

11237
91
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital Juárez de México**

SEPTICEMIA NEONATAL POR CANDIDA

**PRESENTACION DE CUATRO CASOS Y
REVISION DE LA LITERATURA**

TESIS DE POSGRADO

**Que para obtener la Especialidad en
PEDIATRIA MEDICA**

p r e s e n t a

DRA. AURORA MEDINA SANSON

Asesor de Tesis: Dr. Benito Rubén Vega Martínez

México, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



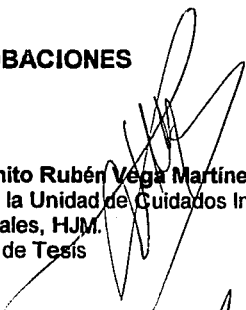
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

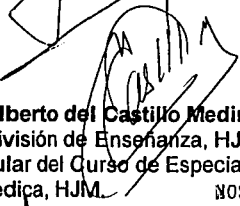
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


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.

APROBACIONES

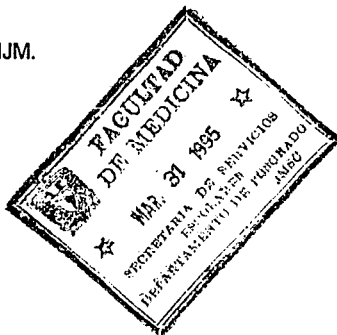

Dr. Benito Rubén Vega Martínez.
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos
Neonatales, HJM.
Asesor de Tesis


Dr. Juan José Zamudio Bustos
Jefe de la División de Pediatría, HJM.


Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina
Jefe de la División de Enseñanza, HJM.
Profesor Titular del Curso de Especialización en
Pediatría Médica, HJM.


SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA


Dr. Aquiles Ayala Ruiz
Director de Investigación y Enseñanza, HJM.



**A todos los que quiero, los que están con nosotros y los que a pesar de
que ya nos dejaron, siempre seguirán presentes**

a mis padres

a mis hermanos

**y con mucho agradecimiento
a mi esposo y a mi hijo
por su apoyo siempre**

**a todos ellos , que de alguna
manera me han dado la
oportunidad tener esta
función en la vida**

...hoy la Pediatría

SEPTICEMIA NEONATAL POR CANDIDA

**PRESENTACION DE CUATRO CASOS Y REVISION DE LA
LITERATURA.**

INDICE

◆ Introducción.....	1
◆ Antecedentes	
◇ Aspectos Históricos	2
◇ Microbiología	3
◇ Taxonomía	4
◇ Patogénesis	5
◇ Transmisión	6
◇ Epidemiología	8
◇ Factores de Riesgo	9
◇ Presentación Clínica	12
◇ Diagnóstico	16
◇ Tratamiento	20
◇ Profilaxis	22
◆ Justificación	25
◆ Objetivos	25
◆ Hipótesis	25
◆ Diseño de la Investigación	26
◆ Criterios de Inclusión	27
◆ Criterios de Exclusión	27
◆ Material y Métodos	28
◆ Presentación de Casos Clínicos	30
◆ Resultados	
◇ Tablas	37
◇ Gráficos	43
◆ Discusión	47
◆ Conclusiones	51
◆ Bibliografía	53

INTRODUCCION

Los avances recientes en el cuidado de los prematuros han resultado en un incremento en la sobrevida global de estos recién nacidos. Las medidas inherentes al mismo manejo del prematuro y el bajo peso que por regla general lo acompaña constituyen factores de riesgo para el desarrollo de Candidiasis Sistémica, de manera que la incidencia de esta patología ha tenido un incremento significativo en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Se trata de una entidad que presenta dificultades diagnósticas, lo que conlleva un retraso en el inicio del tratamiento, y algunas veces es hallazgo de estudios postmortem. De aquí la importancia que tiene el reconocimiento de esta patología.

ANTECEDENTES

El recién nacido es especialmente susceptible a los padecimientos infecciosos, predominando la etiología bacteriana sobre otras causas.

Actualmente las infecciones por hongos, aunque han tomado un papel importante dentro de la patología neonatal, ocupan alrededor del 10º lugar como causantes de Sepsis Neonatal, siendo más frecuentes en el recién nacido de bajo peso.

Candida sp constituye el grupo de hongos con mayor prevalencia como causante de micosis.

ASPECTOS HISTORICOS

Por más de 2000 años, desde la descripción hecha por Hipócrates de las lesiones de la boca de los lactantes, y hasta hace poco más un siglo, la infección era vista sólo como una enfermedad superficial sin importancia. En 1839 Langerbeck identifica por primera vez un hongo de este tipo observándolo en las placas de la boca de un enfermo, y en otras partes del cuerpo al realizar una necropsia. En 1842, Gruby confirma el descubrimiento de Langerbeck y cuatro años más tarde Robin denomina al microorganismo *Oidium albicans*.

