

# Incidencia de fungemia en la unidad de recién nacidos del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá en el periodo comprendido desde el 01 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2018

Maria Sánchez-Tordecilla<sup>1</sup>, Ana Bertolotto-Cepeda<sup>2</sup>, Yaris Vargas-Vaca<sup>3</sup>, Lina Paola Montaña-Jimenez<sup>4</sup>, Adriana Bohórquez-Peñaranda<sup>5</sup>

## Resumen

**Objetivo:** determinar la incidencia de fungemia en neonatos del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, y caracterizar a los que desarrollaron infección fúngica invasora, en el periodo entre 2008 y 2018.

**Material y método:** estudio de casos y controles anidado a una cohorte retrospectiva, con información obtenida de las bases de datos de los departamentos de microbiología y estadística, así como las historias clínicas.

**Resultados:** En el periodo de estudio se atendieron en total 12.905 neonatos; población en la cual se encontró una tasa de incidencia de 6,2 por 10.000 pacientes con una distribución equitativa por sexos y una mediana de edad gestacional de 36,5 semanas, siendo el principal agente causal la *Candida albicans* (50%). En los casos se reportó uso de antibiótico de amplio espectro en el 75%, de nutrición parenteral en el 100%, cirugía previa en el 75% (principalmente de tipo gastrointestinal 83,3%), uso de catéter venoso central en el 100% e inicio de alimentación trófica temprana en el 12,5%. Finalmente, no se documentó uso de corticoides postnatales en la muestra.

**Conclusiones:** se encontró una baja incidencia de fungemia en el HUSI, lo que refuerza la no necesidad de implementar el uso de profilaxis antimicótica de forma estandarizada en nuestra institución. Entre los casos identificados, la patología quirúrgica gastrointestinal surgió como la condición clínica prevalente debido a los requerimientos de uso de nutrición parenteral por catéter venoso central.

**Palabras clave:** neonato, fungemia, candidemia.

## Incidence of fungemia in San Ignacio's University Hospital neonatal care unit in Bogotá, in the period between January 1, 2008 and December 31, 2018

## Abstract

**Objective:** To establish the incidence of neonatal fungemia and characterize the clinical variables of invasive fungal infection cases at the University Hospital of San Ignacio in Bogotá (HUSI), Colombia, between 2008 and 2018.

**Material and method:** Case-control study nested in a retrospective cohort, with information obtained from databases of the departments of microbiology and statistics, as well as clinical records.

**Results:** In the study period, a total of 12,905 neonates were attended; with an incidence rate of 6.2 per 10,000 patients, with an equal distribution by sex and a median gestational age of 36.5 weeks. *Candida albicans* was the main causal agent (50%). In the cases, the use of broad-spectrum antibiotics was reported in 75%, parenteral nutrition in 100%, previous surgical intervention in 75% (mainly gastrointestinal type 83.3%), use of central venous catheter in 100% and start of early trophic feeding in 12.5%. Remarkably the use of postnatal corticosteroids was not documented in the cases group.

**Conclusions:** We found a low incidence of fungemia in our institution. This suggests that antifungal prophylaxis may not be advisable in our context. In the few patients with invasive fungal infection, the most frequent related condition was gastrointestinal surgical diseases. This is likely to be related to prolonged parenteral nutrition throughout central venous catheters.

**Keywords:** neonate, fungemia, candidemia.

1 Pediatra. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá/Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-4944-4772>.

2 Neonatóloga. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá/Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-9795-6866>.

3 Neonatóloga. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá/Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-7006-7660>.

4 Neonatóloga. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá/Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-0723-8842>.

5 Epidemióloga. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá/Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-6880-6516>.

\* Autor para correspondencia: o

Correo electrónico: msanchezt@javeriana.edu.co

Recibido: 25/10/2021; Aceptado: 14/04/2022

Cómo citar este artículo: M. Sánchez-Tordecilla, *et al.* Incidencia de fungemia en la unidad de recién nacidos del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá en el periodo comprendido desde el 01 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2018. *Infectio* 2022; 26(4): 407-412

## Introducción

Los avances científicos han permitido mejorar la tasa de supervivencia y pronóstico de pacientes de alto riesgo neonatal. Lo que ha suscitado nuevos retos dado que han emergido complicaciones previamente infrecuentes.

