neonatales (Lovero et al., 2016). Las principales especies de *Candida* no *albicans* reportadas son *Candida parapsilosis* complex, *Candida glabrata* y *Candida krusei*. Sin embargo, bajo determinadas condiciones pueden aparecer especies poco comunes como *Candida guilliermondi*, entre otras (Sandhu, Dahiya, Sayal, & Budhani, 2017).

Los pacientes en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son colonizados por especies de *Candida* poco después del nacimiento. La colonización se encuentra principalmente en el tracto gastrointestinal y respiratorio en las primeras dos semanas de vida debido a la transmisión vertical asociada con el parto. Después de dos semanas de vida, el

sitio de colonización más frecuente es la piel, esto puede estar relacionado con la manipulación del paciente por parte del personal de salud (Caparo Ingram et al., 2019; Roilides, 2011; Spiliopoulou et al., 2012; Tsai et al., 2018).

En este contexto el propósito del presente estudio fue conocer los principales factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

II. ANTECEDENTES

2.1. Antecedentes internacionales

Luego de una búsqueda en las principales bases de artículos científicos a nivel internacional, se identificaron los siguientes estudios relevantes.

Fernández Colomer y colaboradores publicaron en el 2016 los resultados de un estudio que tuvo por describir la epidemiología de la candidiasis neonatal invasiva en España en los últimos 10 años. Desde 2006, los servicios neonatales de 40 NICU de tercer nivel de hospitales de enseñanza académica en España ("Grupo de Hospitales Castrillo") llevaron a cabo una vigilancia prospectiva de la epidemiología de la sepsis nosocomial en recién nacidos con extremadamente bajo peso al nacer. Se analizaron 365 casos de candidemias (2,1%). En relación con la etiología de la sepsis nosocomial, *Candida* spp. fueron el tercer patógeno más frecuentemente aislado (7.1%). *C. albicans* fue la causa más frecuente de candidemia (42,2%), seguida de *C. parapsilosis* (36,9%), *C. glabrata* (4,7%) y *C. tropicalis* (3,9%). En el 97.2% de los bebés con candidemia, se informaron cuatro o más factores de riesgo específicos. La tasa de mortalidad general fue del 19,4% y fue mayor en los casos causados por *C. tropicalis* (35,7%) y *C. albicans* (22,4%) en comparación con *C. parapsilosis* (15%). (Colomer, Cotallo, & Sastre, 2016).

Con el propósito de estudiar el comportamiento de la candidiasis invasiva en una unidad de cuidados intensivos neonatales de la Habana se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, en el cual se determinó la incidencia de candidiasis en 949 neonatos que requirieron cuidados intensivos. En los infectados se determinó la especie de *Candida* y la sensibilidad a algunos antimicóticos, así como el comportamiento clínico. Para el análisis se utilizaron medidas descriptivas de resumen, además de frecuencias absolutas y relativas. La incidencia general fue de 1,6 % (15 infectados/949 ingresos) y la densidad de incidencia de 1,7 por 1 000 días-pacientes (17 episodios/10 153 días). La mortalidad fue de 13,3 % (2/15). La mayor incidencia se observó en los menores de 1 000 g y en los menores de 30 semanas (10,7 y 10 % respectivamente). La edad promedio de diagnóstico fue de 20 días (mínimo 6, máximo 84). *Candida parapsilosis* fue la especie predominante (70 %, 12/15). El signo clínico más frecuente fue la alteración de la perfusión periférica (58,8 %); y las

alteraciones de laboratorio más significativas fueron, la positividad de la proteína C reactiva y la trombocitopenia (56 %). Los autores concluyeron que la incidencia de candidiasis invasiva en esta unidad es baja, predomina la infección por parapsilosis y el comportamiento clínico es similar a lo que se reporta internacionalmente (Roig Álvarez et al., 2017).

Je-Fu Hsu y colaboradores publicaron en el 2018 un estudio cuyo objetivo fue investigar los diferentes enfoques terapéuticos y sus efectos en los resultados del tratamiento en recién nacidos y en niños mayores. Los episodios de candidiasis neonatal invasiva se compararon con los episodios pediátricos no neonatales durante un estudio de cohorte de 12 años. Los aislamientos clínicos se documentaron mediante desorción láser asistida por matriz / ionización, tiempo de vuelo, espectrometría de masas y secuenciación de ADN, y se realizaron pruebas de susceptibilidad antifúngica. Se identificaron un total de 342 episodios de candidiasis invasiva (113 episodios pediátricos neonatales y 229 no neonatales) en 281 pacientes pediátricos (96 neonatos y 185 niños). *Candida albicans* fue el patógeno más común que causó la candidiasis invasiva en neonatos y niños (47.8% vs. 44.1%). Los perfiles de susceptibilidad antifúngica no fueron significativamente diferentes entre los neonatos y los niños. Más neonatos recibieron anfotericina B como terapia, mientras que más niños recibieron fluconazol o caspofungina. En comparación con los niños, los neonatos tuvieron una duración significativamente más larga de fungemia, mayores tasas de shock séptico (34.5% vs. 21.8%; $P = 0.013$), mortalidad atribuible a sepsis (28.3% vs. 17.5%; $P = 0.024$) e mortalidad hospitalaria (42,7% frente a 25,4%; $P = 0,004$) en niños. Los factores de riesgo independientes para el fracaso del tratamiento de la candidiasis invasiva fueron el shock séptico (proporción de probabilidades [OR] 16.01; intervalo de confianza del 95% [IC] 7.64–33.56; $P < 0.001$), retiro tardío del catéter intravenoso (OR 6.78; IC 95% 2.80–17,41; $P < 0,001$), insuficiencia renal (OR 5,38; IC del 95%: 1,99 a 14,57; $P = 0,001$), y candidiasis invasiva de avance (OR 2,99; IC del 95%: 1,04 a 8,67; $P = 0,043$). Los autores concluyeron que la candidiasis neonatal invasiva tiene peores resultados que la candidiasis pediátrica no neonatal. Los neonatólogos y los pediatras deben considerar las diferencias específicas por edad al desarrollar pautas de tratamiento y prevención, o al interpretar estudios de otros grupos de edad (J.-F. Hsu et al., 2018).

2.2. Antecedentes nacionales

Luego de realizar una búsqueda en las bases de datos en línea de las principales universidades de Nicaragua, no se encontraron tesis ni artículos publicados sobre los factores de riesgo de mortalidad asociada a candidemia en recién nacidos ingresados a salas de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, se encontraron dos estudios que hacen referencia a la frecuencia de candidemia en recién nacidos, y se detallan a continuación.

López Lisset et al (2010), realizó un estudio acerca de la evolución Clínico-Quirúrgica de los Neonatos con malformaciones gastrointestinales, egresados del servicio de Neonatología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, con 51 pacientes, en el cual: las principales malformaciones gastrointestinales encontradas fueron la atresia intestinal(44.1%) seguida de las Malformaciones anorrectales(32.5%), atresias esofágicas (13.9%), enfermedad de Hirschprung (4.6%) y la Malrotación intestinal(4.6%). Las infecciones nosocomiales más frecuentes fueron: la infección de herida quirúrgica representando el 30.2 %, sepsis con choque séptico con el 27.9%, Candidemia con 25.5% y la neumonía asociada a ventilador con el 16.2 %; siendo menos frecuente la flebitis, la sepsis sola y el síndrome diarreico agudo. No se documentaron infecciones de torrente sanguíneo asociadas a catéter venoso central (CVC). El 79% de los pacientes con malformación gastrointestinal sometidos a cirugía fueron egresados del servicio de neonatología en condición de vivos, falleciendo solamente el 20.9%; no se presentó ningún abandono hospitalario (López Muñoz, 2015).

Zapata et al (2018) publicaron los resultados de una tesis que tuvo como propósito determinar la susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN del HEODRA de la ciudad de León Nicaragua; para tal efecto se recolectaron 70 muestras de neonatos de UCIN del HEODRA, el 57.1% (40) eran del sexo femenino y el 32.9% (23) estaban entre las edades de 21 a 28 días. La frecuencia de candidemia fue 12.9% (9 cultivos positivos). Las especies aisladas fueron: *Candida albicans* (4) *Candida krusei* (2) y *Candida parapsilosis* (3). Se realizó la susceptibilidad a fluconazol de las especies aisladas, donde se determinó que de las especies de *Candida*, 2 de ellas fueron resistente 1 para *Candida albicans* y 1 para *Candida krusei* y 7 de ellos fueron sensibles, por lo tanto, la prescripción de fluconazol sigue siendo una buena elección para el tratamiento de las candidemia (Zapata, 2018).

III. JUSTIFICACIÓN

3.1. Relevancia social

Las infecciones del torrente sanguíneo por especies de *Candida* representan un desafío importante para las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en todo el mundo, especialmente en recién nacidos de bajo peso. Las especies de *Candida* son la principal causa de infección micótica invasiva en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y son el tercer tipo más frecuente de aislamientos de hemocultivo de casos de sepsis de inicio tardío en las unidades de cuidados intensivos (Caparo Ingram et al., 2019; Yusef, Shalakhti, Awad, Algharaibeh, & Khasawneh, 2018).

A pesar de la relevancia, las tasas de infección del torrente sanguíneo se cuantifican deficientemente en la UCIN de países de ingresos medios y bajos, con desafíos adicionales en relación a la limitación existen en estos países de recursos humanos calificados e infraestructura hospitalaria y equipación adecuada.

El no contar con información confiable sobre la ocurrencia de esta condición y su mortalidad asociada, hace que las unidades de salud no establezcan estrategias costo-efectivas, y los costos asociados a los cuidados de salud se incrementan de forma significativa estancia intrahospitalaria si no se realizan intervenciones efectivas. Esto impacta no solo al recién nacido, sino a la familia, a la institución de salud y a la sociedad misma. Por lo cual es vital impulsar estudios de este tipo que vayan generando información confiable sobre una temática poco investigada en nuestro país.

3.2. Relevancia clínica

La candidiasis neonatal se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas, y estudios previos de resultados epidemiológicos de la candidiasis neonatal han informado tasas brutas de mortalidad del 30% al 60% (Strollo, Lionakis, Adjemian, Steiner, & Prevots,

2016), y los recién nacidos con peso muy bajo peso o peso extremadamente bajo al nacer tienen las tasas de mortalidad más altas. Determinar el impacto de la infección en la salud debido a las especies de *Candida*, especialmente en la mortalidad neonatal, en los recién nacidos prematuros es una tarea importante, pero difícil (Piening, Geffers, Gastmeier, & Schwab, 2017). Este estudio contribuirá a identificar la tasa de mortalidad asociada a candidemia en recién nacidos atendidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota. Conocer esta tasa es fundamental para facilitar el diseño de medidas de intervenciones eficaces, oportunas y adecuada selección de tratamiento antifúngico.

3.3. Relevancia teórica

A través del presente estudio se identificarán potenciales factores que incrementan la mortalidad neonatal asociada a candidemia. Esta información es desconocida o al menos no está documentada en los hospitales de nuestro medio. Este estudio contribuirá a una mejor caracterización y estratificación del riesgo de los pacientes con candidemia que reciben cuidados intensivos neonatales. La importancia de identificar los factores que aumentan la probabilidad no solo de desarrollar candidemia sino también de presentar una evolución desfavorable (complicaciones y muerte), se hace incluso más evidente al considerar el impacto que tiene la candidemia sobre la morbilidad y la mortalidad en la población neonatal. Por lo tanto, es obligatorio hacer un diagnóstico oportuno y comenzar el tratamiento temprano.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.1. Caracterización

Las infecciones por *Candida* se asocian actualmente con una mayor mortalidad en la población neonatal, especialmente en población de recién nacidos ingresados en unidades de cuidados intensivos; Por lo tanto, es necesario evaluar los principales factores de riesgo asociados con este proceso infeccioso.

4.2. Delimitación

En Nicaragua la información es limitada, son pocos los estudios sobre candidemia y casi inexistentes son los que hacen referencia a los factores de riesgo de mortalidad. Es necesario comprender la epidemiología local para seleccionar las medidas más apropiadas de intervención para reducir la morbimortalidad, en especial respecto al tratamiento antifúngico óptimo. El Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota es el Hospital pediátrico de referencia nacional, por lo que es relevante identificar en este hospital los factores que incrementan la probabilidad de muerte neonatal asociada a candidemia.

4.3. Formulación

Ante esta situación nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los principales factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019?

4.4. Preguntas de sistematización

1. ¿Cuál es la tasa de mortalidad global y por año de estudio, asociada a candidemia en recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota durante el periodo de estudio?

2. ¿Cuáles son los factores de riesgo de mortalidad por candidemia relacionado con el la cepa aislada, su patrón de sensibilidad y resistencia a antifúngicos, en el grupo de recién nacidos en estudio?

3. ¿Cuáles son los factores de riesgo de mortalidad por candidemia asociados a las características de la madre y de los recién nacido en estudio?

4. ¿Cuáles son los factores de riesgo de mortalidad por candidemia dependientes de la morbilidad neonatal, la presentación clínica de la enfermedad, los marcadores de laboratorio y el manejo instaurado, en los recién nacidos en estudio?

V. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Conocer los principales factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

5.2. Objetivos específicos

1. Describir la tasa de mortalidad global y por año de estudio, asociada a candidemia en recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota durante el periodo de estudio

2. Determinar los factores de riesgo de mortalidad por candidemia relacionado con el la cepa aislada, su patrón de sensibilidad y resistencia a antifúngicos, en el grupo de recién nacidos en estudio.

3. Establecer los factores de riesgo de mortalidad por candidemia asociados a las características de la madre y de los recién nacido en estudio.

4. Analizar los factores de riesgo de mortalidad por candidemia dependientes de la morbilidad neonatal, la presentación clínica de la enfermedad, los marcadores de laboratorio de la candidemia y el manejo instaurado, en los recién nacidos en estudio.

VI. MARCO TEÓRICO

6.1. Epidemiología y factores de riesgo

La enfermedad fúngica invasiva neonatal es en gran parte sinónimo con infección invasiva por *Candida*, aunque más rara las infecciones nosocomiales por levadura *Malassezia* e infecciones por mohos incluyendo especies *Aspergillus mucocutanea* y *Zygomycetes* se han reportado en recién nacidos prematuros (Pemán & Quindós, 2016; Solís Luna, 2014).

Los recién nacidos son particularmente susceptibles a la IC, con una incidencia de 3 a 5 veces mayor en comparación con niños o adultos (G. Izquierdo & M. E. Santolaya, 2014).

Una combinación de factores externos y del anfitrión contribuyen a crear condiciones particularmente favorables para el desarrollo de infecciones invasivas por *Candida* (Santolaya et al., 2013; Solís Luna, 2014).

El peso al nacer y la edad gestacional son los más importantes factores de riesgo tanto para el desarrollo de candidiasis invasiva como para la mortalidad asociada. Neonatos nacidos antes de las 28 semanas de gestación y /o <1000 g de peso al nacer (PEBN: peso extremadamente bajo al nacer) tienen el mayor riesgo de desarrollar CI, mientras que el riesgo es generalmente bajo en neonatos nacidos después de 32 semanas de gestación y / o > 1500 g de peso al nacer (Bustos & Acuña, 2006; Galván & Mariscal, 2006; Pemán & Quindós, 2016; Solís Luna, 2014).

Neonatos con patología de abdomen que requiere cirugía también ha aumentado significativamente el riesgo de candidiasis invasiva, relacionado con el tracto gastrointestinal como el sitio principal de Colonización de *Candida* (Harrington et al., 2017; Melo et al., 2012; Roilides, 2011).

A pesar del creciente número de recién nacidos de mayor riesgo para candidiasis invasiva debido a la supervivencia mejorada de extremadamente prematuro y lactantes de bajo peso al nacer, los datos epidemiológicos demuestran que la incidencia global de candidiasis invasiva neonatal ha estado declinando desde fines de la década de 1990,

probablemente atribuible a una combinación de uso reducido de antibióticos de amplio espectro, a la mejora de las medidas de control de infecciones y la introducción de profilaxis antifúngica (Singh & Raksha, 2013).

Incidencias recientes reportadas de candidemia neonatal son alrededor de 0.15% de todas las admisiones neonatales y entre 2 y 9% de los recién nacidos muy bajos pesos al nacer, aunque los resultados pueden variar hasta 10 veces entre los diversos centros o unidades de salud (Ahangarkani et al., 2020; Benedict et al., 2018; Tsai et al., 2018).

Las especies más comunes que representan la candidemia neonatal son *C. albicans* y *C. parapsilosis*, con menor frecuencia *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. lusitaniae*, con aparición de picos de candidemia neonatal en la segunda semana de vida con una edad mediana al diagnóstico de 11 días para *C. albicans* y 18 días para *C. parapsilosis* (Calley & Warris, 2017; Fu et al., 2017; Fu et al., 2016; Lai et al., 2017; Strollo et al., 2016).

La colonización por *Candida* es un factor de riesgo para la posterior infección, con la transmisión de *C. albicans* más probable que sea adquirida por transmisión vertical mientras que *C. parapsilosis* es más propensa a ser transmitida por trabajadores de la salud o por factores ambientales en la unidad de salud (Klingspor et al., 2015; Lovero et al., 2016; Manzoni et al., 2011; P. Manzoni, M. Mostert, & E. Castagnola, 2015).

El diagnóstico de CI en un neonato se asocia con una mal pronóstico tanto en términos de resultados de supervivencia como de desarrollo neurológico. El 26% de los niños con muy bajo peso al nacer con CI mueren, con una mortalidad atribuible del 11,9%. y hasta el 60% de los supervivientes tiene deterioro del desarrollo neurológico. (Klingspor et al., 2015; Lovero et al., 2016; Manzoni et al., 2011; P. Manzoni et al., 2015).

La iniciación temprana del tratamiento mejora el resultado; por lo tanto, el reconocimiento clínico inmediato y la disponibilidad de pruebas diagnósticas robustas son muy importantes.

6.2. Factores de riesgo de infección por *Candida* invasiva del RN

A continuación, se detallan una serie de factores que se asocian con mayor susceptibilidad (Arsenault & Bliss, 2015; Lovero et al., 2016; P. Manzoni et al., 2015):

Huésped

- Prematuridad extrema (<28 semanas de edad gestacional)
- Muy bajo peso al nacer (<1500 g)
- Sistema inmune inmaduro
- Función de barrera deteriorada de la piel y mucosas
- Colonización de *Candida*
- Hiperglucemia

Externos

- Dispositivos protésicos
- Ventilación mecánica
- Antibióticos de amplio espectro (particularmente cefalosporinas de tercera generación) o uso polimicrobiano
- Uso de esteroides
- Uso de bloqueadores H2
- Patología gastrointestinal ± cirugía abdominal
- Nutrición parenteral o emulsiones lipídicas.

6.3. Reconocimiento clínico

La presentación más frecuente de la enfermedad fúngica invasiva en los neonatos consiste en una sepsis generalizada que no se puede distinguir de otros procesos, a partir del cuadro clínico visto con bacterias en sepsis de inicio tardío (J.-F. Hsu et al., 2018; Khan, Choudhry, Fatima, & Batool, 2015; Lovero et al., 2016; P. Manzoni et al., 2015).

Sin embargo, hay marcadores de sangre y factores de riesgo que aumenta la probabilidad de un diagnóstico de invasión por hongos. Los recién nacidos con CI desarrollan trombocitopenia más frecuentemente en comparación con aquellos con bacteriemia, tanto con un nadir de trombocitos inferior como con una más larga duración. En combinación con factores de riesgo existentes, se debe sospecharse la candidemia en un neonato con sepsis y trombocitopenia nueva. (J.-F. Hsu et al., 2018; Khan et al., 2015; Lovero et al., 2016; P. Manzoni et al., 2015).

La hiperglucemia también es una característica común del hongo neonatal. Los hallazgos de la Red de Investigación Neonatal (NRN) en su estudio de *Candida* confirmó la importancia de esto, en una gran cohorte de recién nacidos con muy bajo peso, como el único parámetro sanguíneo, junto con la trombocitopenia, que era predictor clínico para la CI, ya que la probabilidad de CI aumenta con el aumento de los niveles de glucosa (J.-F. Hsu et al., 2018; Khan et al., 2015; Lovero et al., 2016; P. Manzoni et al., 2015).

Una muy pequeña minoría de infecciones neonatales por *Candida* se adquiere prenatalmente de la infección materna ascendente, presente en o alrededor del momento del nacimiento. (J.-F. Hsu et al., 2018; Khan et al., 2015; Lovero et al., 2016; P. Manzoni et al., 2015).

Estos casos de candidiasis congénitas son raros pero dignos de mención, ya que la infección se comporta clínicamente de manera diferente, generalmente se manifiesta como una infección con erupción cutánea vesiculopustular o eritematosa generalizada, que en un recién nacido a término sigue en gran medida un curso benigno (J.-F. Hsu et al., 2018; Khan et al., 2015; Lovero et al., 2016; P. Manzoni et al., 2015).

La candidiasis congénita puede, sin embargo, convertirse en sepsis grave y causar muerte, siendo los recién nacidos prematuros los más afectados o vulnerable a las complicaciones. Por lo tanto, cualquier bebé prematuro con presunta candidiasis congénita o recién nacido a término con erupción cutánea sospechosa y signos de dificultad respiratoria o sepsis debe recibir terapia antifúngica. (J.-F. Hsu et al., 2018; Khan et al., 2015; Lovero et al., 2016; P. Manzoni et al., 2015).

6.4. Diagnóstico

Cultivo de sangre u otro fluido corporal normalmente estéril: el estándar de oro actual para el diagnóstico de candida invasiva es particularmente un reto en los recién nacidos debido a la dificultad práctica de obtención de un volumen apropiado para su análisis. Incluso con volúmenes óptimos de sensibilidad del sitio estéril el cultivo es pobre; Los hemocultivos son negativos en aproximadamente en el 50% de los casos de autopsia en los que se demostró candidiasis diseminada.

Distinta guías aconsejan que el cultivo de sangre diaria de tres sitios separados con un volumen total de cultivo de 2–4 ml para lactantes <2 kg para optimizar la detección en caso de sospecha de candidemia. Incluso en este contexto, la sensibilidad del cultivo solamente alcanza 50–75%. En la práctica clínica cotidiana el número de falsos negativos obtenidos de hemocultivos neonatales por lo tanto será alto. Cultivos de orina positivos para *Candida* spp. son altamente significativos y deben ser tratado como *Candida* sistémica invasiva (Colombo et al., 2013; G. Izquierdo & M. E. Santolaya, 2014).

6.5. Candidemia (candidiasis invasiva) en neonatos.

Los bebés con muy bajo peso al nacer con candiduria tienen tasas casi equivalentes de deterioro del desarrollo neurológico y muerte como aquellos con hemocultivos positivos que sugiere que esa candiduria es un signo de CI. Sin embargo, la prueba microbiológica de CI es difícil de obtener, reflejando además la pobre sensibilidad y limitaciones del

hemocultivo en neonatos (Colombo et al., 2013; Harrington et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; G. Izquierdo & M. E. Santolaya, 2014; Kumar et al., 2016).

El diagnóstico preciso de la meningitis por *Candida* es igualmente difícil. Los parámetros del LCR son normales en casi la mitad de meningitis por *Candida* probada por la cultura, y la mayoría de Los bebés que sufren de candidiasis del SNC no tienen resultados positivos en cultivos de sangre (Colombo et al., 2013; Harrington et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; G. Izquierdo & M. E. Santolaya, 2014; Kumar et al., 2016).

El tiempo para el diagnóstico también es un problema. El cultivo de sangre toma un media de 36 horas (extendida a 42 horas si el paciente está en terapia antifúngica) para detectar especies de *Candida*, con un potencial retardo evitable con diagnósticos rápidos más modernos como el de tecnologías basadas en PCR (Colombo et al., 2013; Harrington et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; G. Izquierdo & M. E. Santolaya, 2014; Kumar et al., 2016).

Estas técnicas pueden ser completadas dentro de 4 a 6 horas y de manera realista después de un tiempo de respuesta de resultados dentro de las 24 horas (Colombo et al., 2013; Harrington et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; G. Izquierdo & M. E. Santolaya, 2014; Kumar et al., 2016).

Pruebas no basadas cultivo, por ej., detección de antígenos fúngicos, también ofrece el beneficio de la necesidad de pocos volúmenes incluso menores de 100 microlitros de volumen para realizar la prueba (Colombo et al., 2013; Harrington et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; G. Izquierdo & M. E. Santolaya, 2014; Kumar et al., 2016).

Un biomarcador confiable tiene así el potencial de mejorar dramáticamente el rendimiento diagnóstico y en consecuencia tratamiento precoz dirigido. Las dos pruebas más cercanas al punto de ser validadas para uso clínico en neonatos son suero (1,3) - β -d-glucano (BDG) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el ADN de *Candida* (Colombo et al., 2013; Harrington et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; G. Izquierdo & M. E. Santolaya, 2014; Kumar et al., 2016).

6.6. Aspectos terapéuticos

Las infecciones invasoras por hongos en RN se agrupan en cuatro categorías basadas en la experiencia de los estudios en adultos y la evidencia del empleo en neonatos, que si bien conocemos los mecanismos de acción y las reacciones adversas en este grupo de edad, los estudios son limitados (G. Izquierdo & M. Santolaya, 2014; P Manzoni et al., 2015; Robinson, Pham, Bloom, & Wittler, 2012; Roilides, 2011; Thakre, 2011; Yu et al., 2013).

Polienos: la anfotericina B se ha usado desde 1958 en adultos, después se extrapolo su uso a los niños en donde se ha encontrado mayor penetrabilidad en el sistema nervioso central y mejor actividad en fungemias invasoras (G. Izquierdo & M. Santolaya, 2014; P Manzoni et al., 2015; Robinson et al., 2012; Roilides, 2011; Thakre, 2011; Yu et al., 2013).

Su acción se basa en el bloqueo de la unión del ergosterol en la membrana citoplasmática del hongo, dando como resultado formación de porosidades en esta y actuando como fungicida. Tiene baja absorción por vía oral y la capacidad de unión a las proteínas es cerca del 95% con un amplio volumen de distribución (G. Izquierdo & M. Santolaya, 2014; P Manzoni et al., 2015; Robinson et al., 2012; Roilides, 2011; Thakre, 2011; Yu et al., 2013).