Zenker, en 1861 publica la descripción de un paciente con la forma generalizada de la infección. En 1938, François Valleix hace una descripción clínica de la participación pseudomembranosa limitada a la boca y la existencia de una forma generalizada de la infección.

El nombre genérico de *Candida* fue propuesto por Berkhout en 1923 y ha tenido más de 100 sinónimos a través de los años.

Con el advenimiento de la era antibiótica, las infecciones por *Candida* han crecido en forma significativa.

La Candidiasis Sistémica fue inicialmente reconocida en adultos con adicción a drogas, desnutrición o leucemia.

Antes de 1980, los reportes de Candidiasis Sistémica en recién nacidos eran poco frecuentes, y mas bien se presentaban como casos aislados (1, 13, 20, 26, 29). En la década de los 80's, fue observado un aparente incremento en la incidencia de infecciones diseminadas por hongos en recién nacidos, principalmente de la especie *Cándida*, reportándose las primeras series de casos (5, 6, 23, 37, 39, 46).

MICROBIOLOGIA

Candida sp son hongos que muestran un tipo de dimorfismo relacionado con la nutrición. En condiciones de crecimiento favorables y en presencia de carbohidrato fermentable, crece como una levadura por gemación. En medios sin carbohidrato fermentable, y en condiciones semianaerobias, o cuando el contenido de nitrógeno es elevado, la levadura se alarga formando un pseudomicelio, y un micelio acompañado de la producción de blastosporas y clamidosporas.

De acuerdo con lo anterior, puede decirse que *Candida* existe en por lo menos tres formas:

blastosporas o células levadura, tienen forma redondeada a ovoide y miden 1.5 a 6 μm de diámetro y se reproducen asexualmente.

clamidosporas, son de forma similar, pero de mucho mayor tamaño, miden 7 a 17 μm de diámetro y son sólo ocasionalmente vistas en el tejido humano en infección sistémica.

hifas o pseudohifas, son procesos filamentosos que se elongan de la levadura y que al entretorse forman una masa dando lugar al micelio o pseudomicelio. Han sido considerados como la fase tisular de *Candida*, representando invasión más que sólo colonización, aunque se ha demostrado que las blastosporas pueden ser más virulentas que el micelio y que pueden invadir tejidos.

La aparición aislada de formas en levadura generalmente significa existencia saprófita. La aparición de micelio y pseudomicelio es índice de colonización. La presencia de ambas, levaduras y micelio en sangre, orina, esputo y heces indica invasión.

TAXONOMIA

Los hongos del género *Candida* se han considerado dentro del grupo de las levaduras, por ser esta su forma predominante, sin embargo, actualmente algunas especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis* y *Torulopsis glabrata*) son clasificadas como Deuteromicetos u hongos imperfectos por carecer de una fase sexual, mientras que otras especies se agrupan dentro de varios géneros de hongos, pues parecen tener una fase sexual.

Se han identificado más de 150 especies de este género (18), pero sólo a 10 se les ha atribuido enfermedad en el hombre (11, 38, 50) y de ellas, *C. albicans* es la de mayor importancia clínica, ya que ocasiona 80 a 90% de las infecciones, estando en segundo lugar *C. tropicalis*.

Especies de *Candida* clínicamente importantes, en orden decreciente de patogenicidad:

1. - *C. albicans*
2. - *C. tropicalis*
3. - *C. parapsilosis*
4. - *C. guilliermondii*
5. - *C. krusei*
6. - *Torulopsis glabrata*
7. - *C. pseudotropicalis*
8. - *C. stellatoidea*
9. - *C. Lusitaniae*
- 10.- *C. rugosa*

PATOGENESIS

Candida albicans bajo circunstancias habituales posee baja patogenicidad para el humano, pero ésta se incrementa ante la presencia de factores que permiten su proliferación o alteran las defensas del huésped, con la subsecuente penetración de la levadura hacia tejidos profundos, vasos sanguíneos y linfáticos, permitiendo su diseminación.

La patogenicidad de *Candida* depende de su adherencia a los tejidos del huésped, de su variabilidad antigénica, de la producción de enzimas extracelulares y de su capacidad de interferir con las defensas del huésped (38)

Adherencia. Aunque la adhesina específica de *Candida* no ha sido bien definida, se han implicado manoproteínas en forma indirecta, estas proteínas son expresadas preferencialmente en los tubos germinales que tienen mayor adherencia a las células eucarióticas, el receptor de superficie de las células del huésped parece ser la fibronectina, unión posiblemente mediada por el fibrinógeno.