Las infecciones representan el 36% de las muertes neonatales anuales<sup>1</sup>, siendo la sepsis tardía responsable del 21% de muertes en recién nacidos de muy bajo peso al nacer<sup>2</sup>; cantidad aún más alarmante cuando se trata de infección fúngica invasora (IFI), dado que la mortalidad es un desenlace frecuente que se presenta hasta en un 25-55% de los casos<sup>3</sup>. Esta corresponde a la tercera causa de infecciones<sup>2</sup>, genera una carga económica importante para los sistemas de salud y disminuye el vínculo de madre e hijo<sup>2,4</sup>.

Específicamente en pacientes de extremado bajo peso al nacer se reporta una prevalencia de hasta 20%<sup>5-7</sup>; cifra que disminuye en recién nacidos de bajo peso, donde reportan prevalencias alrededor del 3%<sup>5,8,9</sup>. Por otro lado, hablando de agentes infecciosos: *Candida albicans* es el agente más frecuentemente aislado (69% de los casos), pero también se han documentado *Candida no albicans*; principalmente *parapsilopsis* (11-58%), seguida de *glabrata* (23%) y, en menor proporción *Candida tropicales*, *guilliermondi*, *orthopsilosis*, *krusei* y *lusitaniae* (en ningún caso mayor del 2%). Así mismo, hay informes de micosis invasiva por *Malassezia pachydermatis*, *Aspergillus fumigatus* y *flavus*, *Cryptococcus*, *Zygomycosis* y *Trichosporidio*<sup>4,5,10-17</sup>.

A pesar de los pocos estudios que existen, se han identificado diferentes factores de riesgo asociados a la IFI, donde la mayoría están directamente relacionados con la inmadurez inmunológica del recién nacido, especialmente prematuros. Existen unos primarios como: edad gestacional, principalmente prematuridad extrema, y muy bajo peso al nacer. Y otros secundarios como: uso previo y prolongado de antibiótico de amplio espectro, alimentación parenteral, procedimientos quirúrgicos (sobre todo abdominales), uso de catéter venoso central y ventilación mecánica, al igual que factores inmunosupresores como uso previo de corticoides<sup>2-6,15</sup>.

Según el Consenso de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer/Invasivo (EORTC/MSG), la definición de IFI implica un cultivo positivo para hongo<sup>18</sup>. Sin embargo, en la actualidad existe controversia sobre el rendimiento de las pruebas diagnósticas en la población neonatal<sup>6</sup>. Esto conlleva dificultades en el diagnóstico y por lo tanto en la metodología de estudios, por lo cual no se cuenta con gran cantidad de literatura que abarque la epidemiología de esta entidad. Actualmente a nivel nacional existe el "Consenso Colombiano Para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad por *Candida* Spp. en Niños y Adultos", publicado por la Asociación Colombiana de Infectología en 2019, pero éste no incluye a la población neonatal<sup>19</sup>. Por lo tanto el abordaje y tratamiento están influenciados por las tasas de prevalencia de cada hospital y en consecuencia cada institución ha desarrollado guías propias<sup>19-21</sup>.

Finalmente, es de resaltar que han surgido estrategias para la prevención, optimización del diagnóstico y manejo de esta patología. Sin embargo, actualmente hay incertidumbre en la evidencia que soporta dichas prácticas<sup>2-5,7,13</sup>. Por todo lo anterior, en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) se decidió estudiar la incidencia de esta patología y caracterizar a los que desarrollaron la IFI.

## Materiales y métodos

Estudio avalado por el Comité de Investigación y Ética institucional de la Facultad de Medicina y del HUSI, acta #114 del 21 de mayo de 2020.

