

11237
2ej
145

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital de Pediatría CMN, IMSS

Profesor Titular

Tutor
[Signature]

I. M. S. S. - C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
MAYO
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

CANDIDIASIS SISTEMICA

[Signature]

Tesis de Post - Grado

Curso de Especialización en Pediatría

Presenta:

ALFONSO RODRIGUEZ CAMARA

MEXICO, D. F. 1985

FALLA DE ORIGEN
NO SIS!



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Págs.
INTRODUCCION	
MATERIAL Y METODOS	2
RESULTADOS	2
DISCUSION	8
RESUMEN	10
CUADROS	11
BIBLIOGRAFIA	15

INTRODUCCION

La septicemia es un padecimiento que contribuye en forma importante a la morbilidad y mortalidad de los neonatos y en nuestro medio su principal causa son las bacterias gram negativas (1). Se ha dado poca importancia a la infección sistémica por especies de Cándida, básicamente Cándida albicans, la cual se consideraba rara hasta antes de la década de los 70 (2-4), pero su incidencia ha aumentado con el advenimiento de las unidades de cuidado intensivo neonatal que permiten una mayor sobrevivencia de los niños pretérmino, y en aquellos con peso menor de 1500 g se ha observado hasta en un 3 a 4% (5,6). Su letalidad se ha calculado en 70% (5), aunque en fechas recientes se ha observado una mayor sobrevivencia, aún en pacientes muy pequeños (5-8).

En el Departamento de Neonatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social no se tiene evaluada su incidencia y letalidad, además de observar un aparente aumento en su presentación en 1983; -

por lo que se consideró conveniente analizar la experiencia del Servicio en relación a este padecimiento.

MATERIAL Y METODOS

Se revisó el archivo clínico del Departamento de Neonatología y el de Anatomía Patológica de los años 1980-1984. Se encontraron 15 pacientes con Candidiasis sistémica (CS); en 13 de ellos el diagnóstico se hizo en vida por el aislamiento de *Cándida* en sangre, en orina o en otros sitios fuera de su habitat natural que es el tubo digestivo; y en los dos restantes el diagnóstico se hizo por patología al demostrar invasión por este hongo en uno o varios órganos (5,9,10).

RESULTADOS

En el Cuadro 1 se señala que la incidencia de CS en los años evaluados varió de 0 a 1.3% de los ingresos al Departamento y de 0 a 5% de los pacientes que padecieron septicemia.

En el Cuadro 2 se muestran las características clínicas de los pacientes; destaca que solo cu

tro de ellos pesaron más de 2000 g al nacer, tres fueron a término, nueve correspondieron al sexo masculino y la edad al diagnóstico varió desde los 15 hasta los 136 días. En la mayoría se identificó infección bacteriana a distintos niveles además de otros problemas, básicamente relacionados con la prematuridad.

En el Cuadro 3 se analizan los factores de riesgo para CS. Cinco de los pacientes tuvieron catéter umbilical, - 12 catéter venoso central, 11 requirieron de asistencia a la ventilación, un número igual de alimentación parenteral y todos recibieron antimicrobianos de amplio espectro.

En el cuadro 4 se observa que la Cándida se aisló -- principalmente en orina y sangre, aunque también se demostró en articulación, pulmones y líquido abdominal. Once de los 15 pacientes recibieron tratamiento antimicótico, siete con Amfotericina B, tres con Ketoconazole y - uno con la combinación de ambos. La dosis de Amfotericina varió de 0.15 a 1mg/kg/ día y su duración de 1 a 25 - días; para el ketoconazole fue de 3.5 a 4.5 mg/kg/día y 2 a 12 días respectivamente. Como complicaciones, un pa-

ciente que recibió Amfotericina presentó insuficiencia renal transitoria.

De los once pacientes con tratamiento, ocho curaron y tres fallecieron, y de los cuatro que no lo recibieron fueron uno y tres respectivamente. De los pacientes sin tratamiento, a dos no se les administró por haberse hecho el diagnóstico postmortem, a otro porque el cultivo llegó el día de su defunción y el sobreviviente no lo recibió por encontrarlo asintomático y en muy buen estado general al recibir el resultado del hemocultivo.