Deoxicolato: es la forma más conocida, con las características antes mencionadas de la anfotericina. En los niños tiene capacidad de concentración en hígado, bazo y riñones, así como una vida media más larga que en los adultos (15 horas). El principal problema de esta forma terapéutica es la capacidad de daño renal que se ha visto hasta en 16% de pacientes entre 26 y 41 semanas, acompañado de hipocalcemia en 17%. Formas lipídicas: se han desarrollado tres formas de anfotericina en las cuales se han visto menores efectos adversos que en la tradicional, sin embargo el uso en niños aún se restringe. La forma liposomal (L-amB) se aprobó en mayores de un mes, pero hay revisiones en las cuales se ha usado con éxito en el RN de bajo y muy bajo peso al nacer sin mayores efectos adversos que la forma deoxicolato. Están también el complejo lipídico (ABLC) que se aprobó para mayores de 16 meses y la anfotericina de dispersión coloidal (ABCD) aplicable solo en niños mayores y

adultos (G. Izquierdo & M. Santolaya, 2014; P Manzoni et al., 2015; Robinson et al., 2012; Roilides, 2011; Thakre, 2011; Yu et al., 2013).

Aunque se ha establecido la toxicidad por anfotericina B en cuanto a los efectos renales, no se ha demostrado en RN que la forma deoxicolato sea más tóxica que las lipídicas, pero en pacientes mayores no ocurre de la misma manera, razón por lo cual no se aconseja (G. Izquierdo & M. Santolaya, 2014; P Manzoni et al., 2015; Robinson et al., 2012; Roilides, 2011; Thakre, 2011; Yu et al., 2013).

Azoles: estos medicamentos interfieren con el metabolismo del ergosterol inhibiendo la lanosterol 14- α -demetilasa, que hace parte de la P450 y de esta manera inhibe la conversión de lanosterol a ergosterol, alterando así la membrana celular del hongo. Los principales representantes de este grupo terapéuticos son fluconazol, voriconazol e itraconazol, los cuales son activos contra varias especies de *Candida* y en menor proporción a *C. Krusei* y *C. Glabrata* (G. Izquierdo & M. Santolaya, 2014; P Manzoni et al., 2015; Robinson et al., 2012; Roilides, 2011; Thakre, 2011; Yu et al., 2013).

El fluconazol es uno de los más usados en infección y aunque la recomendación en el manejo de la candidiasis invasora es la anfotericina, se plantea como una opción teniendo en cuenta la buena penetrabilidad en los tejidos, así como en el sistema nervioso central y en el tracto urinario. Además ha demostrado ser seguro inclusive en Recién Nacidos pretérmino de muy bajo peso, con mínimos efectos a nivel hepatobiliar y gastrointestinal como reacciones adversas más comunes. El voriconazol por su parte tiene un espectro más amplio pero posee mayor acumulación una vez se ha establecido el daño renal, sumado a compromiso retiniano en pretérminos por lo que no se recomienda de rutina en la candidiasis del RN (G. Izquierdo & M. Santolaya, 2014; P Manzoni et al., 2015; Robinson et al., 2012; Roilides, 2011; Thakre, 2011; Yu et al., 2013).

Equiniocandinas: son un grupo reciente para el tratamiento de infecciones fúngicas con buenos resultados de seguridad y eficacia en el manejo de candidiasis invasora. Representados en la caspofungina, anidulafungina y micafungina inhiben la 1,3-B-D-glucan sintasa, enzima con acción en la síntesis de pared celular. La primera es una buena opción en los casos de candidiasis refractarias a tratamiento con anfotericina y fluconazol, son pocos los efectos adversos evidenciados en niños mayores, sin embargo por el poco uso en neonatos

se ha establecido que se debe monitorear el estado electrolítico y la función hepática debido a el metabolismo de esta, pero no es necesario su ajuste en insuficiencia renal (G. Izquierdo & M. Santolaya, 2014; P Manzoni et al., 2015; Robinson et al., 2012; Roilides, 2011; Thakre, 2011; Yu et al., 2013).

Análogos nucleósidos: la flucitosina actúa bloqueando la síntesis de ADN y el ARN como metabolito del 5-Fluoracilo, sin embargo a pesar de tener buena actividad contra *Candida* y alcanzar buena distribución en los tejidos, tiene alto riesgo de resistencia como monoterapia, es por eso que se usa casi siempre como coadyuvante en el manejo con anfotericina. Su utilización es escasa en el RN, por los efectos adversos y las situaciones ya mencionadas (G. Izquierdo & M. Santolaya, 2014; P Manzoni et al., 2015; Robinson et al., 2012; Roilides, 2011; Thakre, 2011; Yu et al., 2013).

6.6.1. Tratamiento empírico en los recién nacidos con sospecha de *Candida*

Se ha definido la importancia del tratamiento adecuado una vez se sospecha la infección por *Candida* en RN en especial los pretérmino de muy bajo peso al nacer. Una vez se demuestra presencia de levaduras en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo, el tratamiento debe enfocarse a la erradicación de las mismas a fin de impactar en la mortalidad que genera y además de ello en los trastornos del neurodesarrollo que se presentan en este tipo de pacientes. Son limitantes importantes la baja sensibilidad de los cultivos para detectar el microorganismo en el torrente sanguíneo que son positivos en 28% y la toma pequeña de 0.1 a 1 ml. Se recomienda el inicio de anfotericina B deoxicolato a dosis de 1mg/k/día en RN, en especial menores de 1.500 g, en los cuales se presenten al menos seis de los nueve criterios. (Calley & Warris, 2017; Caparo Ingram et al., 2019; Fu et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; J. F. Hsu et al., 2018; Lai et al., 2017; Rodrigues et al., 2019; Yusef et al., 2018)

Los estudios clínicos han mostrado que el uso de anfotericina B como terapia dirigida contra *Candida* en RN ha disminuido la mortalidad y los eventos adversos en el neurodesarrollo, pero no se ha demostrado que el inicio precoz de la terapia con anfotericina

o fluconazol impacte la mortalidad o los desenlaces asociados con la enfermedad.² Se recomienda tratamiento por 14 días desde el momento en que se documenten cultivos negativos (Calley & Warris, 2017; Caparo Ingram et al., 2019; Fu et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; J. F. Hsu et al., 2018; Lai et al., 2017; Rodrigues et al., 2019; Yusef et al., 2018)

6.7. Estrategias para disminuir la infección por *Candida*

No hay evidencia fuerte que apoye el aislamiento para disminuir la infección cruzada por *Candida* en unidades de recién nacidos; se han establecido algunas otras medidas que apoyan el control de la infección. (Calley & Warris, 2017; Caparo Ingram et al., 2019; Fu et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; J. F. Hsu et al., 2018; Lai et al., 2017; Rodrigues et al., 2019; Yusef et al., 2018)

Manejo de líneas vasculares: se recomienda el uso de sistemas vasculares cerrados con adecuados antisépticos y apósitos transparentes alrededor de la implantación del catéter. Estos deben retirarse ante la sospecha de infección sistémica que requiera iniciar el tratamiento. Se ha demostrado que la evolución es mejor en aquellos a quienes se les retira el catéter en los primeros tres días cuando se identifican cultivos positivos. Se deben realizar cambios periódicos de accesos centrales, aunque no se ha establecido cual debe ser el tiempo mínimo para realizarlos. (Calley & Warris, 2017; Caparo Ingram et al., 2019; Fu et al., 2017; J.-F. Hsu et al., 2018; J. F. Hsu et al., 2018; Lai et al., 2017; Rodrigues et al., 2019; Yusef et al., 2018)

Uso racional de medicamentos: es indispensable el uso racional de antibióticos de amplio espectro, como cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos. Se deben restringir los anti H2 y el uso de dexametasona postnatal. (Calley & Warris, 2017; Caparo Ingram et al., 2019; Fu et al., 2017; J. F. Hsu et al., 2018; Lai et al., 2017; Rodrigues et al., 2019; Tsai et al., 2018; Yusef et al., 2018)

Lactancia: se debe estimular la iniciación temprana de la lactancia materna como estrategia para disminuir la aparición de enterocolitis necrosante.

VII. HIPÓTESIS

Los siguientes factores incrementan el riesgo de mortalidad asociada a candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

- La edad materna extrema y procedencia rural
- Sexo masculino del recién nacido, pretérmino, de bajo peso al nacer y que nació vía vaginal
- Candidemia debida a especies de *Candida* no *albicans* y con resistencia a antifúngicos de primera línea
- Presentación clínica caracterizada, por escleroedematoso, hipoactividad, fiebre, letargia, apnea, intolerancia a la vía oral, piel marmórea, séptico, distrés respiratorio, leucocitosis, plaquetopenia, anemia y PCR elevada.
- Morbilidad neonatal caracterizada por asfixia neonatal, malformaciones congénitas cardiacas y no cardiacas y procesos infecciosos concomitantes
- Manejo caracterizado por exposición a antibióticos de amplio espectro, procedimientos invasivos, cirugía, ingreso a UCI y ventilación mecánica.

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1. Tipo de estudio

El presente estudio es observacional, analítico, retrospectivo, de corte longitudinal, tipo caso control. (Piura, 2006; Canales, Alvarado y Pineda, 1996). Siendo los casos los recién nacidos con candidemia que fallecieron durante la estancia hospitalaria en UTI y los controles los recién nacidos con candidemia que egresaron vivos de la UTI.

8.2. Área y período de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera la Mascota de la ciudad de Managua, abarcando el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

8.3. Enfoque del estudio

Por el uso de los datos cuantitativos y tipo análisis de dicha información, así como su integración holística-sistémica, esta tesis se realizó mediante la aplicación de un enfoque cuantitativo de investigación.

8.4. Unidad de análisis.

Tomando como referencia los objetivos del estudio y su alcance, la unidad de análisis de la presente investigación corresponde al paciente recién nacido que desarrolló candidemia durante su estancia intrahospitalaria en la unidad de cuidados intensivos neonatal, durante el período de estudio.

8.5. Universo y muestra

8.5.1. Universo

Está constituido por todos los pacientes recién nacidos que desarrollaron candidemia durante su estancia intrahospitalaria en la unidad de cuidados intensivos neonatal, que ingresaron durante el período de estudio. Durante el período de estudio se diagnosticaron 57 casos.

8.5.2. Muestra

Para determinar el tamaño de la muestra se aplicó la siguiente fórmula para estudios casos y controles a través del programa PS Power and Sample Size Calculation, versión 2.1-2007(Copyright © 1997 by William D. Dupont and Walton D. Plummer)

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

donde

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Y donde $c = m/n$ es el número de controles por cada caso. Así, el número de controles vendría dado por $m = c \times n$. De acuerdo a los resultados se estableció la muestra obtuvo al menos un poder del 80%, una confianza del 95% y un margen de error del 5%.

A continuación, se detallan los parámetros utilizados para el cálculo muestral.

Cuadro 1: Cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un odds ratio significativamente diferente de 1

Frecuencia de exposición entre los casos	0.50
Frecuencia de exposición entre los controles	0.80
Odds ratio a detectar	2.00
Nivel de seguridad	0.95
Potencia	0.80
Número de controles por caso	2
p1	0.50
p2	0.80
OR	2.00
<u>Tamaño muestral mínimo</u>	
Casos	10
Controles	30

Al revisar el listado de pacientes que desarrollaron candidemia y aplicar los criterios de selección, se verificó que durante el período de estudio se presentaron suficientes casos y controles, por lo que se decidió incluir al total de casos que además de cumplir con el criterio, su expediente se encontrara disponible, por lo que la muestra final estuvo constituida por 10 casos y 32 controles, lo que indica que se alcanzó la muestra mínima requerida. Por lo que se garantiza la potencia del estudio.

Casos: pacientes recién nacidos que desarrolló candidemia durante su estancia intrahospitalaria en la unidad de terapia intensiva neonatal, que ingresó durante el período de estudio y falleció durante su estancia intrahospitalaria.

Controles: pacientes recién nacidos que desarrolló candidemia durante su estancia intrahospitalaria en la unidad de terapia intensiva neonatal, que ingresó durante el período de estudio y que egresó vivo del hospital.

Tanto los casos como los controles fueron seleccionados de forma retrospectiva.

8.6. Criterios de selección

8.6.1. Criterios de selección de casos

8.6.1.1. Criterios de inclusión de casos

- Paciente recién nacido que ingreso a Unidad de Terapia Intensiva neonatal
- Ingresó durante el periodo de estudio (2015-2019).
- Que fue diagnosticado con candidemia durante su estancia hospitalaria
- Que falleció durante su estancia intrahospitalaria

8.6.1.2. Criterios de exclusión de casos

- Paciente con expediente incompleto que no permita el llenado adecuado de los instrumentos de recolección de la información.

8.6.2. Criterios de selección de controles

8.6.2.1. Criterios de inclusión de controles

- Paciente recién nacido que ingreso a Unidad de Terapia Intensiva neonatal
- Ingresó durante el periodo de estudio (2015-2019).
- Que fue diagnosticado con candidemia durante su estancia hospitalaria
- Que egresó vivó al final de la estancia hospitalaria

8.6.2.2. Criterios de exclusión de controles

- Paciente con expediente incompleto que no permita el llenado adecuado de los instrumentos de recolección de la información.