Variabilidad Antigénica. La variabilidad antigénica de *C. albicans* está bien descrita, aunque su efecto en vivo no está muy claro. Los antígenos de superficie no sólo se expresan de manera variable en las diferentes cepas de *C. albicans*, sino que también son variablemente expresados dentro del mismo organismo aislado en diferentes estados metabólicos y morfológicos.

Producción de Enzimas Extracelulares. *C. albicans* elabora una variedad de enzimas extracelulares que actúan como factores de virulencia. Incluyen fosforilasa A y B, lisofosfolipasa y proteasas. Se ha demostrado que la actividad de la proteasa participa en el proceso de invasión. La mayor patogenicidad de *C. albicans* ha sido atribuida a la producción de endotoxina y su liberación de blastosporas rotas.

Interferencia con las Defensas del Huésped. En el huésped inmunocompetente, eventualmente todos los componentes del sistema inmune responden al microorganismo, sin embargo, el hongo ha desarrollado mecanismos que pueden modificar la respuesta normal del sistema inmune. La transformación de blastosporas en pseudohifas o hifas puede estar relacionada con factores de resistencia. Por otra parte, la capacidad de *C. albicans* y *C. stellatoidea* de producir tubo germinal las hace más resistentes a la fagocitosis, siendo un ejemplo de este mecanismo de patogenicidad.

TRANSMISION

Las infecciones por hongos confinadas a estructuras de la piel o que involucran tejidos profundos, son causadas por hongos de vida libre en el suelo, en excretas de animales o de materia orgánica en descomposición, este no es el caso de *Candida*, pues las especies de este género han sido aisladas sólo raramente del suelo, no estando bien establecido el significado de la transmisión

a través del aire, y no se ha demostrado su transmisión de animales a humanos.

La transmisión de *Candida* bajo circunstancias habituales parece requerir del contacto directo de un sitio colonizado con una superficie susceptible, ya sea membrana mucosa o piel.

En el neonato, los organismos son más frecuentemente adquiridos de la madre durante el nacimiento o *in utero* por vía vaginal ascendente o transplacentaria, y aunque la candidemia puede ocurrir durante el embarazo, no se ha descrito la transmisión hematógena de la madre al feto, pero es factible que sea una vía de infección. Cuando se inhalan, ingieren o son inoculados directamente al tejido, estos organismos saprófitos pueden causar infección después del nacimiento en niños con determinada susceptibilidad.

Especies de *Candida*, particularmente *C. albicans* pueden ser aisladas de boca u orofaringe a pocos días del nacimiento y la colonización reportada entre neonatos en unidades de cuidados neonatales varía del 10 al 28.2%, incrementándose conforme se prolonga la hospitalización (44). La transmisión a través de la vagina infectada generalmente resulta en Candidiasis Mucocutánea, pudiendo también ocasionar candidiasis pulmonar primaria severa y frecuentemente fatal.

La infección por *Candida* puede resultar también de amniocentesis diagnóstica.

Otra forma de transmisión con alta incidencia de Candidiasis postnatal es el contacto íntimo con la madre, particularmente la alimentación al seno materno.

Diversos estudios concluyen que la infección neonatal por *Candida* en unidades de cuidados especiales resulta generalmente de infección cruzada, implicando el contacto persona a persona como la principal ruta de transmisión (10, 44)

La contaminación cruzada entre recién nacidos es rara, por lo tanto no es necesario el aislamiento o segregación de los

pacientes infectados, ya que este tipo de medidas tienen poco impacto en las tasas de infección (18).

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de Septicemia Neonatal es variable y oscila entre 3 y 5 por 1000 nacidos vivos, de acuerdo a lo reportado en la literatura mundial (19). En México es de 10 a 15 por 1000 nacidos vivos (3), reportándose una incidencia de 9-36% (36). y de acuerdo con un estudio realizado en el INPer, ocupa el 2º lugar como causa de morbilidad intrahospitalaria en el recién nacido de bajo peso. En el Hospital de Gineco-Obstetricia de CMR, en una revisión de tres años, se encontró un 11% de defunciones por sepsis como causa primaria, lo que corresponde al tercer lugar de dicha serie como causa de muerte neonatal (14).

Las infecciones por hongos generalmente no se tienen en mente en el neonato que manifiesta signos clínicos de septicemia, debido a que la etiología bacteriana, por virus o protozoarios es más común en la enfermedad neonatal aguda.