La edad promedio en que se hizo el diagnóstico por el cultivo fué de 58 días, y en el 13% de los casos se hizo por autopsia, similar a lo encontrado previamente (5,8). Esto habla de la dificultad para establecer el diagnóstico, y aunque a otras edades se ha empleado métodos diferentes al cultivo para identificar CS, tales como cromatografía de gas-líquido, pruebas serológicas y reacción de precipitinas (5,9,12), se considera que en el recién nacido estas pruebas no son útiles (5,8,16). Por otro lado, el crecimiento de los hongos en el cultivo en general es más lento que el de las bacterias lo -

cual contribuye a retraso en el tratamiento (8), como su cedió en dos de los pacientes que fallecieron.

El aislamiento de Cándida predominó en orina, situación acorde con otros trabajos (5,8), sin embargo debe descartarse que su presencia no sea contaminación de piel y se ha sugerido que para considerarlo una verdadera candiduria deben existir alteraciones en el examen de orina (8), criterio que se siguió en estos pacientes. Se cree que el examen microscópico de orina y su cultivo son útiles para diagnosticar CS, incluso superiores al hemocultivo mismo (18), por lo que se ha pensado que la sola presencia de hifas en orina puede justificar el tra tamiento antimicótico (10,16,18). Sin embargo la mayo ría opino que para indicarlo es necesario tener un culti vo positivo en un paciente con signología. Por otra parte, aunque en el adulto un cultivo positivo puede indi car candidemia transitoria y permitirle quedar sin trata miento, el recién nacido con cultivos positivos y signos clínicos debe recibirlo por las consecuencias de la CS - y la dificultad para localizarla y combatirla, sobre todo el neonato pretérmino (5,8).

En el estudio no se evaluaron las manifestaciones - clínicas de CS, y las descritas en otros trabajos (5, 8,14).son inespecíficas y hacen pensar en septicemia - de cualquier etiología. Una orientación al diagnóstico pudiera ser la falta de respuesta a los antimicrobianos en un paciente con los factores predisponentes señalados y debe realizarse (además) fondo de ojo por la elevada frecuencia de lesiones micóticas a ese nivel, fácilmente identificables (8,11).

Se ha descrito una elevada frecuencia de afección - del sistema nervioso central en CS, asociada a una mayor letalidad (18), sin embargo en otros estudios y en la presente serie no se encontró, pero debe buscarse - en forma intencionada mediante cultivo y citoquímico - de LCR ya que pudiera requerir un tratamiento más agresivo (18).

Aunque se ha observado una toxicidad elevada para - la Anfotericina (7), en general a las dosis empleadas es poco importante y transitoria (5,17,19,20) como la de la experiencia actual. En base a estudios farmacológicos (5,7) se ha sugerido que su dosis máxima sea 0.5

mg/kg/día y no 1 mg/kg/día como es lo habitual (8,16,19, 20), y quizá también debiera evaluarse la duración de su administración ya que a pesar de que se utilizó por menor tiempo del referido (5,7,8,16,17,19,20) los resultados son satisfactorios. Aun cuando la experiencia con el ketoconazole para CS es pobre, este medicamento puede ser una alternativa útil en el tratamiento, a la dosis recomendada para el neonato de 5 mg/kg/día (10,21,22).

La sobrevida en el presente estudio fue de 60% la cual se considera aceptable y es similar a la de trabajos recientes (5,8). Esto obliga por un lado a sospechar e identificar en forma oportuna la CS y por otro a instituir un tratamiento antimicótico intensivo a los pacientes con tal diagnóstico.

DISCUSION

La incidencia de CS varió de 0 a 1.3% en relación a los ingresos al Departamento, aunque en los niños pretérmino alcanzó hasta un 2.5%, lo cual es ligeramente menor a lo comunicado recientemente (5,6,8,11). La cifra más alta es del período de 1983 el cual se consideró como -- una verdadera epidemia ya que los casos se presentaron -- en un lapso de 6 meses, lo cual habla de factores intra-hospitalarios que favorecen la diseminación de Cándida -- (4,8).