Se realizó un estudio de casos y controles anidado a una cohorte retrospectiva. La información fue extraída de bases de datos de los departamentos de microbiología, estadística y de historias clínicas. La población de estudio fueron todos los neonatos atendidos en el HUSI entre el 01/01/2008-31/12/2018. Se tomaron hemocultivos en pacientes con sospecha clínica y los casos fueron aquellos que en la base de datos contaban con un hemocultivo positivo para hongo tipificado en el laboratorio del hospital; pero se excluyeron aquellos con diagnóstico confirmado de fungemia previo al ingreso a la institución. Los controles se seleccionaron de manera aleatoria y fueron aquellos pacientes hospitalizados más de 15 días en el mismo periodo, pero sin diagnóstico de fungemia; fueron pareados por Ballard al nacer +/- una semana de diferencia, sexo y año de nacimiento, con una relación de tres controles por caso. De acuerdo a lo revisado en la literatura se seleccionaron las variables de estudio.

### Manejo de datos y análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés estudiadas; los datos obtenidos de las variables cuantitativas se presentan con proporciones y frecuencias, y las variables cualitativas se presentan con medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó un análisis bivariado para comparar las variables principales descritas en la literatura. Además, se realizó un análisis post-Hoc para la variable inicio de alimentación trófica temprana.

## Resultados

Durante los años de estudio se atendieron en total 12.905 pacientes, y solo 8 desarrollaron IFI, lo que equivale a una incidencia de 6,2 por 10.000 pacientes. Los patógenos aislados fueron *Candida albicans* ( $n=4$ ), seguido de *Candida tropicalis* ( $n=2$ ), *parapsilopsis* ( $n=1$ ) y *guilliermondii* ( $n=1$ ). Los resultados completos de las variables de estudio se muestran en las Tabla 1 y 2.

Coincidió que la distribución por sexos fue equitativa. Agrupando la distribución del Ballard al nacer en rangos entre 27-28 semanas ( $n=3$ ) y de 36-39 semanas ( $n=5$ ), sin pacientes entre las 29-35 semanas. Los controles tuvieron una mediana de peso más baja.

**Tabla 1.** Variables demográficas

Variable	Casos (n=8)	Controles (n=24)
<b>Sexo</b>		
Femenino	50%	50%
Masculino	50%	50%
<b>Ballard al nacer (semanas)</b>		
Mínimo	27	27
Mediana	36,5	36,5
Máximo	39	39
<b>Peso al nacer (gramos)</b>		
Mínimo	723	500
Mediana	2.497,5	1.580
Máximo	4.4890	3.590

**Tabla 2.** Resultados de variables

Variable	Casos (n=8)	Controles (n=24)
Uso de antibiótico de amplio espectro	75% (n=6)*	83,3% (n=20)°
Necesidad de cirugía	75% (n=6)*	37,5% (n=9)°
Uso de catéter venoso central	100% (n=8)*	75% (n=18)°
Uso de catéter venoso central por >20 días	50% (n=4)*	22,2% (n=4)°
Uso de nutrición parenteral	100% (n=8)*	54,2% (n=13)°
Necesidad de ventilación mecánica	87,5% (n=7)*	66,7% (n=16)°
Uso de corticoides postnatales	0% (n=0)*	20,8% (n=5)°
Hospitalización en otra institución antes del ingreso a HUSI	50% (n=4)*	20,8% (n=5)°
Inicio de alimentación trófica en las primeras 72 horas de vida	12,5% (n=1)*	75% (n=18)°
Uso de probióticos	0% (n=0)*	0% (n=0)°
Uso de profilaxis antimicótica	0% (n=0)*	8,3% (n=2)°
*previo a la infección fúngica invasora; °durante toda la hospitalización		

La mediana de días de uso de *antibióticos de amplio espectro* fue de 2.5 días de diferencia más en los casos que en los controles.

Entre los casos que requirieron algún *procedimiento quirúrgico previo al desarrollo de la fungemia*, el 83,3% fue de tipo gastrointestinal. Mientras que en los controles la principal indicación fue cirugía cardiovascular.

La mediana de días de *uso de nutrición parenteral* fue de 13 días en ambos grupos. La mediana de días de *uso de catéter venoso central* en casos y controles fue de 21 y 14,5 respectivamente. Se decidió dicotomizar esta variable con un punto de corte de 20 días, teniendo en cuenta la mediana de días de uso de los casos; encontrando un uso más prolongado en los casos (ver Figura 1).