La epidemiología de la Candidiasis no es clara y varía en los diferentes países y centros hospitalarios; ha tenido variaciones a través del tiempo, y es diferente en los recién nacidos de término y de pretérmino. Se estima que las infecciones sistémicas por hongos ocurren aproximadamente en el 1% de los recién nacidos en la Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (42),

La Candidiasis sistémica neonatal tiene una incidencia de 3 a 4% en el recién nacido con peso <1500 gr. en algunas series, y de 1.6 a 3% en otras (5, 23). Hay muchos reportes que demuestran una mayor incidencia de infección por Candida en recién nacidos prematuros o de bajo peso (5, 16, 23, 39, 42, 46).

En México, la etiología por Candida ni siquiera figura en algunos centros hospitalarios de concentración (3, 32). De acuerdo

con una revisión de tres años hecha en el INPer. Candida ocupa aproximadamente el lugar número 13 como agente etiológico de Septicemia Neonatal (2).

FACTORES DE RIESGO

Son múltiples los factores de riesgo que se han identificado como marcadores de Candidiasis Sistémica y que constituyen alteraciones en las defensas del huésped que permiten el crecimiento del hongo.

1) Prematurez.

Por regla general, el recién nacido prematuro es de bajo peso, esto es, con peso inferior a los 2500 gr. Alrededor del 80% están comprendidos entre 1500 y 2500 gr. y el resto con menos de 1500 gr. Está bien reconocido que la mortalidad neonatal está en relación inversa con el peso del producto, de manera que la mortalidad se incrementa en productos prematuros, teniendo especial relevancia en esta población los procesos infecciosos.

Cualitativamente, el recién nacido en general presenta deficiencias en la inmunidad celular y humoral, de manera que se comporta como inmunocomprometido, situación que por razones obvias de madurez se ve incrementada en el prematuro, de aquí que estos lactantes constituyan un grupo de mayor riesgo para el desarrollo de infecciones, especialmente los de muy bajo peso.

2) Empleo Prolongado de Antibióticos de Amplio Espectro

La supresión de la flora normal por los antibióticos, y consiguiente proliferación de Candida se ha adoptado como el mecanismo más probable, aunque existen antibióticos que pueden

ejercer daño directo sobre la mucosa gastrointestinal especialmente algunos de los que se administran por vía oral, favoreciendo la penetración del hongo.

3) Catéteres Intravasculares

Los catéteres intravasculares permiten un acceso circulatorio seguro, muchas veces vital en el manejo del recién nacido, sin embargo, estas vías no están exentas de complicaciones, y además del riesgo potencial que existe para causar trauma mecánico o trombosis, la incidencia de sepsis relacionada a catéteres se incrementa significativamente cuando se usan en forma prolongada.

En neonatos, dentro de los organismos responsables, domina la etiología bacteriana, principalmente cocos Gram positivos, los organismos gramnegativos y hongos son vistos con menor frecuencia (47).

La etiología es multifactorial, incluyendo la contaminación de soluciones administradas, contaminación en el sitio de conexión entre el catéter y la línea de infusión, contaminación del sitio de entrada en la piel, colonización del catéter endógenamente, muchas veces determinadas por el manejo inadecuado de la vía.

4) Alimentación Parenteral

Se ha demostrado que algunas combinaciones empleadas en alimentación parenteral total son selectivas para el crecimiento de las especies de Candida, por ejemplo, una solución de aminoácidos sintéticos mas dextrosa, lo cual no ocurre con el hidrolizado de caseína mas dextrosa ni con las soluciones de intralipid o glucosa al 10% , de manera que la candidemia ha sido asociada en forma significativa con la alimentación parenteral (28). En algunos reportes se ha encontrado mayor incidencia de infecciones por hongos en pacientes que reciben alimentación parenteral (13), a diferencia de otros en donde predomina la

infección bacteriana. Es de suponer que la cateterización prolongada en estos pacientes tiene un papel primario, pero la frecuencia de sepsis por hongos excede a la septicemia bacteriana asociada a catéteres cuando se emplea alimentación parenteral.

5) Intubación Endotraqueal Prolongada

Constituye en general un factor de riesgo para la adquisición de infección nosocomial, incrementando la posibilidad de colonización del tracto respiratorio, que aunada al factor irritativo local y a la condición inmunológica del recién nacido favorece el desarrollo de neumonía o septicemia, siendo *C. albicans* uno de los agentes etiológicos conocidos. Se ha reportado la presencia de este factor hasta en el 100% de los casos (46).

En México existe una revisión de 187 recién nacidos sometidos a ventilación mecánica, con desarrollo de infección en el 40% y aislamiento del germen en el 80% de estos. Se documentó sólo un caso de *C. albicans*, predominando *S. epidermidis* como causante de infección en los neonatos con ventilación mecánica (35).

6) Cirugía Abdominal o Patología Gastrointestinal.