En relación a la edad gestacional, aunque se ha mencionado que los neonatos a término tienen factores pre-disponentes distintos a los de los pretérmino, básicamente malformaciones congénitas (8,12), esto no se observó. La mayoría de los pacientes tuvieron menos de 33 semanas de gestación y patología múltiple, lo cual obliga a una hospitalización prolongada y al uso de métodos invasivos tales como intubación endotraqueal, instalación de catéteres arteriales y venosos, y a la administración de ali-mentación parenteral. Estos factores se han mencionado -- como predisponentes de CS (2,5,8,13,14), sin que se pue

da definir la importancia relativa de cada uno de ellos. En esta serie por ejemplo, tanto el catéter venoso central que algunos consideran factor principal (8,22), como la asistencia a la ventilación y la alimentación parenteral se utilizaron en un número igual de pacientes; de esta última se ha sugerido que su concentración elevada de glucosa pudiera contribuir al crecimiento y diseminación de Cándida (15). Si bien las técnicas de cuidado intensivo neonatal han aumentado la supervivencia de los neonatos pretérmino, también han favorecido la aparición de infecciones intrahospitalarias (4,5), las cuales obligan al uso de múltiples antimicrobianos, que a su vez permiten el sobrecrecimiento de Cándida y su diseminación -- (5,8,13,16).

RESUMEN

Se presenta el análisis de 15 pacientes con Candidia sis sistémica (CS) en una unidad de cuidado intensivo - neonatal, dos de ellos diagnosticados en autopsia. La mayoría fueron productos pretérmino con peso menor de - 2000 g, estancia hospitalaria prolongada y tuvieron antecedentes de catéter umbilical o venoso central, ali- mentación parenteral, asistencia a la ventilación, in- fecciones bacterianas a distintos niveles y uso de múl- tiples antimicrobianos. Los sitios de donde se aisló -- Cándida con más frecuencia fueron orina y sangre. Como tratamiento se empleó Anfotericina, Ketoconazole o am- bos y la sobrevida fue del 60%, la cual es aceptable y similar a estudios recientes.

Se considera que el diagnóstico de CS es difícil y a veces tardío. Debe sospecharse en un neonato pretérmino con uno o más de los factores predisponentes y que ade- más presente signología de septicemia y no responde a - los antimicrobianos, o bien se le demuestra el hongo en orina o en cualquier otro sitio.

CUADRO I. INCIDENCIA DE CANDIDIASIS SISTEMICA EN RELACION A INGRESOS Y A PACIENTES CON SEPTICEMIA.

	INGRESOS	CANDIDIASIS SISTEMICA		PACIENTES CON SEPTICEMIA	CANDIDIASIS SISTEMICA	
		n	%		n	%
1980	773	2	0.26	160	2	1.2
1981	692	0	0.0	167	0	0.0
1982	748	0	0.0	151	0	0.0
1983	683	9	1.3	179	9	5.0
1984	783	4	0.51	165	4	2.4

CUADRO 2. CARACTERISTICAS CLINICAS DE 15 PACIENTES
CON CANDIDIASIS SISTEMICA

PACIENTE	PESO AL NACER (g)	EDAD GES TACIONAL (Semanas)	SEXO	EDAD AL DIAGNOS TICO (Días)	OTROS DIAGNOSTICOS*
RMG	1750	31	M	42	ARS, M, S, APE, HPIV
CJN	1800	31	M	23	ECN, S, HPIV
GFW	1350	35	F	21	NIU
LRN	3270	40	F	15	HPIV, IRA, EHI, IVU
GNG	760	27	M	57	HPIV, SDR, PCA, APE, IRA, DBP
LCF	2120	40	F	41	ECN, PCA, S, IVU, IRA
BCM	1050	26	F	136	SDR, HPIV, ARS, ECN, S
AQN	1100	30	F	39	ECN, BN, IRA, S, CID
OMN	1100	30	M	29	S, IRA, PROB. MUC, PROB. BN
VCR	1600	33	M	60	NIU, PNT, DBP, S, IVU, PCA, OST
MSJ	1350	31	M	30	SDR, BN, IVU, PCA
LOHN	1625	35	M	121	ECN, S, EPEN
MGF	1200	32	M	28	SDR, ARS, PCA
CAN**	3200	43	M	--	SAM, EHI, DR
MGN**	2300	36	F	--	GEI, ECN, HB, PROB. S, PROB. CID