8.7. Técnicas y procedimientos para recolectar la información

8.7.1. Prueba piloto

Previo a la ejecución de la recolección principal se realizó una prueba piloto, donde se investigó una muestra de 3 pacientes atendidos en el Hospital durante el período de estudio.

Durante esta prueba piloto se aplicó un instrumento de recolección para evaluar su validez tomando como fuente de información los expedientes clínicos (fuente secundaria). Posterior al análisis de la prueba piloto se diseñó el instrumento final.

Para la elaboración de la primera versión y la versión final del instrumento de recolección se realizó una revisión de la bibliografía y se consultaron expertos en el tema.

8.7.2. El instrumento

El instrumento estuvo conformado de preguntas cerradas y abiertas y constó de las siguientes grandes secciones:

- A. Características generales de las madres y los recién nacidos
- B. Mortalidad por candidemia
- C. Perfil microbiológico
- D. Manifestaciones clínicas
- E. Parámetro de laboratorio
- F. Morbilidad neonatal
- G. Factores relacionados con el manejo y tratamiento

8.8. Plan de tabulación y análisis estadístico

8.8.1. Creación de base de datos

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento fue introducida en una base de datos utilizando el programa SPSS 22.0 versión para Windows (SPSS Inc 2014).

8.8.2. Estadística descriptiva

Las variables categóricas (conocidas como cualitativas): Se describen en términos de frecuencias absolutas (número de casos observados) y frecuencias relativas (porcentajes) (análisis univariado). Los datos fueron mostrados en tablas de contingencia. Los datos son ilustrados usando gráficos de barra.

Las variables cuantitativas fueron descritas en términos de media y desviación estándar, mediana y rango (mínimo y máximo). Las variables fueron ilustradas en forma de histogramas y diagrama de cajas.

Las variables cuya frecuencia fuese cero o bien no se reportasen en los expedientes clínicos serán omitidas de las tablas y gráficos.

8.8.3. Estadística analítica

8.8.3.1. Cruce de variables (análisis bivariado)

Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher (según corresponda).

Para determinar diferencias entre los grupos con respecto a una variable cuantitativa se utilizó la prueba de T de Student o la prueba de Mann Whitney (según corresponda).

Se consideró que hubo un resultado significativo cuando el valor de p de cada prueba fuese <0.05 .

8.8.3.2. Determinación de factores de riesgo (análisis multivariado)

Para determinar la presencia de predictores o factores de riesgo se estimaron razones de momios también denominados Odd Ratios (OR) crudas y ajustadas a través de regresión logística binaria para todas aquellas que durante el análisis bivariados resultados significativas ($p < 0.05$). Para cada OR también se estimó su respectivo intervalo de confianza del 95%.

8.9. Estrategias para control del sesgo y factores de confusión

Los factores de confusión fueron controlados a través de un análisis multivariado por regresión logística. Este tipo de análisis permite incluir de forma simultánea todos los potenciales factores de riesgo y el resultado obtenido representa un parámetro ajustado o controlado por la influencia del resto de covariables.

El sesgo de información se redujo a través de la estandarización de los procedimientos de llenado de la ficha de recolección de la información. Previo a la recolección se realizó una prueba piloto para validar el instrumento. La misma persona revisó todos los expedientes.

Para reducir el sesgo de clasificación, se realizó un listado de todos los pacientes y se aplicaron criterios de selección tanto para casos como para controles.

8.10. Consideraciones éticas

El estudio recibió la autorización de la dirección docente del Hospital para su realización y revisión de los expedientes clínicos. Se garantizó la privacidad y confidencialidad suprimiendo el nombre del paciente utilizando un código para la identificación del expediente. La información obtenida será única y exclusivamente para fines de investigación

8.11. Variables y cruce de variables

8.11.1. Listado de variables

A. Características generales de las madres y los recién nacidos

- Edad de la madre
- Procedencia
- Sexo del recién nacido
- Edad gestacional al nacer (semanas)
- Peso al nacer (gramos)
- Edad en días al diagnóstico
- Peso al diagnóstico (gramos)
- Vía de nacimiento

B. Mortalidad por candidemia

- Ocurrencia de mortalidad en recién nacidos ingresados a UCI
- Año de ocurrencia de la muerte

C. Perfil microbiológico

- Germen aislado
- Patrón de sensibilidad
- Patrón de resistencia

D. Manifestaciones clínicas

- Escleroedematoso
- Hipoactividad
- Fiebre
- Letargia
- Apnea
- Intolerancia a la vía oral
- Piel marmórea
- Séptico
- Distrés respiratorio
- Asintomático

E. Parámetro de laboratorio

- Leucocitos
- Plaquetas
- Hto
- Hemoglobina
- PCR

F. Morbilidad neonatal

- Asfixia neonatal
- Encefalopatía hipóxica isquémica
- Parálisis de Erb Duchenne
- Atresia esofágica

- Atresia yeyunal
- Atresia duodenal
- Gastrosquisis
- Malformaciones congénitas
- Sepsis neonatal tardía
- Sepsis neonatal temprana
- Obstrucción intestinal
- Íleo meconial por fibrosis quística
- Fibrosis quística
- Quilotórax
- Neumonía
- Hemorragia intraparenquimatosa
- Enterocolitis
- Mielomeningocele
- Hidrocefalia
- Otros

G. Factores relacionados con el manejo y tratamiento

- Sonda nasogástrica
- Catéter venoso central
- Alimentación parenteral parcial
- Uso de lípidos
- Ventilación mecánica
- Antibióticos de cualquier tipo
- Antibióticos de amplio espectro
- Uso de más de 2 tipos de antibióticos
- Cefalosporinas de 3ra generación
- Uso de profilaxis de candidemia
- Administración de piperacilina más tazobactam

8.11.2. Cruce de variables

H. Características generales de las madres y los recién nacidos

- Edad de la madre / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Procedencia / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Sexo del recién nacido / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Edad gestacional al nacer (semanas) / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Peso al nacer (gramos) / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Edad en días al diagnóstico / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Peso al diagnóstico (gramos) / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Vía de nacimiento / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])

I. Perfil microbiológico

- Germen aislado / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Patrón de sensibilidad-resistencia / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])

J. Manifestaciones clínicas

- Escleroedematoso / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Hipoactividad / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Fiebre / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Letargia / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Apnea / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Intolerancia a la vía oral / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Piel marmórea / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Séptico / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])

- Distrés respiratorio / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Asintomático / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])

K. Parámetro de laboratorio

- Leucocitos / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Plaquetas / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Hto / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Hemoglobina / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- PCR / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])

L. Morbilidad neonatal

- Asfixia neonatal / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Encefalopatía hipóxica isquémica / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Parálisis de Erb Duchenne / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Atresia esofágica / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Atresia yeyunal / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Atresia duodenal / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Gastrosquisis / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Malformaciones congénitas / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Sepsis neonatal tardía / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Sepsis neonatal temprana / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Obstrucción intestinal / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Íleo meconial por fibrosis quística / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Fibrosis quística / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Quilotórax / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Neumonía / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])

- Hemorragia intraparenquimatosa / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Enterocolitis / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Mielomeningocele / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Hidrocefalia / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])

M. Factores relacionados con el manejo y tratamiento

- Sonda nasogástrica / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Catéter venoso central / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Alimentación parenteral parcial / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Uso de lípidos / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Ventilación mecánica / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Antibióticos de cualquier tipo / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Antibióticos de amplio espectro / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Uso de más de 2 tipos de antibióticos / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Cefalosporinas de 3ra generación / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Uso de profilaxis de candidemia / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])
- Administración de piperacilina más tazobactam / Condición de egreso (caso [fallecido] vs control [vivo])

8.12. Operacionalización de las variables

Objetivo general: Conocer los principales factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

Objetivo específico	Variables conceptuales	Subvariable o Dimensiones	Variable operativa o Indicador	Técnicas de recolección de datos o información	Tipo de variables estadísticas	Categoría estadística
1. Describir la tasa de mortalidad global y por año de estudio, asociada a candidemia en recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota durante el periodo de estudio	Mortalidad por candidemia	Mortalidad global	Ocurrencia de fallecimiento en recién nacidos con candidemia ingresados a UCI durante su estancia hospitalaria	Revisión de expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Año	Año de ocurrencia de la muerte	Revisión de expediente clínico	Cualitativa ordinal	2015 2016 2017 2018 2019

Objetivo general: Conocer los principales factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

Objetivo específico	Variable conceptual	Subvariable o Dimensiones	Variable operativa o Indicador	Técnicas de recolección de datos o información	Tipo de variables estadísticas	Categoría estadística
2. Determinar los factores de riesgo de mortalidad por candidemia relacionado con el la cepa aislada, patrón de sensibilidad y resistencia a antifúngicos, en el grupo de recién nacidos en estudio.	Perfil microbiológico	Germen aislado	Cepa bacteriana aislada en hemocultivo	Revisión expediente clínico	Cualitativa nominal	Candida Albicans Candida Famata Candida Guillermondi Candida Parapsilosis Candida Peliculosa Candida Spp Candida Tropicalis Candida Ciferri Otros
		Perfil de sensibilidad	Sensibilidad a antifúngicos reportada en el antibiograma de la cepa bacteriana aislada	Revisión expediente clínico	Cualitativa nominal	Sensible a anfotericina Sensible a fluconazol Sensible a caspofungina Sensible a voriconazol
		Perfil de resistencia	Resistencia a antifúngicos reportada en el antibiograma de la cepa bacteriana aislada	Revisión expediente clínico	Cualitativa nominal	Sin datos de resistencia a los fármacos disponibles Resistente a caspofungina

						Resistente a anfotericina y fluconazol Resistente fluconazol Resistente a voriconazol
--	--	--	--	--	--	---

Objetivo general: Conocer los principales factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

Objetivo específico	Variable conceptual	Subvariable o Dimensiones	Variable operativa o Indicador	Técnicas de recolección de datos o información	Tipo de variables estadísticas	Categoría estadística
3. Establecer los factores de riesgo de mortalidad por candidemia asociados a las características de la madre y de los recién nacido en estudio.	Características de la madre	Edad de la madre	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento del ingreso del RN	Revisión expediente clínico	Cuantitativa discreta	Expresado en media (DE) y mediana (rango)
		Procedencia	Área de residencia habitual	Revisión expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Urbano Rural
	Características del recién nacido	Sexo del recién nacido	Sexo o característica sexual biológica basada en fenotipo al nacimiento	Revisión expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
		Edad gestacional al nacer (semanas)	Semanas gestacionales al nacer	Revisión expediente clínico	Cuantitativa discreta	Expresado en media (DE) y mediana (rango)
		Peso al nacer (gramos)	Peso en gramo al momento del nacimiento	Revisión expediente clínico	Cuantitativa discreta	Expresado en media (DE) y mediana (rango)
		Edad en días al diagnóstico	Días de nacido al momento del diagnóstico de la candidemia	Revisión expediente clínico	Cuantitativa discreta	Expresado en media (DE) y mediana (rango)
		Peso al diagnóstico (gramos)	Peso en gramos al momento del diagnóstico de la candidemia	Revisión expediente clínico	Cuantitativa discreta	Expresado en media (DE) y mediana (rango)

		Vía de nacimiento	Vía de finalización del embarazo	Revisión expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Parto vaginal Cesárea
--	--	-------------------	----------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	--------------------------

Objetivo general: Conocer los principales factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

Objetivo específico	Variable conceptual	Subvariable o Dimensiones	Variable operativa o Indicador	Técnicas de recolección de datos o información	Tipo de variables estadísticas	Categoría estadística
4. Analizar los factores de riesgo de mortalidad por candidemia dependientes de la morbilidad neonatal, la presentación clínica de la enfermedad, los marcadores de laboratorio de la candidemia y el manejo instaurado, en los recién nacidos en estudio.	Presentación clínica	Manifestaciones clínicas	Registro en el expediente de las siguientes manifestaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Escleroedematoso • Hipoactividad • Fiebre • Letargia • Apnea • Intolerancia a la vía oral • Piel marmórea • Séptico • Distrés respiratorio • Asintomático 	Revisión de expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		Parámetros de laboratorio	Registro en el expediente de los valores reportados al ingreso de los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Plaquetas • Hto • Hemoglobina • PCR 	Revisión de expediente clínico	Variable cuantitativa continua	Expresa en forma de media (DE), mediana (rango)
	Morbilidad Manejo	Morbilidad neonatal	Morbilidad concomitante reportada en el expediente al ingreso o durante su estancia hospitalaria: <ul style="list-style-type: none"> • Asfixia neonatal 	Revisión de expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

			<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía hipóxica isquémica • Parálisis de Erb Duchenne • Atresia esofágica • Atresia yeyunal • Atresia duodenal • Gastrosquisis • Malformaciones congénitas • Sepsis neonatal tardía • Sepsis neonatal temprana • Obstrucción intestinal • Íleo meconial por fibrosis quística • Fibrosis quística • Quilotórax • Neumonía • Hemorragia intraparenquimatosa • Enterocolitis • Mielomeningocele • Hidrocefalia • Otros 			
		Procedimientos	Colocación o realización de procedimientos invasivos <ul style="list-style-type: none"> • Colocación de Sonda nasogástrica • Colocación de catéter venoso central 	Revisión de expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

			<ul style="list-style-type: none"> • Instauración de ventilación mecánica 			
		Tratamiento o terapia	Administración de principios farmacológicos activos: <ul style="list-style-type: none"> • Alimentación parenteral parcial • Uso de lípidos • Antibióticos de cualquier tipo • Antibióticos de amplio espectro • Uso de más de 2 tipos de antibióticos • Cefalosporinas de 3ra generación • Uso de profilaxis de candidemia • Administración de piperacilina más tazobactam 	Revisión de expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

IX. RESULTADOS

Resultados del objetivo #1

Se observó una tasa global de mortalidad asociada a candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal en los 5 años de estudio del 23.8% (ver cuadro 1).