El tracto gastrointestinal constituye la principal vía de entrada de la Candidiasis invasiva y el desarrollo de Candidiasis Sistémica en pacientes inmunocomprometidos es generalmente endógeno, atribuido a autoinfección por levaduras que colonizan el intestino del paciente.

El compromiso de la mucosa gastrointestinal por asfixia, enterocolitis necrosante o procedimientos quirúrgicos puede permitir la invasión sistémica del organismo.

Con la cirugía abdominal se traspasan las barreras de defensa (piel, mucosa, peritoneo), favoreciendo la entrada de microorganismos.

7) Malnutrición

Se considera como una causa de inmunodeficiencia, con alteraciones en la inmunidad humoral, principalmente IgA, en la inmunidad celular, en el sistema de complemento y en el sistema fagocítico, incrementando por lo tanto, el riesgo de infección.

8) Empleo de Esteroides

Hay evidencias de que los corticoesteroides aumentan la susceptibilidad tisular a la invasión y diseminación por hongos.

Su uso prolongado determina profundos cambios en las defensas del huésped.

Pueden alterar la flora normal del tracto gastrointestinal o producir toxicidad directa a la mucosa, lo que favorece la colonización por gérmenes oportunistas.

Además, este grupo de medicamentos inducen linfopenia con depleción selectiva de las células T circulantes, pudiendo también disminuir la fagocitosis y la migración (probablemente a través de linfocinas); pueden alterar la función de los macrófagos, disminuyendo las defensas del huésped contra hongos y otros patógenos.

PRESENTACION CLINICA

Existe mas de una forma clínica de la infección. La Candidiasis muestra diferentes patrones, que algunos autores han definido como Candidiasis cutánea, Candidiasis de mucosas, Fungemia, Candidiasis diseminada y afección a un solo órgano; otros hacen una clasificación topográfica, sin embargo, para Candidiasis Neonatal, se describen básicamente la Candidiasis Congénita, la forma Mucocutánea y la Candidiasis Diseminada.

A continuación se describen brevemente los principales cuadros en el recién nacido, haciendo mayor énfasis en la forma sistémica de la enfermedad.

Candidiasis Cutánea

En lactantes se presenta por lo general como dermatitis de pañal o candidiasis intertriginosa.

La dermatitis consiste en lesiones vesiculares o pustulosas sobre una piel eritematosa, puede localizarse en la piel del periné, axilas, áreas intertriginosas y a nivel periumbilical; pueden ser aisladas, de pocos milímetros de diámetro o confluir, formando grandes áreas de piel engrosada y edematizadas.

Candidiasis de Mucosas

Puede desarrollarse en orofaringe, esófago, tracto gastrointestinal, tracto urinario, mucosa vaginal y árbol traqueobronquial.

Los factores de riesgo para desarrollar este tipo de Candidiasis incluyen el uso de antibióticos de amplio espectro, alteraciones en la inmunidad celular, empleo de esteroides, y uso de medicamentos que contengan altos niveles de progesterona.

El diagnóstico se establece por examen clínico, siendo el hallazgo característico las lesiones en mucosas de boca y orofaringe que consisten en placas fácilmente desprendibles, mostrando una base inflamada no sangrante, estas ulceraciones tipo placas pueden encontrarse en el neonato del 7º al 10º día de vida (placas de Whitish Gray).

La Candidiasis oral se ha reportado en aproximadamente 4% de los recién nacidos y un alto porcentaje tienen también Candidiasis del pañal.

En lactantes, a diferencia de los adultos, la infección es con frecuencia clínicamente aparente cuando el hongo se aísla de piel

o membranas mucosas, siendo para los prematuros un factor de alto riesgo para el desarrollo de Candidiasis Diseminada.

Candidiasis Congénita

Esta forma de la infección presupone su adquisición de la madre, ya sea *in utero* o durante el parto. Sin embargo, a pesar de la alta frecuencia de colonización por *Candida* en la madre e incluso en casos de infección materna por el hongo (vaginitis, fusinitis, corioamnionitis), es raro que se presente en el recién nacido enfermedad grave debida a Candidiasis Congénita, aunque sí es común la colonización en el producto.

La enfermedad puede manifestarse como un exantema eritematoso, maculopapular difuso, que es lo característico, típicamente está presente al nacimiento o aparece poco después; puede ocurrir neumonitis asociada a manifestaciones clínicas de septicemia, especialmente en prematuros de bajo peso; se ha reportado también la neumonía congénita en ausencia de lesiones cutáneas.

Candidiasis Sistémica

La Candidiasis Sistémica es una entidad caracterizada por la diseminación hematogena con participación visceral. El sitio de entrada son generalmente lesiones de la mucosa oral, piel o del tracto gastrointestinal. Pueden estar involucrados la mayoría de los tejidos del cuerpo, pero generalmente domina en el cuadro clínico la infección de dos o tres focos.