Se documentó una mediana de *necesidad de ventilación mecánica* de 9 días en casos y 9,5 días en controles. Solo se encontró *uso de corticoides postnatales* en un porcentaje de los controles.

La mediana de casos que ingresaron remitidos posterior a la *estancia en otra institución*, fue de 4,5 días y en los controles la mediana fue de 2 días (Ver Figura 2).

El OR calculado para la variable *alimentación trófica en las primeras 72 horas*, que fue de 0,047 con un intervalo de confianza del 95% entre 0,0048-0,47, y un *p* valor < 0,01.

Los casos recibieron antifúngicos de forma terapéutica únicamente, y entre los controles fue necesario el uso de terapia empírica antimicótica ante la alta sospecha clínica; en un paciente con Anfotericina B liposomal y un paciente con Fluconazol.

## Discusión

La IFI se ha convertido en una preocupación real de todas las unidades de recién nacidos, especialmente en las que manejan pacientes de alta complejidad<sup>2,5-7,20</sup>. Además, entre sus fortalezas está el hecho de que permitió describir la frecuencia de presentación de esta patología, y facilitó la descripción de las características clínicas de los sujetos que la presentaron, con lo cual se plantearon hipótesis sobre los factores de exposición asociados a la aparición de dicha condición.

La incidencia es más baja que lo reportado en la literatura mundial. Un estudio español encontró una incidencia de 32,6 casos por 100.000 nacidos vivos por año<sup>11</sup>. Y es llamativo que en HUSI se atienden 250 prematuros por año aproximadamente, sin embargo, en nuestro estudio este grupo poblacional se vio menos afectado que los recién nacidos a término o cercanos al término.

El *peso* fue una variable que no se controló, pero teniendo condiciones similares de riesgo, es llamativo que los controles tuvieran en promedio menos peso. Esto es clínicamente significativo, dado que esta variable es un factor de riesgo importante reportado en muchos estudios<sup>2-9,15</sup>. El HUSI maneja un gran número de pacientes con restricción del crecimiento intrauterino, por lo que esta distribución puede ser explicada por el azar y por un tamaño de muestra pequeño que influyó en una menor variabilidad de resultados.

A pesar de la distribución equitativa en el uso de antibióticos de amplio espectro, se encontraron pocos casos de fungemia. Posiblemente en relación al programa de uso racional de antibióticos articulado por neonatología, infectología pediátrica, enfermería y farmacia. Lo que es concordante con lo descrito en la literatura, dado que el uso regulado de estos disminuye la presentación de infecciones invasoras y por gérmenes resistentes<sup>7,22-25</sup>.

Cabe aclarar que en el grupo de los casos la mayoría de los pacientes se encontraban en postoperatorios de cirugías gastrointestinales, lo que conlleva a un impedimento para el inicio de alimentación trófica temprana y, consecuentemente a la indicación de uso de nutrición parenteral y catéter venoso central, por periodos prolongados. Al revisar los datos re-