De acuerdo al año de estudio, se observó la siguiente distribución respecto a las tasas de mortalidad asociadas a candidemia: 2015 25%, 2016 44.4%, 2017 8.3%, 2018 18.2% y 2019 33.3%. (Ver cuadro 2)

Resultados del objetivo #2

La tasa de mortalidad asociada a candidemia por *Candida famata* fue del 10%, para *Candida parapsilosis* 30% y para *Candida guilliermondi* fue del 60%. Para el resto de cepas no hubo mortalidad asociada. Otras cepas aisladas, pero sin mortalidad asociada fueron *Candida albicans*, *Candida peliculosa*, *Candida Spp*, *Candida tropicalis*, *Candida ciferri*. (Ver cuadro 3)

De los 10 recién nacidos del grupo de casos fueron sensible a anfotericina 2 (22.2%), sensible a fluconazol 2 (22.2%), Sensible a caspofungina 7 (77.8%), Sensible a voriconazol 9 (100%) y la muestra fue no estandarizada en 1 caso (10%). En los recién nacidos del grupo control (n=32), fueron sensible a anfotericina 29 (100.0%), sensible a fluconazol 21 (72.4%), Sensible a caspofungina 29 (100%), Sensible a voriconazol 26 (89.7%), y fue no estandarizada en 3 controles (9.4%). Las diferencias entre casos y controles fueron significativas para sensibilidad a anfotericina (p=0.001), fluconazol (p=0.007), y a caspofungina (p=0.009). No fue significativa para sensibilidad a voriconazol (p=0.315) (ver cuadro 4)

En cuanto a la resistencia en el grupo de casos (fallecidos), 20% era resistente a caspofungina y 70% resistente a la combinación anfotericina más fluconazol. En el grupo control, solo el 6.3% era resistente a fluconazol y el 9.4% era resistente a voriconazol. La

diferencia global observada en el patrón de resistencia fue estadísticamente significativa ($p=0.001$) (ver cuadro 4)

Los factores relacionados con la cepa de *Candida* y su patrón de sensibilidad y resistencia a antifúngicos, que incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad fueron los siguientes: Germen aislado *C. guilliermondi* (OR 3.8; IC95% 0.9 16.9) y resistencia a anti fúngico de primera línea (OR 135; IC95% 10.9 1666.8). (Ver cuadro 5)

Resultados del objetivo #3

La media de edad de la madre en el grupo en estudio fue de 21.8 (\pm 6.3) años. El 59.5% de los casos procedía del área urbano y el 40.5% del área rural. La edad gestacional del recién nacido fue 36 (\pm) 3.8 semanas. El peso al nacer fue de 2,259.5 (\pm 777.1). La edad al momento del diagnóstico fue de 29.8 (\pm 26.2) y el peso al momento del diagnóstico fue de 2,225 gramos (\pm 746.8) (Ver cuadro 6)

Al evaluar la asociación entre las características generales de la madre y de los recién nacidos ingresados a UCI con diagnóstico de egreso de candidemia y mortalidad, se observó lo siguientes (ver cuadro 7):

- En el grupo de casos el 20% de las madres eran >35 años, mientras que en el grupo control fue el 0%. La diferencia fue significativa ($p=0.033$).
- La procedencia rural fue similar tanto en casos (60%) como controles (59%) ($p=0.972$).
- La proporción de casos pretérmino <32 SG fue mayor en los casos (40%) respecto a los controles (9.4%) ($p=0.052$).
- No se observaron diferencias respecto al peso al nacer. La proporción de recién nacidos con peso <2500 gramos fue similar en casos (70%) y controles (60%) ($p=0.833$)
- A pesar que en el grupo de casos predominó el sexo masculino con 70% mientras que en los controles la proporción del sexo masculino fue del 56%, esta diferencia no fue significativa ($p=0.439$).
- Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la vía de nacimiento, aunque la proporción de la vía vaginal en los casos fue del 30% y en los controles del 56% (0.147).

Se observó que los siguientes factores relacionados con las características generales de la madre y el recién nacido incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad asociada a candidemia en los pacientes en estudio: La edad de la madre >35 años (aunque no fue posible estimar el OR ya que ningún control tuvo una madre >35 años, mientras que el 20% de los casos si tuvo madre >35 años) y la edad gestacional al nacer <32SG (OR 6.4; IC95% 1.1 36.6) (Ver cuadro 8)

Resultados del objetivo #4

Al explorar la asociación entre la morbilidad neonatal y la mortalidad en recién nacidos ingresados a UCI con diagnóstico de egreso de candidemia, no se observaron diferencias para las siguientes condiciones patológicas entre casos y controles: Sepsis neonatal temprana (40.0% vs 43.8%; p=0.834), Sepsis neonatal tardía (0.0% vs 9.4%; p=0.315), quilotorax (0.0% vs 6.3%; p=0.418), neumonía 0.0% vs 6.3% p=0.418); enterocolitis 0.0% vs 15.6% p=0.183), atresia Intestinal (30.0% vs 21.9%; p=0.598) y obstrucción intestinal (0.0% vs 3.1%; p=0.572). (Ver cuadro 9)

Si se observaron diferencias significativas entre casos y controles respecto a la frecuencia de asfixia neonatal (70.0% vs 37.5%; p=0.071), encefalopatía hipóxica isquémica (70.0% vs 18.8%; p=0.002), parálisis de Erb Duchenne (30.0% vs 3.1%; p=0.012); hemorragia intraparenquimatosa (20.0% vs 0.0%; p=0.010), malformación congénita (90.0% vs 41.9%; p=0.008), gastrosquisis (40.0% vs 6.3%; p=0.008), íleo meconial por fibrosis quística (20.0% vs 3.1%; p=0.071), fibrosis quística (40.0% vs 6.3%; p=0.008), mielomeningocele (20.0% vs 0.0%; 0.010) e hidrocefalia (20.0% vs 0.0%; p=0.010). (Ver cuadro 9)

De forma general se observó que los siguientes factores relacionados con la morbilidad del recién nacido incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad asociada a candidemia en los pacientes en estudio: Asfixia neonatal (OR 3.9; IC95% 0.8-18.0; p=0.071), encefalopatía hipóxica isquémica (OR 10.1; IC95% 2.0-51.0; p=0.002), parálisis de Erb Duchenne (OR 13.3; IC95% 1.2-147.5; p=0.012), fibrosis quística (OR 5.0;

IC95% 2.7-9.3; $p=0.010$), y hemorragia intraparenquimatosa (OR 5.0; IC95% 2.7-9.3; $p=0.010$). (Ver cuadro 10)

Respecto a los factores relacionados con la presentación clínica de la candidemia al momento del diagnóstico y la mortalidad, no se observaron diferencias significativas entre casos y controles para las siguientes manifestaciones: Hipoactividad (20.0% vs 12.5%; $p=0.554$), fiebre (10.0% vs 9.4%; $p=0.953$), apnea (10.0% vs 6.3%; $p=0.688$); intolerancia a la vía oral (20.0% vs 6.3%; $p=0.196$); y distrés respiratorio (30.0% vs 9.4%; $p=0.104$). (Ver cuadro 11)

Si observaron diferencias significativas entre casos y controles para las siguientes manifestaciones: Escleroedematoso (40.0% vs 9.4% $p=0.023$), letargia (40.0% vs 3.1% $p=0.002$), piel marmórea (70.0% vs 12.5% $p=0.001$), séptico (60.0% vs 9.4% $p=0.001$) y asintomático (10.0% vs 37.5% $p=0.031$). (Ver cuadro 11)

Al comparar el comportamiento de parámetros de laboratorio seleccionados, determinados a al momento del diagnóstico, y la mortalidad en recién nacidos ingresados a UCI no se observaron diferencias entre casos y controles en cuanto a la media de leucocitos (15,950±14803 vs 12748±6954) y plaquetas (163300±144298 vs 134463±124958). (Ver cuadro 10). Por otro lado, si se observaron diferencias significativas entre casos y controles respecto a la medida de las concentraciones de hematocrito (28.9±4.0 vs 43.8±6.6: $p=0.001$) y hemoglobina 10±10.2 vs 14.5±2.0; $p=0.001$). También se observaron diferencias en cuanto a la mediana de la concentración de PCR siendo 12 en los casos y 0 en los controles ($p=0.001$) (Ver cuadro 12)

Al estudiar la asociación entre los factores relacionados con el manejo y tratamiento y la mortalidad en recién nacidos ingresados a UCI con diagnóstico de egreso de candidemia no se observaron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a los siguientes procedimientos: colocación de catéter venoso central (100% vs 87.5%; $p=0.2400$); alimentación parenteral parcial (70% vs 40.6%; $p=0.1040$), uso de lípidos (40. % vs 25%), uso de antibióticos de cualquier tipo (100% vs 100%; $p=1.000$), antibióticos de amplio espectro (90% vs 90.6%; $p=0.9530$), uso de más de 2 tipos de antibióticos (100% vs 93.8%; $p=0.4180$) y uso de cefalosporinas de 3ra generación (70 vs 87.5; $p=0.1950$), profilaxis de candidemia (10% vs 12.5%; $p=0.811$) y uso de Piperacilina más tazobactam (0% vs 11.:

p=0.3940). Por otro lado, la estancia hospitalaria fue similar entre casos y controles, siendo la media de la estancia hospitalaria en los casos de 57 (± 29) y la mediana de 40 (rango 26-106), mientras que en los controles la media fue de 47 (± 27) y la mediana 40 (17-120) (p=0.328). (Ver cuadro 13)

Si se observaron diferencias significativas entre casos y controles respecto al uso de sonda nasogástrica y ventilación mecánica. Los casos tenían una proporción significativamente menor de uso de sonda nasogástrica (70%) con respecto a los controles (96.9%) (p=0.120). Por otro lado, los casos hubo mayor frecuencia de requerimiento de ventilación mecánica (90%) en comparación con los controles (59.4%) (p=0.073). (Ver cuadro 13)

Los factores relacionados con la presentación clínica y los parámetros de laboratorio que incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad asociada a candidemia en los pacientes en estudio fueron los siguientes: escleroedematoso (OR 6.4; IC95% 1.1 36.6), letargia (OR 20.7; IC95% 2 218.7), piel marmórea (OR 16.3; IC95% 3 90.4), séptico (OR 14.5; IC95% 2.6 82.3), PCR Elevada (OR 0.2; IC95% 0 1.5) y anemia (OR 124; IC95% 9.9 1546). (Ver cuadro 14)

De forma general se observó que los factores relacionados con el manejo y tratamiento que incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad asociada a candidemia en los pacientes en estudio fueron: no uso de sonda nasogástrica (OR 20.7; IC95% 2 218.7) y ventilación mecánica (OR 6.2; IC95% 0.7 54.6). (Ver cuadro 14)

X. DISCUSIÓN

Se observó una tasa global de mortalidad asociada a candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal en los 5 años de estudio del 23.8%. Esta tasa de mortalidad varió al largo de los años entre el 8% y el 44%. Esta tasa es inferior a la reportada en revisiones sistemáticas y estudios epidemiológicos. Por ejemplo, Benjamin et al (2010) en una revisión sistemática de la epidemiología de candidiasis invasiva en unidades de cuidados intensivos neonatales, encontró que la mortalidad por *Candida* varió entre el 30 y 40%.

De acuerdo a los registros la tasa más alta de mortalidad se observó en el 2016 (44%), y esta se asoció a un brote por *Candida guilliermondi* multirresistente.

Es muy probable que tomando en cuenta los registros hospitalarios se esté realizando una subestimación tanto de la incidencia como de la mortalidad debido a Candidemia, ya que aunque el hemocultivo es considerado el estándar de oro para detectar la candidemia, los hemocultivos tienen baja sensibilidad para la candidiasis invasiva. Ya Berenguer et al (1993) desde inicio de los noventa reportaron en un estudio de autopsia en adultos, que la sensibilidad del hemocultivo para la candidiasis invasiva fue solo del 29% en base a múltiples muestras de sangre de gran volumen. Y es razonable esperar que la sensibilidad del hemocultivo es probablemente peor en los recién nacidos, especialmente en recién nacidos pretérminos por los bajos volúmenes que se pueden obtener para. Por lo que Emily Hsieh et al (2013) en su revisión sistemática concluye que confiar en los resultados del hemocultivo potencialmente puede conducir a un diagnóstico insuficiente de infecciones por *Candida* y retrasar significativamente el inicio de la terapia antimicótica y lo que es peor aún, puede inducir a una subestimación de la mortalidad por *Candida*.