Las manifestaciones clínicas dependen de los sitios involucrados y de la extensión en cada órgano, en el recién nacido son indistinguibles de las producidas por otros microorganismos. La infección meníngea o renal son las más comunes.

La participación meníngea se ha reportado con alta frecuencia como parte de la Candidiasis Sistémica en neonatos de alto riesgo (17), y puede inicialmente presentarse con síntomas

inespecíficos, sin manifestaciones neurológicas, e incluso con cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo, esto último puede ocurrir cuando existe infección en parénquima no adyacente a las meninges o al epéndimo.

El riñón es uno de los órganos más frecuentemente afectados en la Candidiasis Sistémica. Se distinguen tres formas: la infección únicamente en vejiga; la infección en parénquima renal y la infección asociada con masas fungosas. Por lo general es clínicamente inaparente, sin embargo puede manifestarse con datos de obstrucción urinaria aguda con anuria por obstrucción.

Está bien reconocida la asociación de Endoftalmitis con Candidiasis invasiva. Se ha reportado participación ocular en 4 de 8 recién nacidos con infección sistémica por el hongo, aunque se desconoce con precisión la frecuencia de Endoftalmitis.

La artritis y osteomielitis son ocasionales, generalmente parte de enfermedad diseminada; las manifestaciones clínicas son similares a las de causa bacteriana, aunque menos severas, siendo infrecuente la presencia de eritema, calor local y aumento de la sensibilidad, debe sospecharse cuando exista edema de la articulación o la extremidad, que puede estar asociado a limitación en la movilidad.

La infección pleuropulmonar por lo general forma parte de infección diseminada, ocurre más frecuentemente en neonatos de término y es probablemente debida a aspiración de levaduras al nacimiento, pudiendo deberse también a la presencia de una cánula endotraqueal o tubos de drenaje.

La Endocarditis es una manifestación poco frecuente de Candidiasis Sistémica en el recién nacido que requiere cuidados intensivos, con muy pocos casos reportados en la literatura (37, 42), pero con alta mortalidad, que puede complicarse con el desarrollo de masas intracardiacas (vegetaciones), debiendo considerarse esta posibilidad en los casos de candidemia persistente, especialmente cuando esté presente un catéter intravascular.

La peritonitis por *Candida*, puede seguir a perforación intestinal o estar asociada con la colocación de catéteres, y son estos datos, aunados a la presencia de factores de riesgo los que pueden establecer la sospecha, sin embargo, en neonatos este sitio de infección es poco frecuente a pesar de la aparente disponibilidad de *Candida* en el tracto Gastrointestinal. Existe un reporte de la asociación entre hipotermia severa y el desarrollo de esta complicación (24).

La candidiasis gastrointestinal, que puede semejar enterocolitis de otras causas, es también rara.

DIAGNOSTICO

La finalidad del diagnóstico de Sepsis Neonatal es identificar el organismo específico, la fuente de infección, el sitio de entrada y la extensión de la infección en los diferentes sistemas orgánicos

En Sepsis Neonatal por *Candida* el diagnóstico clínico no es válido, pues el cuadro puede ser clínicamente idéntico a la sepsis causada por otros microorganismos.

El diagnóstico microbiológico incluye varios aspectos:

1) Preparaciones en Hidróxido de Potasio. Para el examen microscópico, las muestras obtenidas se montan en hidróxido de potasio al 10 a 20%, con lo que pueden observarse las hifas o pseudohifas, que como se ha mencionado son las formas que representan invasión.

2) Tinciones. Debe incluirse tinción de Gram, PAS, azul de toluidina, Gomori metenamina con nitrato de plata. *Candida* es Gram positivo.

3) Cultivos. La necesidad de confirmar la infección sistémica por hongos con cultivos presenta una serie de dificultades. En el laboratorio estos organismos crecen más lentamente que las bacterias, lo que favorece un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.

Candida crece bien en medios de cultivo rutinarios tales como cajas de agar sangre o en frascos para hemocultivo a 37°C, puede también crecer en medios de Müller Hinton y Sabouraud. Su crecimiento puede tomar varios días; las colonias suelen ser de color blanco cremoso, similares a las de *S. Epidermidis*.

Se han introducido nuevos métodos para cultivo que muestran mayor sensibilidad y especificidad en la búsqueda de *Candida* sp, uno es la lisis-centrifugación, que consiste en lisar los leucocitos, liberando la levadura, se centrifuga la sangre para concentrar el microorganismo y se siembra el sedimento; el otro es el análisis radiométrico (BACTEC), en el que se utiliza un preparado para cultivo disponible comercialmente y una máquina de radiometría.