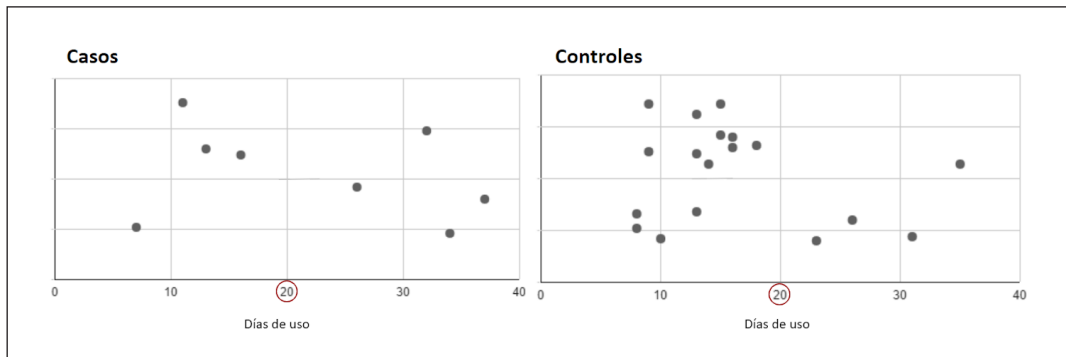


Figura 1. Días de uso de catéter venoso central

colectados se encontró casi una semana de diferencia de uso de catéter venoso central entre casos y controles (ver Figura 1); documentando que el 100% de los casos que tuvieron más de 20 días de uso de acceso central fueron aquellos que se encontraban en postquirúrgicos gastrointestinales, lo que refleja que los que desarrollaron la fungemia estuvieron más tiempo expuestos. Todo lo anterior, permite afirmar que en este estudio, la necesidad de cirugía gastrointestinal generó un impacto importante, ya que condicionó a la presencia de otros factores de riesgo, generando un aumento de la vulnerabilidad. Este hallazgo es concordante con lo descrito en la literatura, donde la cirugía gastrointestinal es considerada uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de fungemia, dado que según reportan el tracto gastrointestinal es un sitio con una alta colonización por *Candida*<sup>2-4,15,26</sup>. Incluso existe un estudio realizado en Inglaterra entre 2004-2010 que encontró que 4 de 5 recién nacidos con peso >1,500 gramos y que habían presentado IFI, además tenían antecedente reciente de cirugía abdominal<sup>3</sup>.

En el grupo de casos no se documentó uso de corticoides post-natales, dado que las patologías que presentaron estos pacientes no tenían indicación para su uso. Además, teniendo en cuenta que se encontró una muestra pequeña de pacientes, la probabilidad de encontrar este potencial factor de exposición era baja. Sin embargo, en los controles un porcentaje sí precisaron su uso en relación a que eran prematuros con ventilación mecánica prolongada. Pero estas prácticas han cambiado y ahora hay manejos más conservadores, semejante a lo encontrado en la literatura, donde reportan un 6,7-10% de uso<sup>2-4,15</sup>.

Sobre la alimentación trófica, fue llamativo que la mayoría de controles recibieron nutrición trófica en las primeras 72 horas, a diferencia de los casos. La literatura sostiene que la alimentación enteral temprana puede ser una medida agregada para mejorar el sistema inmunológico de los prematuros<sup>16</sup>. Existen reportes donde describen que pacientes que recibieron alimentación temprana desarrollaron menos frecuentemente candidiasis<sup>27</sup>, así mismo que el 61,5% de los pacientes con IFI recibieron la alimentación enteral después del tercer día de vida<sup>4</sup>. En este estudio en particular, hay que tener en cuenta que los expuestos tenían un impedimento importante para su indicación dado que la mayoría requirieron cirugías gastrointestinales.

En cuanto al uso de probióticos, es de aclarar que no se usan de rutina en HUSI, ya que se cuentan con altas tasas de alimentación con leche materna, la cual contiene los probióticos ideales. A diferencia de lo recomendado en varios estudios, donde reportan su uso de rutina para la prevención de IFI<sup>9,16,26</sup>.

Entre las limitantes durante la realización del estudio, se encontró un pequeño número de casos en la población de estudio, y algunos pacientes presentaron condiciones clínicas que podrían actuar como modificadoras del efecto.

Finalmente, el estudio pone en evidencia la importancia de muchos de los factores de riesgo descritos en la literatura mundial. Sin embargo, también lleva a analizar la pertinencia de prácticas y recomendaciones farmacológicas frecuentemente usadas en las unidades de recién nacidos. Dado que