Por otro lado, es importante señalar que, dado que la mayoría de los estudios informan la incidencia de candidiasis invasiva solo como infecciones del torrente sanguíneo, el riesgo podría subestimarse ya que la misma incidencia aumenta en un 50-80% cuando se incluyen infecciones de orina y del SNC, de acuerdo a lo demostrado en una revisión realizada por Manzoni et al (2015). Además, se ha reportado que hasta el 50% de las candidemias pueden no ser detectada directamente, aunque se sospeche clínicamente (Manzoni et al, 2015).

Los factores relacionados con la cepa de *Candida* y su patrón de sensibilidad y resistencia a antifúngicos, que incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad fueron los siguientes: Germen aislado *C. guilliermondi* (OR 3.8; IC95% 0.9 16.9) y resistencia a anti fúngico de primera línea (OR 135; IC95% 10.9 1666.8).

El presente estudio destaca la tendencia cambiante de las especies de *Candida* en la candidemia del recién nacido que está aumentando la incidencia de candida no albicans en comparación con *Candida albicans*. Esto es similar al estudio realizado por Kapila. S et al. quienes mostraron sepsis por *Candida non albicans* en 86.4%. Borderon y cols., Mendirata y cols. Y Heljic y cols. También observaron un cambio hacia *Candida non albicans*.

De forma general, la tasa de mortalidad asociada a candidemia por *Candida famata* fue del 10%, para *Candida parapsilosis* 30% y para *Candida guilliermondi* fue del 60%. De acuerdo a los registros la tasa más alta de mortalidad se observó en el 2016 (44%), y esta se asoció a un brote por *Candida guilliermondi* multirresistente.

El presente estudio reveló que los siguientes factores relacionados con las características generales de la madre y el recién nacido incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad asociada a candidemia en los pacientes en estudio: La edad de la madre >35 años (aunque no fue posible estimar el OR ya que ningún control tuvo una madre >35 años, mientras que el 20% de los casos si tuvo madre >35 años) y la edad gestacional al nacer <32SG (OR 6.4; IC95% 1.1 36.6). Es importante remarcar que en este estudio el bajo peso al nacer o el muy bajo peso al nacer no incrementaron el riesgo de mortalidad de forma significativa, sin embargo, esto puede ser debido a que tanto en los fallecidos como en los vivos la frecuencia de bajo peso vario entre el 50% y el 70%.

Múltiples revisiones sistemáticas han evidenciado que la mortalidad asociada a candidemia debe ser una preocupación importante en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), debido al mayor número de recién nacidos de alto riesgo prematuroz y con muy bajo peso al nacer que son ingresados, al uso extenso de procedimientos y dispositivos invasivos, el amplio uso agentes antimicrobianos de amplio espectro y de medidas de soporte vital avanzado.

Tanto la prematuridad, como el muy bajo peso al nacer y la concomitancia con morbilidad neonatal, especialmente morbilidad quirúrgica, se han identificado como el grupo de riesgo más significativo en los estudios más recientes (Fu et al., 2016; J.-F. Hsu et al., 2018; Sandhu et al., 2017). Este estudio demostró que la morbilidad del recién nacido incrementó de forma significativa el riesgo de mortalidad asociada a candidemia en los pacientes en estudio. La asfixia neonatal (OR 3.9; IC95% 0.8-18.0; p=0.071), encefalopatía hipóxica isquémica (OR 10.1; IC95% 2.0-51.0; p=0.002), parálisis de Erb Duchenne (OR 13.3; IC95% 1.2-147.5; p=0.012), fibrosis quística (OR 5.0; IC95% 2.7-9.3; p=0.010), y hemorragia intraparenquimatosas (OR 5.0; IC95% 2.7-9.3; p=0.010) incrementaron el riesgo de mortalidad de forma significativa. De forma general se observó que los factores relacionados con el manejo y tratamiento que incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad asociada a candidemia en los pacientes en estudio fueron: no uso de sonda nasogástrica (OR 20.7; IC95% 2.2-218.7) y ventilación mecánica (OR 6.2; IC95% 0.7-54.6).

Ante la alta tasa de morbilidad y mortalidad, el inicio temprano de la terapia es imprescindible. Los estudios sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva se han basado principalmente en la literatura para adultos, ya que hay pocos estudios comparativos de agentes antifúngicos en recién nacidos y niños, y los pocos estudios realizados son en su mayoría de baja potencia. Faltan grandes estudios epidemiológicos prospectivos, especialmente en neonatos, y en la mayoría de los casos se señala que se inicia la terapia empírica en todos los casos ya que el diagnóstico es difícil y los resultados de laboratorio no están disponibles de forma rápida. En este sentido, la anfotericina B sigue siendo el estándar de oro para la terapia antimicótica en el neonato, a pesar de la escasa evidencia publicada en recién nacidos prematuros de bajo peso. La evidencia sobre los perfiles de resistencia es escasa, tanto que no se encontraron revisiones sistemáticas en la literatura y solo se presentan estudios de baja muestra con poco poder estadístico, que no permiten la extrapolación de los resultados.

En el presente estudio, se observó que de los 10 recién nacidos del grupo de casos fueron sensible a anfotericina 22.2%, sensible a fluconazol 22.2%, Sensible a caspofungina 77.8% y sensible a voriconazol 91.0%. En los recién nacidos del grupo control fueron sensible a anfotericina 100.0%, sensible a fluconazol 2.4%, Sensible a caspofungina 100%,

y sensible a voriconazol 89.7. Las diferencias entre casos y controles fueron significativas para sensibilidad a anfotericina ($p=0.001$), fluconazol ($p=0.007$), y a caspofungina ($p=0.009$). Es decir que la resistencia a antifúngicos juega un rol extremadamente importante en la evolución, resultado clínico y mortalidad del recién nacido.

Los estudios clínicos prospectivos multicéntricos para determinar la epidemiología de la infección por hongos en las unidades de cuidados intensivos neonatales son muy importantes y extremadamente necesarios. También es imprescindible determinar qué agentes terapéuticos se deben utilizar en función de su seguridad y la epidemiología en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Es necesario evaluar la la epidemiología de la infección por hongos en las UCIN portuguesas y la efectividad y seguridad de las terapias antimicóticas más frecuentes.

XI. CONCLUSIONES

1. La tasa global de mortalidad asociada a candidemia en los 5 años de estudio fue del 23.8%. Las tasas más altas se observaron en años 2016 con un 44.4% y 2019 con un 33%.
2. La tasa de mortalidad asociada a candidemia por *Candida famata* fue del 10%, para *Candida parapsilosis* 30% y para *Candida guilliermondi* fue del 60%. Para el resto de cepas no hubo mortalidad asociada. El aislamiento de *Candida Guilliermondi* incremento en casi 4 veces el riesgo de mortalidad. En cuanto a la resistencia en el grupo de casos (fallecidos), 20% era resistente a caspofungina y 70% resistente a la combinación anfotericina más fluconazol. En el grupo control, solo el 6.3% era resistente a fluconazol y el 9.4% era resistente a voriconazol. La resistencia de la cepa de *Candida* a anti fúngico de primera línea incrementó en más de 100 veces el riesgo de mortalidad.
3. Los factores de la madre y del recién nacido que incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad, en los pacientes en estudio fueron: Edad materna mayor de 35 años, edad gestacional al nacer <32 semanas de gestación, la ocurrencia de asfixia neonatal, de encefalopatía hipóxica isquémica, hemorragia intraparenquimatosa, la presencia de parálisis de Erb Duchenne y la presencia de fibrosis quística.
4. Los factores relacionados con el manejo que incrementaron de forma significativa el riesgo de mortalidad asociada a candidemia, fueron el no uso de sonda nasogástrica y la necesidad de ventilación mecánica. Los factores relacionados con la presentación clínica y exámenes de laboratorio que incrementaron el riesgo de mortalidad fueron la aparición de escleroedematoso, letargia, piel marmórea, aspecto séptico, PCR Elevada y la presencia de anemia.

XII. RECOMENDACIONES

10.1. Al servicio de Neonatología

1. Valorar la implementación de toma de antígenos séricos (Ag manano) en pacientes menores de 32 SDG con malformaciones congénitas en forma de realizar una detección oportuna en pacientes de alto riesgo de mortalidad por candidemia.

10.2. Al hospital

2. Favorecer la realización completa de aislamiento? de levadura y sensibilidad ya que contamos con pacientes cuya muestra no fue estandarizada (9.4% de los controles y 10% de los casos) y nuestro estudio considera *Candida guilliermondi* como levadura altamente resistente y como factor de riesgo de mortalidad.

10.3. Al Ministerio de Salud

1. Recomendamos tomar en cuenta los resultados de este estudio que brinda información sobre los factores de riesgo asociados a mortalidad por candidemia y garantizar que las pautas para el tratamiento antifúngico empírico efectivo en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales a nivel nacional se basen en la información generada por la vigilancia continua de la ocurrencia de candidemia y sus perfiles de resistencia a los antifúngicos. Los médicos y los microbiólogos del hospital deben revisar continuamente los perfiles de sensibilidad y ajustar la terapia antifúngica empírica en consecuencia.

2. Promover el llenado de una ficha estándar y base estructurada para la vigilancia y seguimiento de los pacientes recién nacidos con candidemia, que facilite la vigilancia e intervención oportuna y la identificación de factores de riesgo modificables en los recién nacidos que son ingresados a la unidad de terapia intensiva.

10.4. A la comunidad académica y científica

1. Diseñar estudios prospectivos que permitan validar los resultados de este estudio, e identificar otros potenciales factores de riesgo relevantes.

2. Llevar a cabo estudios que permitan diferenciar el riesgo atribuible de cada factor, para establecer qué factores deben ser intervenidos con prioridad.
3. Analizar el impacto de los factores de riesgo prevalentes sobre la frecuencia de las cepas bacterianas aisladas, y explorar la presencia de cepas multirresistentes.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- Ahangarkani, F., Shokohi, T., Rezai, M. S., Ilkit, M., Mahmoodi Nesheli, H., Karami, H., . . .
. Badali, H. (2020). Epidemiological features of nosocomial candidaemia in neonates, infants and children: A multicentre study in Iran. *Mycoses*, 63(4), 382-394. doi:10.1111/myc.13053
- Aliaga, S., Clark, R. H., Laughon, M., Walsh, T. J., Hope, W. W., Benjamin, D. K., . . .
Smith, P. B. (2014). Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*, 133(2), 236-242.
- Arsenault, A. B., & Bliss, J. M. (2015). Neonatal Candidiasis: New Insights into an Old Problem at a Unique Host-Pathogen Interface. *Curr Fungal Infect Rep*, 9(4), 246-252. doi:10.1007/s12281-015-0238-x
- Benedict, K., Roy, M., Kabbani, S., Anderson, E. J., Farley, M. M., Harb, S., . . .
Vallabhaneni, S. (2018). Neonatal and Pediatric Candidemia: Results From Population-Based Active Laboratory Surveillance in Four US Locations, 2009-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 7(3), e78-e85. doi:10.1093/jpids/piy009
- Bustos, R. O., & Acuña, M. E. (2006). Infecciones por candida en neonatología. *Revista chilena de pediatría*, 77(3), 254-258.
- Calley, J. L., & Warris, A. (2017). Recognition and diagnosis of invasive fungal infections in neonates. *J Infect*, 74 Suppl 1, S108-s113. doi:10.1016/s0163-4453(17)30200-1
- Caparo Ingram, E., Vasquez Vega, M., Norero, X., Saez-Llorens, X., DeAntonio, R., &
Rodriguez Barria, E. (2019). [Risk factors and lethality associated with neonatal candidemia in a neonatal unit]. *Rev Chil Pediatr*, 90(2), 186-193. doi:10.32641/rchped.v90i2.717
- Colombo, A. L., Cortes, J. A., Zurita, J., Guzman-Blanco, M., Matute, T. A., de Queiroz Telles, F., . . . Sifuentes, J. (2013). Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina. *Revista Iberoamericana de Micología*, 30(3), 150-157.
- Colomer, B. F., Cotallo, G. C., & Sastre, J. L. (2016). Neonatal invasive candidiasis in Spain: an epidemiological study from the “Grupo de Hospitales Castrillo”. *American Journal of Perinatology*, 33(S 01), A012.