*ARS= Apnea recurrente secundaria, M=Meningoencefalitis, S=Septicemia, APE=Atelectasia post-extubación, HPIV=Hemorragia peri-intraventricular, ECN=Enterocolitis necrosante, NIU=Neumonía intrauterina, IRA=Insuficiencia renal aguda, EHI=Encefalopatía hipóxico-isquémica, IVU=Infección de vías urinarias, SDR=Síndrome de dificultad respiratoria, PCA=Persistencia de conducto arterioso, DBP=Displasia broncopulmonar, BN=Bronconeumonía, CID=Coagulación intravascular diseminada, MUC=Mucoviscidosis, PNT=Pneumotórax, OST=Osteomielitis, EPEN=Ependimitis, SAM=Síndrome de aspiración de meconio, DR=Displasia renal, GEI=Gastroenteritis infecciosa, HB=Hepatitis bacteriana.

**Diagnosticados por autopsia.

CUADRO 3. EVALUACION DE ALGUNOS FACTORES DE RIESGO
EN 15 PACIENTES CON CANDIDIASIS SISTEMICA

PACIENTE	GATETER* UMBI- VENOSO LICAL CENTRAL		ASISTEN- CIA* A LA VEN- TILACION	ALIMEN- TACION PAREN- TERAL*	ANTIMICROBIANOS **							
	Ak	Am			Cf	C1	D	G	T/S	OTROS		
RMG	S17	32	22	21	23	6	--	21	4	6	11	Pa-10
CJN	?	27	2	17	25	13	--	25	--	3	--	--
GFV	?	12	24	7	29	8	25	6	--	8	--	--
LRN	9	--	--	--	11	11	--	--	--	11	--	--
GNG	--	31	64	31	27	15	15	--	7	--	9	--
LCF	--	53	--	28	29	3	--	9	7	20	25	Cb-14
CM	2	43	--	29	48	12	--	35	--	5	--	--
AQN	?	9	5	6	9	S17	--	7	S17	S17	--	K-7
OMN	--	11	3	10	23	7	--	12	4	7	--	M-10
VCR	10	42	42	29	42	8	--	6	28	7	27	Ni-11
MSJ	--	21	23	21	21	8	20	9	--	--	--	--
LDRN	--	13	--	S17	S17	S17	--	S17	S17	S17	--	--
MGF	?	--	S17	--	S17	S17	--	S17	--	S17	--	--
CAN***	10	--	3	--	--	7	--	--	--	7	--	--
MGN***	--	3	3	--	12	--	--	3	--	--	--	Cb-1 Ne-1

* : Se señalan los días de duración.

? : Se desconoce el dato.

S17: Se desconocen los días de duración.

-- : No tuvieron el antecedente.

** : Se señalan los días de duración de los antimicrobianos

Ak=Amikacina, Am=Ampicilina, Cf=Cefotaxima, C1=Cloramfenicol, D=Dicloxacilina,
G=Gentamicina, T/S=Trimetoprim/Sulfametoxazol, Pa=Penicilina sódica, Cb=Carbe-
nicilina, K=Kenamicina, M=Metronidazol, Ni=Nistatina, Ne=Neomicina.

*** Diagnostico por autopsia.

CUADRO 4. SITIOS DE CULTIVO, TRATAMIENTO Y EVOLUCION
DE 15 PACIENTES CON CANDIDIASIS SISTEMICA

PACIENTE	LOCALICACION DE CANDIDA				AMF		KT		EVOLUCION
	SANGRE	ORINA	CATETER	OTROS+	SI	NO	SI	NO	
RMG	X	X		A	X		X		CURD
CON	X	X			X			X	CURD
GFN		X				X	X		FALLECIO
LRN		X			X			X	CURD
GNG		X	X		X		X		FALLECIO
LCF	X				X			X	CURD
ECM	X					X		X	CURD
AQN				LA,R	X			X	FALLECIO
OMN				R,B	X			X	FALLECIO
VCR		X		JG,ET	X			X	CURD
MSJ	X	X				X	X		CURD
LORN		X			X			X	CURD
MGF	X	X			X			X	CURD
CAN**				P,R	X			X	FALLECIO
MBN**				P	X			X	FALLECIO

* AMF= anfotericina B, KT= Ketoconazole.