Si *Candida* no es aislada de sangre, su aislamiento de líquido cefalorraquídeo, articulación, líquido pleural o peritoneal establece el diagnóstico, en contraste con su obtención de esputo, heces u orina, que puede dificultar la interpretación, pues el hongo puede hallarse en estos sitios en ausencia de invasión tisular o enfermedad clínica, ocurriendo la mayor dificultad con el aislamiento de orina. En lactantes el diagnóstico se dificulta aun mas, pues el tamaño de la muestra es restringido, y por ejemplo en el caso de líquido cefalorraquídeo, aun con grandes cantidades (40 a 50 ml) se llegan a producir sólo unas pocas colonias. Se ha propuesto que ante la evidencia de Candidiasis Sistémica, debe considerarse como positivo un citoquímico anormal, que muestre alteraciones en la celularidad, proteínas o glucosa, y aun un líquido normal no descarta el diagnóstico (17). La aspiración traqueal como método para demostrar la candidiasis adquirida *in utero* permite encontrar el organismo hasta en 6.5% de los pacientes (26).

Deberán hacerse cultivos rutinarios de sangre, LCR, orina, heces y lesiones mucocutáneas si las hay, el resto de cultivos de acuerdo a manifestaciones clínicas.

Es importante la técnica empleada para la toma de la muestra por la posibilidad de contaminación. Se han reportado pseudobrotos de *Candida* en recién nacidos debidos a situaciones de este tipo (49).

Candida albicans puede ser distinguida de otros tipos de *Candida* por dos métodos: el cultivo en agar con harina de maíz estimula a esta especie a formar clamidosporas de paredes delgadas; además, *C. albicans* junto con *C. stellatoidea* tienen la capacidad de formar un tubo germinal, esto es, una pequeña proyección tubular que nace de la levadura cuando se incuba en suero u ovoalbúmina a 37°C (fenómeno de Reynolds-Braude o prueba del tubo germinal), permitiendo un rápido diagnóstico. El tubo germinal es precursor de verdaderas hifas, es resistente a la fagocitosis y tiene una adherencia incrementada a las células eucarióticas.

4) Biopsia de tejido. Puede estar indicada en el paciente críticamente enfermo con cultivos negativos (41).

En Candidiasis Congénita el organismo puede encontrarse con alta frecuencia en la placenta y en el cordón umbilical al realizar el examen histopatológico de éstos, permitiendo un diagnóstico temprano (4, 43), siendo raro su aislamiento de otras sitios, a excepción de pulmón y piel.

5) Serología. La invasión por *Candida*, a diferencia de la infección superficial despierta una respuesta inmune, sin embargo, en el recién nacido, especialmente el prematuro, el serodiagnóstico para detección de anticuerpos puede no ser práctico en la mayoría de los casos, debido a la respuesta inmune inmadura y a la usualmente rápida progresión de la enfermedad no tratada que muestran estos pacientes (23). Es de mayor utilidad la búsqueda de antígenos, que en el caso de *Candida* incluyen una glucoproteína lábil al calor y una proteína citoplásmica (el

componente mannan de la pared celular), para la detección del primero, se utiliza la aglutinación en látex, y para el último, la aglutinación en látex y la prueba de ELISA son de elección (38).

Además de todo lo anterior, en el paciente en que se documente infección diseminada por *Candida* debe hacerse una evaluación encaminada a definir la extensión del proceso

El examen oftalmológico debe hacerse en todos los casos, ya que se ha reportado con significativa frecuencia la participación ocular en recién nacidos con infección sistémica por *Candida*.

Siendo el riñón uno de los principales sitios involucrados en la Candidiasis diseminada, la USG es el estudio de elección para la evaluación de infecciones renales, el hallazgo es aumento en el tamaño renal, con alta ecogenicidad, ante la presencia de bezoares pueden observarse ecos brillantes y dilatación de la pelvis renal. Se sugiere que este estudio sea realizado en todos los paciente con Candidiasis Sistémica que tengan urocultivo positivo para este germen o alteraciones en la función renal.

La ultrasonografía transfontanelar, es en general un estudio de utilidad en recién nacidos y está indicado cuando se ha documentado compromiso del SNC. Puede detectarse la formación de abscesos, además, debido a que *Candida* tiende a invadir los vasos sanguíneos, puede causar extensas áreas de hemorragia.

El ecocardiograma, constituye un método no invasivo que permite evaluar la posibilidad de Endocarditis. Está indicado en aquellos pacientes con fungemia persistente a pesar de tratamiento específico.

La TAC de tórax, abdomen o cráneo puede también ser de utilidad para la detección de abscesos, que pueden encontrarse a nivel cerebral, hepatoesplénico o pulmonar, aunque esto ha tenido poca aplicación en neonatos y ha sido descrito más bien en adultos y niños mayores.