- Fu, J., Ding, Y., Wei, B., Wang, L., Xu, S., Qin, P., . . . Jiang, L. (2017). Epidemiology of *Candida albicans* and non-*C.albicans* of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. *BMC Infect Dis*, *17*(1), 329. doi:10.1186/s12879-017-2423-8
- Fu, J., Wang, X., Wei, B., Jiang, Y., & Chen, J. (2016). Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. *Am J Infect Control*, *44*(11), 1321-1325. doi:10.1016/j.ajic.2016.03.026
- Galván, B., & Mariscal, F. (2006). Epidemiología de la candidemia en UCI. *Revista iberoamericana de micología*, *23*(1), 12-15.
- Harrington, R., Kindermann, S. L., Hou, Q., Taylor, R. J., Azie, N., & Horn, D. L. (2017). Candidemia and invasive candidiasis among hospitalized neonates and pediatric patients. *Current medical research and opinion*, *33*(10), 1803-1812.
- Hsu, J.-F., Lai, M.-Y., Lee, C.-W., Chu, S.-M., Wu, I.-H., Huang, H.-R., . . . Tsai, M.-H. (2018). Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC infectious diseases*, *18*(1), 194.
- Hsu, J. F., Lai, M. Y., Lee, C. W., Chu, S. M., Wu, I. H., Huang, H. R., . . . Tsai, M. H. (2018). Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infect Dis*, *18*(1), 194. doi:10.1186/s12879-018-3100-2
- Izquierdo, G., & Santolaya, M. (2014). Invasive candidiasis in newborns: diagnosis, treatment and prophylaxis. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*, *31*(1), 73-83.
- Izquierdo, G., & Santolaya, M. E. (2014). Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Revista chilena de infectología*, *31*(1), 73-83.
- Khan, E. A., Choudhry, S., Fatima, M., & Batool, Z. (2015). Clinical spectrum, management and outcome of neonatal candidiasis. *J Pak Med Assoc*, *65*(11), 1206-1209.
- Klingspor, L., Tortorano, A. M., Peman, J., Willinger, B., Hamal, P., Sendid, B., . . . Doczi, I. (2015). Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clin Microbiol Infect*, *21*(1), 87.e81-87.e10. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.011

- Kumar, R., Kumar, P., Singh, M. K., Singh, S., Goyal, A., Prakash, G., & Singh, V. K. (2016). Neonatal Candida infection: Risk factors and sensitivity pattern. *Journal of Neonatology*, 30(4), 25-28.
- Lai, M. Y., Hsu, J. F., Chu, S. M., Wu, I. H., Huang, H. R., Lin, C. C., . . . Tsai, M. H. (2017). Breakthrough candidemia in children: clinical and microbiological characteristics, therapeutic strategies and impact on outcomes. *Future Microbiol*, 12, 695-705. doi:10.2217/fmb-2016-0223
- López Muñiz, L. d. C. (2015). *Evolución clínico-quirúrgica de los neonatos con Malformaciones Gastrointestinales egresados del servicio de Neonatología, de El Hospital Infantil de Nicaragua, Manuel de Jesús Rivera, La mascota; durante el período de Enero a Diciembre de 2010*. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-Managua,
- Lovero, G., De Giglio, O., Montagna, O., Diella, G., Divenuto, F., Lopuzzo, M., . . . Montagna, M. T. (2016). Epidemiology of candidemia in neonatal intensive care units: a persistent public health problem. *Ann Ig*, 28(4), 282-287. doi:10.7416/ai.2016.2107
- Manzoni, P., Benjamin, D. K., Hope, W., Rizzollo, S., Del Sordo, P., Stronati, M., . . . Farina, D. (2011). The management of Candida infections in preterm neonates and the role of micafungin. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 24 Suppl 2, 24-27. doi:10.3109/14767058.2011.604929
- Manzoni, P., Mostert, M., & Castagnola, E. (2015). Update on the management of Candida infections in preterm neonates. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 100(5), F454-F459.
- Manzoni, P., Mostert, M., & Castagnola, E. (2015). Update on the management of Candida infections in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 100(5), F454-459. doi:10.1136/archdischild-2012-303350
- Melo, B. F., Aguiar, M. B., Bouzada, M. C. F., Aguiar, R. L., Pereira, A. K., Paixão, G. M., . . . Oliveira, E. A. (2012). Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns. *Pediatric Nephrology*, 27(6), 965-972.

- Pemán, J., & Quindós, G. (2016). Aspectos actuales de las enfermedades invasoras causadas por *Candida* y otros hongos levaduriformes. *Revista iberoamericana de micología*, 33(3), 133-139.
- Piening, B. C., Geffers, C., Gastmeier, P., & Schwab, F. (2017). Pathogen-specific mortality in very low birth weight infants with primary bloodstream infection. *PLoS One*, 12(6), e0180134. doi:10.1371/journal.pone.0180134
- Robinson, J., Pham, H., Bloom, B., & Wittler, R. (2012). Risk factors for persistent candidemia infection in a neonatal intensive care unit and its effect on mortality and length of hospitalization. *Journal of Perinatology*, 32(8), 621-625.
- Rodrigues, L. S., Motta, F. A., Picharski, G. L., Vasconcelos, T. M., Ricciari, M. C., & Dalla-Costa, L. M. (2019). Invasive candidiasis: Risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. *Medicine (Baltimore)*, 98(23), e15933. doi:10.1097/md.00000000000015933
- Roig Álvarez, T., Perurena Lancha, M., Martínez Machín, G., Barrios Rentería, Y., Hechavarría Calderín, C. E., & Santurio Gil, A. (2017). Candidiasis invasiva en una unidad de cuidados intensivos neonatales de La Habana. *Revista Cubana de Pediatría*, 89(3), 0-0.
- Roilides, E. (2011). Invasive candidiasis in neonates and children. *Early human development*, 87, S75-S76.
- Sandhu, R., Dahiya, S., Sayal, P., & Budhani, D. (2017). Increased role of nonalbicans *Candida*, potential risk factors, and attributable mortality in hospitalized patients. *Journal of Health Research and Reviews*, 4(2), 78.
- Santolaya, M. E., Matute, T. A., de Queiroz Telles, F., Colombo, A. L., Zurita, J., Tiraboschi, I. N., . . . Sifuentes, J. (2013). Recomendaciones para el manejo de la candidemia en neonatos en América Latina. *Revista iberoamericana de micología*, 30(3), 158-170.
- Singh, G., & Raksha, A. (2013). Candidal infection: epidemiology, pathogenesis and recent advances for diagnosis. *Bulletin of Pharmaceutical and Medical Sciences (BOPAMS)*, 1(1).
- Solís Luna, A. K. (2014). *Infecciones por especies de candida en neonatos*. Universidad de San Carlos de Guatemala,

- Spiliopoulou, A., Dimitriou, G., Jelastopulu, E., Giannakopoulos, I., Anastassiou, E., & Christofidou, M. (2012). Neonatal intensive care unit candidemia: epidemiology, risk factors, outcome, and critical review of published case series. *Mycopathologia*, *173*(4), 219-228.
- Strollo, S., Lionakis, M. S., Adjemian, J., Steiner, C. A., & Prevots, D. R. (2016). Epidemiology of Hospitalizations Associated with Invasive Candidiasis, United States, 2002-2012(1). *Emerg Infect Dis*, *23*(1), 7-13. doi:10.3201/eid2301.161198
- Thakre, R. (2011). Systemic fungal infections-emerging infection in newborn. *Journal of Neonatology*, *25*(2), 69-72.
- Tsai, M. H., Hsu, J. F., Yang, L. Y., Pan, Y. B., Lai, M. Y., Chu, S. M., . . . Lu, J. J. (2018). Candidemia due to uncommon *Candida* species in children: new threat and impacts on outcomes. *Sci Rep*, *8*(1), 15239. doi:10.1038/s41598-018-33662-x
- Yu, Y., Du, L., Yuan, T., Zheng, J., Chen, A., Chen, L., & Shi, L. (2013). Risk factors and clinical analysis for invasive fungal infection in neonatal intensive care unit patients. *American journal of perinatology*, *30*(07), 589-594.
- Yusef, D., Shalakhti, T., Awad, S., Algharaibeh, H., & Khasawneh, W. (2018). Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol*, *59*(1), 35-41. doi:10.1016/j.pedneo.2017.06.001
- Zapata, D. F. (2018). Susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* causante de candidemia en neonatos del área de UCIN de Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León.

XIV. ANEXOS

14.1. Ficha de recolección

Número de ficha: _____	
A. Características generales de las madres y los recién nacidos	
• Edad de la madre	
• Procedencia	
• Sexo del recién nacido	
• Edad gestacional al nacer (semanas)	
• Peso al nacer (gramos)	
• Edad en días al diagnóstico	
• Peso al diagnóstico (gramos)	
• Vía de nacimiento	
B. Mortalidad por candidemia	
• Ocurrencia de mortalidad en recién nacidos ingresados a UCI	
• Año de ocurrencia de la muerte	
C. Perfil microbiológico	
• Germen aislado	
• Patrón de sensibilidad	
• Patrón de resistencia	
D. Manifestaciones clínicas	
• Escleroedematoso	
• Hipoactividad	
• Fiebre	
• Letargia	
• Apnea	
• Intolerancia a la vía oral	
• Piel marmórea	
• Séptico	
• Distrés respiratorio	
• Asintomático	
E. Parámetro de laboratorio	
• Leucocitos	
• Plaquetas	
• Hto	
• Hemoglobina	

<ul style="list-style-type: none"> • PCR 	
F. Morbilidad neonatal	
<ul style="list-style-type: none"> • Asfixia neonatal 	
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía hipóxica isquémica 	
<ul style="list-style-type: none"> • Parálisis de Erb Duchenne 	
<ul style="list-style-type: none"> • Atresia esofágica 	
<ul style="list-style-type: none"> • Atresia yeyunal 	
<ul style="list-style-type: none"> • Atresia duodenal 	
<ul style="list-style-type: none"> • Gastrosquisis 	
<ul style="list-style-type: none"> • Malformaciones congénitas 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis neonatal tardía 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis neonatal temprana 	
<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción intestinal 	
<ul style="list-style-type: none"> • Íleo meconial por fibrosis quística 	
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística 	
<ul style="list-style-type: none"> • Quilotórax 	
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía 	
<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia intraparenquimatosa 	
<ul style="list-style-type: none"> • Enterocolitis 	
<ul style="list-style-type: none"> • Mielomeningocele 	
<ul style="list-style-type: none"> • Hidrocefalia 	
<ul style="list-style-type: none"> • Otros 	
G. Factores relacionados con el manejo y tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> • Sonda nasogástrica 	
<ul style="list-style-type: none"> • Catéter venoso central 	
<ul style="list-style-type: none"> • Alimentación parenteral parcial 	
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de lípidos 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ventilación mecánica 	
<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos de cualquier tipo 	
<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos de amplio espectro 	
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de más de 2 tipos de antibióticos 	
<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporinas de 3ra generación 	
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de profilaxis de candidemia 	
<ul style="list-style-type: none"> • Administración de piperacilina más tazobactam 	

14.2. Cuadros

Cuadro 1: Mortalidad general en recién nacidos ingresados a UTI neonatal con diagnóstico de egreso de candidemia, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

	Egreso					
	Fallecidos (Casos) n=10		Vivos (Controles) n=32		Total	
	n	%	n	%	n	%
Total	10	23.8	32	76.2	42	100

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 2: Mortalidad por año en recién nacidos ingresados a UTI neonatal con diagnóstico de egreso de candidemia, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

		Egreso					
		Fallecidos (Casos) n=10		Vivos (Controles) n=32		Total	
		n	%	n	%	n	%
Año	2015	1	25.0	3	75.0	4	100
	2016	4	44.4	5	55.6	9	100
	2017	1	8.3	11	91.7	12	100
	2018	2	18.2	9	81.8	11	100
	2019	2	33.3	4	66.7	6	100
Total		10	23.8	32	76.2	42	100

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 3: Asociación entre la cepa de *Candida* aislada y la mortalidad en recién nacidos ingresados a UTI neonatal con diagnóstico de egreso de candidemia, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

	Egreso				Total		Chi ² p*
	Fallecidos (Casos) n=10		Vivos (Controles) n=32		n	%	
	n	%	n	%			
<i>Germen aislado</i>							
<i>Candida Albicans</i>	0	0.0	1	3.1	1	2.4	0.690
<i>Candida Famata</i>	1	10.0	4	12.5	5	11.9	
<i>Candida Guillermondi</i>	6	60.0	9	28.1	15	35.7	
<i>Candida Parapsilosis</i>	3	30.0	11	34.4	14	33.3	
<i>Candida Peliculosa</i>	0	0.0	2	6.3	2	4.8	
<i>Candida Spp</i>	0	0.0	3	9.4	3	7.1	
<i>Candida Tropicalis</i>	0	0.0	1	3.1	1	2.4	
<i>Candida Ciferri</i>	0	0.0	1	3.1	1	2.4	
<i>Comparación de C. Guillermondi vs otros</i>							
C. Guillermondi	6	60.0	9	28.1	15	35.7	0.066
Otros	4	40.0	23	71.9	27	64.3	
Total	10	100.0	32	100.0	42	100.0	

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 4: Asociación entre el patrón de sensibilidad-resistencia y la mortalidad en recién nacidos ingresados a UTI neonatal con diagnóstico de egreso de candidemia, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

	Grupo				Chi ²
	Fallecidos (Casos) n=10		Vivos (Controles) n=32		p
Patrón de sensibilidad					
	n	%	n	%	
Sensible a anfotericina	2	22.2	29	100	0.001
Sensible a fluconazol	2	22.2	21	72.4	0.007
Sensible a caspofungina	7	77.8	29	100	0.009
Sensible a voriconazol	9	100	26	89.7	0.315
No estandarizada	1	10	3	9.4	0.953
Patrón de resistencia					
Sin datos de resistencia a los fármacos disponibles	0	0	24	75	0.001
Resistente a caspofungina	2	20	0	0	0.042
Resistente a anfotericina y fluconazol	7	70	0	0	0.001
Resistente fluconazol	0	0	2	6.3	0.323
Resistente a voriconazol	0	0	3	9.4	0.132
No estandarizada	1	10	3	9.4	0.124

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 5: Factores de riesgo de mortalidad por candidemia relacionado con la cepa aislada, y su patrón de sensibilidad y resistencia a antifúngicos, en recién nacidos ingresados en UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

Factores de riesgo		Grupo				p*	OR**	IC 95%***	
		Casos		Controles				LI	LS
		n	%	n	%				
Germen aislado	C. Guillemondi	6	60.0	9	28.1	0.066	3.8	0.9	16.9
	Otros	4	40.0	23	71.9				
Resistencia a anti fúngico de primera línea	Si	9	90.0	2	6.3	0.000	135.0	10.9	1666.8
	No	1	10.0	30	93.8				

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

**OR=Odd ratio;

***IC=Intervalo de confianza; LI=límite inferior; LS=Límite superior.

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 6: Características generales de la madre y de los recién nacidos ingresados a UTI neonatal con diagnóstico de egreso de candidemia, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.
(n=42).