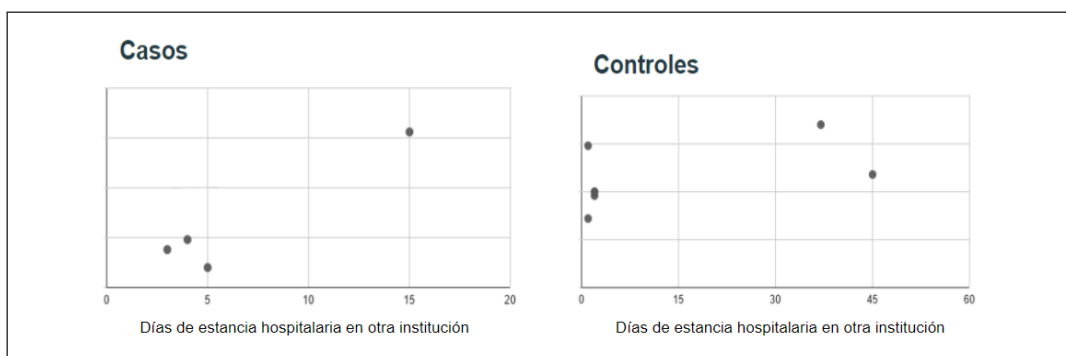


Figura 2. Días de estancia hospitalaria en otra institución previo al ingreso a HUSI

en el HUSI, se ha optado por la implementación de prácticas médicas más conservadoras y reguladas, que incluyan el trabajo coordinado del personal involucrado en una atención segura de pacientes. Esto ha conseguido que se disminuya la invasión con dispositivos médicos en general y se minimice el uso de medicamentos, conductas que podrían favorecer la aparición de IFI.

Es por esto, que los resultados favorecen la decisión como institución de no usar profilaxis antifúngica ni probióticos, y da pie para continuar fortaleciendo los programas y equipos de trabajo actuales. Además, esta conducta está también sustentada en la morbilidad adicional que generan los antimicóticos, en pacientes que de por sí ya tienen una condición de riesgo significativa<sup>28-31</sup>.

## Agradecimientos

Al semillero de investigación *Nattus*, a la oficina de Estadística y a la oficina de Microbiología del Hospital Universitario San Ignacio.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia el proyecto se clasifica como sin riesgo, ya que fue un estudio netamente observacional y no se experimentó con los pacientes.

**Confidencialidad de datos.** Se garantizó la protección de datos y confidencialidad de información bajo la plataforma RedCap, en la cual los pacientes fueron anonimizados. En este proyecto no se expuso al neonato a riesgo alguno, puesto que fue una investigación netamente observacional retrospectiva, por lo cual no requirió consentimiento informado.

**Privacidad.** Los autores declaran que en este artículo no se mencionan datos personales ni aparece información que permita identificar a los pacientes.

**Financiación.** Los autores declaran no haber obtenido ayuda financiera, para la realización de esta investigación.

**Conflicto de intereses.** Este estudio se llevó a cabo por personal capacitado, los cuales lo realizaron de forma voluntaria y declararon que no presentan ningún interés en particular que puedan generar conflictos.