+ A= Articulación, LA=Líquido abdominal, R= Riñón, B= Bronquiolos,
JG= Jugo gástrico, ET= Exudado traqueal, P= Pulmones.

** Diagnosticadas por autopsia.

REFERENCIAS

1. Vargas-Origel A, Jasso-Gutiérrez L, Gálvez-de la Vega Ma. Frecuencia y etiología de las bacteremias. Rev -- Mex Ped 1980; 47: 163-6.
2. Klein JD, Yamauchi T, Horlick SP. Neonatal candidiasis, meningitis and arthritis: Observations and a review of the literature. J Pediatr 1972; 81: 31-4.
3. Keller MA, Sellers BB, Melish ME, Kaplan GW, Miller - KE, Mendoza SA. Systemic candidiasis in infants. A case presentation and literature review. Am J Dis - Child 1977; 131: 1260-3.
4. Miller MJ. Fungal infections. En: Remington JS, Klein JD, eds: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 1a. ed. Philadelphia: W B Saunders, 1976: - 637-45.
5. Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P. Systemic candidiasis in very low-birth-weight infant --- (<1500 g). Pediatrics 1984; 73: 138-43.
6. Ward RM, Sattler FR, Dalton AS. Assessment of antifungal therapy in a 800-gram infant with candidal arthritis and osteomyelitis. Pediatrics 1983; 72:234-8.

7. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: Therapeutic toxicity. Pediatrics 1984; 73: 153-7.
8. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: Clinical manifestations and epidemiology. Pediatrics --- 1984; 73:144-52.
9. Edwards JE, Lehrer RI, Stiehm ER, Fischer TJ, Raouf LS. Severe candidal infections. Clinical perspective, immune defense mechanisms, and current concepts of therapy. Ann Intern Med 1978; 89: 91-106.
10. Tuck S. Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole. Arch Dis Child 1980; 55: 903-6.
11. Baley JE, Annable WL, Kliegman RM. Candida endophthalmitis in the premature infant. J Pediatr 1981; 98: 458-61.
12. Stone HH. Studies in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Candida sepsis in children. J Pediatr Surg 1974; 9: 127-33.
13. Johnson DE, Conroy MM, Foker JE, Ferrieri P, Thompson TR. Candida Pperitonitis in the newborn infant. J Pe-

- diatr 1980; 97: 298-300.
14. Larracilla J, Portilla J, Wong SY. Infección generalizada por Cándida. Presentación de 19 casos. Sal -- PÚb Méx 1977; 19: 543-51.
 15. Langdon DR. Fungal infections in premature infants - (Letter). Pediatrics 1984; 74:443.
 16. Noe HN, Tonkin ILD. Renal Candidiasis in the neonate. J Urol 1982; 127: 517-9.
 17. Hill HR, Mitchell TG, Matsen JM, Quie PG. Recovery - from disseminated candidiasis in a premature neonate. Pediatrics 1974; 53: 748-52.
 18. Faix RG. Systemic Candida infections in intensive care nurseries: High incidence of central nervous system involvement J Pediatr 1984; 105: 616-22.
 19. Johnson DE, Thompson TR, Ferrieri P. Congenital candidiasis. Am J Dis Child 1981; 135: 273-5.
 20. Adler S, Randall J, Plotkin SA. Candidal osteomyelitis and arthritis in a neonate. Am J Dis Child 1972; 123: 595-6.
 21. Hughes WT, Bartley DL, Patterson GG, Tufenkeji H. ketocozazole and candidiasis: A controlled study. J In

feut Dis 1983; 147:1060-3.

22. Ginsburg C M, McCracken GH, Olsen K. Pharmacology of ketoconazole suspension in infants and children. Antimicrob Agents Chemoter 1983; 23: 787-9.