	<i>Media (±)</i>	<i>Mediana (rango)</i>
Edad de la madre	21.8 (6.3)	19.0 (14-40)
	<i>n</i>	<i>%</i>
Procedencia		
Urbano	25	59.5
Rural	17	40.5
Edad gestacional al nacer (semanas)	36.0 (3.8)	37.0 (27-40.0)
Peso al nacer (gramos)	2,259.5 (777.1)	2,305 (1,100-3,540)
Edad en días al diagnóstico	29.8 (26.2)	20 (10-117)
Peso al diagnóstico (gramos)	2,225.2 (746.8)	2,340 (948-4,000)
	<i>n</i>	<i>%</i>
Sexo del recién nacido		
Femenino	25	59.5
Masculino	17	40.5

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 7: Asociación entre las características generales de la madre y de los recién nacidos ingresados a UTI neonatal con diagnóstico de egreso de candidemia y mortalidad, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

		Egreso				Chi ²		p
		Fallecidos (Casos) n=10		Vivos (Controles) n=32		Total n	%	
		n	%	n	%			
Edad de la madre	<20	4	40.0	18	56.3	22	52.4	0.033
	20-35	4	40.0	14	43.8	18	42.9	
	>35	2	20.0	0	0.0	2	4.8	
Área de residencia habitual	Rural	6	60.0	19	59.4	25	59.5	0.972
	Urbana	4	40.0	13	40.6	17	40.5	
Edad gestacional al nacer	<32	4	40.0	3	9.4	7	16.7	0.052
	32-36	1	10.0	11	34.4	12	28.6	
	37 o más	5	50.0	18	56.3	23	54.8	
	>32 SG	6	60.0	29	90.6	35	83.3	0.023
	<32 SG	4	40.0	3	9.4	7	16.7	
Peso al nacer en gramos	<1500	3	30.0	8	25.0	11	26.2	0.833
	1500 a 2500	4	40.0	11	34.4	15	35.7	
	>2500	3	30.0	13	40.6	16	38.1	
	<2500	7	70.0	16	50.0	23	54.8	0.267
	>2500	3	30.0	16	50.0	19	45.2	
Sexo	Masculino	7	70.0	18	56.3	25	59.5	0.439
	Femenino	3	30.0	14	43.8	17	40.5	
Vía de nacimiento	Vaginal	3	30.0	18	56.3	21	50.0	0.147
	Cesárea	7	70.0	14	43.8	21	50.0	
Total		10	100.0	32	100.0	42	100.0	

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 8: Factores de riesgo de mortalidad por candidemia asociados a las características de la madre y de los recién nacido ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

Factores de riesgo		Grupo				p	OR	IC 95%	
		Casos		Controles				LI	LS
		n	%	n	%				
Edad de la madre	>35 años	8	80	32	100	0.033	NE		
	<35 años	2	20	0	0				
Edad gestacional al nacer	<32 SG	4	40.0	3	9.4	0.023	6.4	1.1	36.6
	>32 SG	6	60.0	29	90.6				

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

**OR=Odd ratio;

***IC=Intervalo de confianza; LI=límite inferior; LS=Límite superior.

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 9: Asociación entre la morbilidad neonatal y la mortalidad en recién nacidos ingresados a UTI neonatal con diagnóstico de egreso de candidemia, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

		Grupo				Total		Chi ²
		Casos		Controles		n	%	p
		n	%	n	%			
Asfixia neonatal	Si	7	70.0	12	37.5	19	45.2	0.071
	No	3	30.0	20	62.5	23	54.8	
Encefalopatía hipóxica isquémica	Si	7	70.0	6	18.8	13	31.0	0.002
	No	3	30.0	26	81.3	29	69.0	
Parálisis de Erb Duchenne	Si	3	30.0	1	3.1	4	9.5	0.012
	No	7	70.0	31	96.9	38	90.5	
Sepsis neonatal tardía	Si	0	0.0	3	9.4	3	7.1	0.315
	No	10	100.0	29	90.6	39	92.9	
Sepsis neonatal temprana	Si	4	40.0	14	43.8	18	42.9	0.834
	No	6	60.0	18	56.3	24	57.1	
Quilotorax	Si	0	0.0	2	6.3	2	4.8	0.418
	No	10	100.0	30	93.8	40	95.2	
Neumonía	Si	0	0.0	2	6.3	2	4.8	0.418
	No	10	100.0	30	93.8	40	95.2	
Hemorragia intraparenquimatosa	Si	2	20.0	0	0.0	2	4.8	0.010
	No	8	80.0	32	100.0	40	95.2	
Enterocolitis	Si	0	0.0	5	15.6	5	11.9	0.183
	No	10	100.0	27	84.4	37	88.1	
Malformación congénita	Si	9	90.0	13	41.9	22	53.7	0.008
	No	1	10.0	18	58.1	19	46.3	
Atresia Intestinal	Si	3	30.0	7	21.9	10	23.8	0.598
	No	7	70.0	25	78.1	32	76.2	
Gastrosquisis	Si	4	40.0	2	6.3	6	14.3	0.008
	No	6	60.0	30	93.8	36	85.7	
Obstrucción intestinal	Si	0	0.0	1	3.1	1	2.4	0.572
	No	10	100.0	31	96.9	41	97.6	
Íleo meconial por fibrosis quística	Si	2	20.0	1	3.1	3	7.1	0.071
	No	8	80.0	31	96.9	39	92.9	
Fibrosis quística	Si	4	40.0	2	6.3	6	14.3	0.008
	No	6	60.0	30	93.8	36	85.7	
Mielomeningocele	Si	2	20.0	0	0.0	2	4.8	0.010
	No	8	80.0	32	100.0	40	95.2	
Hidrocefalia	Si	2	20.0	0	0.0	2	4.8	0.010
	No	8	80.0	32	100.0	40	95.2	

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 10: Factores de riesgo de mortalidad por candidemia dependientes de la morbilidad neonatal, de los recién nacido ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

Factores de riesgo		Grupo				p	OR	IC 95%	
		Casos		Controles				LI	LS
		n	%	n	%				
Asfixia neonatal	Si	7	70	12	37.5	0.071	3.9	0.8	18
	No	3	30	20	62.5				
Encefalopatía hipóxica isquémica	Si	7	70	6	18.8	0.002	10.1	2	51
	No	3	30	26	81.3				
Parálisis de Erb Duchenne	Si	3	30	1	3.1	0.012	13.3	1.2	147.5
	No	7	70	31	96.9				
Fibrosis quística	Si	2	20	0	0	0.01	5	2.7	9.3
	No	8	80	32	100				
Hemorragia intraparenquimatosa	Si	2	20	0	0	0.01	5	2.7	9.3
	No	8	80	32	100				
Malformación congénita	Si	9	90	13	41.9	0.008	12.5	1.4	110.9
	No	1	10	18	58.1				
Gastrosquisis	Si	4	40	2	6.3	0.008	10	1.5	67.6
	No	6	60	30	93.8				
Íleo meconial por fibrosis quística	Si	2	20	1	3.1	0.071	7.8	0.6	96.6
	No	8	80	31	96.9				
Fibrosis quística	Si	4	40	2	6.3	0.008	10	1.5	67.6
	No	6	60	30	93.8				
Mielomeningocele	Si	2	20	0	0	0.01	5	2.7	9.3
	No	8	80	32	100				
Hidrocefalia	Si	2	20	0	0	0.01	5	2.7	9.3
	No	8	80	32	100				

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

**OR=Odd ratio;

***IC=Intervalo de confianza; LI=límite inferior; LS=Límite superior.

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 11: Asociación entre la presentación clínica de la candidemia al momento del diagnóstico y la mortalidad en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

Manifestaciones	Fallecidos (Casos) n=10		Vivos (Controles) n=32		Chi ²
	n	%	n	%	p
Escleroedematoso	4	40.0%	3	9.4%	0.023
Hipoactividad	2	20.0%	4	12.5%	0.554
Fiebre	1	10.0%	3	9.4%	0.953
Letargia	4	40.0%	1	3.1%	0.002
Apnea	1	10.0%	2	6.3%	0.688
Intolerancia a la vía oral	2	20.0%	2	6.3%	0.196
Piel marmórea	7	70.0%	4	12.5%	0.001
Séptico	6	60.0%	3	9.4%	0.001
Distrés respiratorio	3	30.0%	3	9.4%	0.104
Asintomático	1	10.0%	12	37.5%	0.031

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 12: Asociación entre el comportamiento de parámetros de laboratorio seleccionados, determinados a al momento del diagnóstico, y la mortalidad en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

		Egreso		T de Student
		Fallecido	Vivo	p
Leucocitos	N	10	32	0.348
	Media	15950	12748	
	Desviación estándar	14803	6954	
	Media de error estándar	4681	1229	
Plaquetas	N	10	32	0.532
	Media	163300	134463	
	Desviación estándar	144298	124958	
	Media de error estándar	45631	22090	
Hto	N	10	32	0.001
	Media	28.9	43.8	
	Desviación estándar	4.0	6.6	
	Media de error estándar	1.3	1.2	
Hemoglobina	N	10	32	0.001
	Media	10.2	14.5	
	Desviación estándar	1.0	2.0	
	Media de error estándar	0.3	0.3	
PCR	N	10	30	0.001
	Mediana	12	0	
	Mínimo	0	0	
	Máximo	24	12.00	

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 13: Asociación entre los factores relacionados con el manejo y tratamiento y la mortalidad en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

	Grupo				Chi 2
	Fallecidos (Casos) n=10		Vivos (Controles) n=32		
	n	%	n	%	p
Sonda nasogástrica	7	70.0	31	96.9	0.0120
Catéter venoso central	10	100.0	28	87.5	0.2400
Alimentación parenteral parcial	7	70.0	13	40.6	0.1040
Uso de lípidos	4	40.0	8	25.0	0.3590
Ventilación mecánica	9	90.0	19	59.4	0.073
Antibióticos de cualquier tipo	10	100.0	32	100.0	-
Antibióticos de amplio espectro	9	90.0	29	90.6	0.9530
Uso de más de 2 tipos de antibióticos	10	100.0	30	93.8	0.4180
Cefalosporinas de 3ra generación	7	70.0	28	87.5	0.1950
Profilaxis de candidemia	1	10.0	4	12.5	0.811
Piperacilina más tazobactam	0	0.0	2	11.1	0.3940
	<i>M (±)</i>	<i>Md (rango)</i>	<i>M (±)</i>	<i>Md (rango)</i>	
Estancia hospitalaria	57 (29)	40 (26-106)	47 (27)	40 (17-120)	0.328

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

Fuente: Expediente clínico

Cuadro 14: Factores de riesgo de mortalidad por candidemia dependientes de la presentación clínica de la enfermedad, los marcadores de laboratorio de la candidemia y el manejo instaurado, en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019.

		Grupo				p	OR	IC 95%	
		Casos		Controles				LI	LS
		n	%	n	%				
Presentación									
Escleroedematoso	Si	4	40	3	9.4	0.023	6.4	1.1	36.6
	No	6	60	29	90.6				
Letargia	Si	4	40	1	3.1	0.002	20.7	2	218.7
	No	6	60	31	96.9				
Piel marmórea	Si	7	70	4	12.5	0	16.3	3	90.4
	No	3	30	28	87.5				
Séptico	Si	6	60	3	9.4	0.001	14.5	2.6	82.3
	No	4	40	29	90.6				
Laboratorio									
PCR Elevada	PCR Elevada	1	10	12	40	0.079	0.2	0	1.5
	PCR negativa	9	90	18	60				
Anemia	Si	8	80	1	3.1	0	124	9.9	1546
	No	2	20	31	96.9				
Manejo									
No uso de sonda nasogástrica	Si	4	40	1	3.1	0.002	20.7	2	218.7
	No	6	60	31	96.9				
Ventilación mecánica	Si	9	90	19	59.4	0.073	6.2	0.7	54.6
	No	1	10	13	40.6				

*Nota: Un resultado se considera significativo si $p < 0.05$

**OR=Odd ratio;

***IC=Intervalo de confianza; LI=límite inferior; LS=Límite superior.

Fuente: Expediente clínico