## Bibliografía

- Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *J Infect.* 2014;68(SUPPL1):S24–32. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.011>
- Yu Y, Du L, Yuan T, et al. Risk factors and clinical analysis for invasive fungal infection in neonatal intensive care unit patients. *Am J Perinatol.* 2013;30(7):589–594. doi:10.1055/s-0032-1329688
- Oeser C, Vergnano S, Naidoo R, et al. Neonatal invasive fungal infection in England 2004–2010. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(9):936–941. doi:10.1111/1469-0691.12578
- Baptista MI, Nona J, Ferreira M, et al. Invasive fungal infection in neonatal intensive care units: a multicenter survey. *J Chemother.* 2016;28(1):37–43. doi:10.1179/1973947814Y.0000000222
- Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Tavares da Silva Penteado S, de Araújo Motta F, Pontarolo R. Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2017;185:129–135.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2017.02.039
- Tezer H, Canpolat FE, Dilmel U. Invasive fungal infections during the neonatal period: diagnosis, treatment and prophylaxis. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(2):193–205. doi:10.1517/14656566.2012.647685
- Garland JS, Uhing MR. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2009;36(1):1–13. doi:10.1016/j.clp.2008.09.005
- Kirpal H, Gathwala G, Chaudhary U, Sharma D. Prophylactic fluconazole in very low birth weight infants admitted to neonatal intensive care unit: randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):624–628. doi:10.3109/14767058.2015.1013933
- Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2013;30(2):131–141. doi:10.1055/s-0032-1333413
- Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7901763. doi:10.1155/2017/7901763
- Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(3):224–229. doi:10.1097/01.inf.0000202127.43695.06
- Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, Anastassiou ED, Christofidou M. Neonatal intensive care unit candidemia: epidemiology, risk factors, outcome, and critical review of published case series. *Mycopathologia.* 2012;173(4):219–228. doi:10.1007/s11046-011-9498-3
- Manzoni P, Farina D, Leonessa M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics.* 2006;118(6):2359–2364. doi:10.1542/peds.2006-1311
- Howell A, Isaacs D, Halliday R; Australasian Study Group For Neonatal Infections. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(6):F429–F433. doi:10.1136/adf.2008.157123
- Calley JL, Warris A. Recognition and diagnosis of invasive fungal infections in neonates. *J Infect.* 2017;74 Suppl 1:S108–S113. doi:10.1016/S0163-4453(17)30200-1
- Pana ZD, Kougia V, Roilides E. Therapeutic strategies for invasive fungal infections in neonatal and pediatric patients: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(5):693–710. doi:10.1517/14656566.2015.1013936
- Dessi A, Liori B, Caboni P, et al. Monitoring neonatal fungal infection with metabolomics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27 Suppl 2:34–38. doi:10.3109/14767058.2014.954787
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813–1821. doi:10.1086/588660
- Oñate JM, Rivas P, Pallares C, Saavedra CH, Martínez E, Coronell W, et al. Colombian consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of *Candida* spp. disease in children and adults. *Infectio* 2019; 23(3): 271–304. doi: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v23i3.792>.
- Pérez-Camacho P, Pino-Escobar J, Cleves-Luna D, Torres-Mosquera A, Rosso-Suarez F, Ballesteros-Castro A. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. *Infectio* 2018; 22(3): 141–146. doi: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v22i3.725>.
- Escandón P, Chow NA, Caceres DH, et al. Molecular Epidemiology of *Candida auris* in Colombia Reveals a Highly Related, Countrywide Colonization With Regional Patterns in Amphotericin B Resistance. *Clin Infect Dis.* 2019;68(1):15–21. doi:10.1093/cid/ciy411
- Álviz F. Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños. *Rev An pediatría.* 2010;6:221–30. doi: 10.1016/S1696-2818(10)70040-8.
- Peñaranda Pérez, Iván. Uso racional de antibióticos. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría.* 2011;50(3), 150–151. Recuperado de [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752011000300001&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752011000300001&lng=es&tlng=es).
- Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010–2011. *JAMA.* 2016;315(17):1864–1873. doi:10.1001/jama.2016.4151

25. Hernández Contreras M, Hernández Torres A, Gómez Gómez J, Ruiz Gómez J, Canteras Jordanad M, García Vázquez E. Influencia en la evolución de los pacientes con bacteriemia/candidemia de la participación activa del especialista clínico en Patología Infecciosa. Estudio de una cohorte prospectiva. *Infectio* 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i1.639>
26. Hu HJ, Zhang GQ, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics Prevent Candida Colonization and Invasive Fungal Sepsis in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(2):103-110. doi:10.1016/j.pedneo.2016.06.001
27. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84-92. doi:10.1542/peds.2004-2292
28. Izquierdo, Giannina, & Santolaya, María Elena. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Revista chilena de infectología*. 2014;31(1):73-83. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000100011>
29. Scott BL, Hornik CD, Zimmerman K. Pharmacokinetic, efficacy, and safety considerations for the use of antifungal drugs in the neonatal population. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(7):605-616. doi:10.1080/17425255.2020.1773793
30. Puia-Dumitrescu M, Smith PB. Antifungal Drugs in Newborns and Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(6):1389-1402. doi:10.1016/j.pcl.2017.08.013
31. Roberts JK, Stockmann C, Constance JE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterials, antifungals, and antivirals used most frequently in neonates and infants. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(7):581-610. doi:10.1007/s40262-014-0147-0