En algunos reportes se menciona hasta un 31% de diagnósticos establecidos por autopsia (5, 26) y en otros un porcentaje menor del 6% (16).

TRATAMIENTO

Todos los recién nacidos con cultivos positivos para *Candida* y signos clínicos de candidemia deben ser tratados con terapia antimicótica sistémica.

El tratamiento de elección para Candidiasis diseminada es Anfotericina B a dosis de 0.5 a 1.0 mg/Kg/día, administrada por vía parenteral por un mínimo de 14 días, requiriéndose una mayor duración del tratamiento (4 a 6 semanas) cuando hay participación del SNC, infección peritoneal o infección del tracto urinario asociada a uropatía obstructiva, aunque no está bien definida la duración óptima del tratamiento en recién nacidos, estimándose que una dosis total de 25 a 30 mg es adecuada para controlar la infección sistémica, pudiendo emplearse como agente único para evitar toxicidad adicional (12). Los efectos secundarios que hay que vigilar con el empleo de este medicamento son fiebre, broncoespasmo, nefrotoxicidad, y necrosis hepática.

La Anfotericina B liposomal es una forma del medicamento encapsulado en liposomas, que tiene menor toxicidad y mantiene su efectividad como agente antifúngico. Las dosis que se han empleado para este medicamento van de 0.8 a 5 mg/Kg/día. Su menor toxicidad permite el empleo de mayores dosis. En neonatos de muy bajo peso, se han utilizado hasta 5 mg/Kg/día, sin efectos colaterales (27).

Para infecciones del SNC y complicadas del tracto urinario, la adición de 5 Fluorocitosina (5FC) puede ser benéfica. Tiene una excelente penetración a SNC (concentraciones de 70-80% de las plasmáticas). La dosis de 5 FC es de 12.5 a 37.5 mg/Kg dada oralmente o por vía intravenosa, con niveles séricos óptimos de 50 a 80 µg/ml. Se debe hacer seguimiento con cuentas leucocitarias y pruebas de función hepática para monitorizar la toxicidad hepática y hematológica. Debe determinarse la sensibilidad a 5-FC, ya que muchas cepas, especialmente no albicans son resistentes a este medicamento. Dado que la 5-FC tiene sinergismo con Anfotericina B, si Candida es susceptible a ambos medicamentos, puede reducirse la dosis de Anfotericina B con el fin de disminuir la nefrotoxicidad y evitar los niveles tóxicos de 5-FC, que tiende a acumularse con el deterioro renal.

El Fluconazol es un posible agente alternativo a la Anfotericina B. La dosis usual es de 6 mg/Kg/día por vía oral o por vía intravenosa. Hasta el momento los estudios sobre seguridad y eficacia son limitados, pero reportes preliminares de baja toxicidad y buena respuesta terapéutica son alentadores. La droga no está aprobada para su uso en neonatos, sin embargo ya se están realizando estudios al respecto.

Se han empleado otros imidazoles como el Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol con buenos resultados, aunque se trata sólo de reportes aislados (8, 50)

La Terapia empírica para infecciones micóticas no es recomendable debido a la toxicidad de Anfotericina B y 5-FC, y el uso de estos medicamentos debe reservarse para infecciones micóticas documentadas (38), de manera que si se sospecha el diagnóstico, debe hacerse una búsqueda exhaustiva para iniciar la terapia específica cuanto antes. En el caso del Fluconazol, cuya efectividad en Candidiasis está bien demostrada (31), y siendo un

medicamento menos tóxico, podría considerarse su empleo cuando se sospeche altamente el diagnóstico, aunque esto no se ha probado aun.

El manejo quirúrgico está indicado en casos de Endocarditis con grandes vegetaciones, aunque hay casos reportados de buena respuesta al tratamiento médico, sugiriéndose que la cirugía debe dejarse para los casos en que exista evidencia de embolización de trombos infectados o inestabilidad hemodinámica secundaria a la vegetación (42).

También cuando existe un bezoar obstructivo puede estar indicado tratamiento quirúrgico, aunque se ha descrito que estos casos pueden ser manejados colocando un tubo de nefrostomía percutáneo, irrigando localmente con Anfotericina B y dando tratamiento antifúngico sistémico, debiendo dejar la nefrostomía abierta en los casos en que haya poca respuesta clínica, deterioro de la función renal, falta de reducción en el tamaño del bezoar o problemas técnicos para la irrigación de Anfotericina B (40).

PROFILAXIS

La medida obvia para disminuir la incidencia de Candidiasis Sistémica en recién nacidos es minimizar dentro de lo posible la exposición de estos lactantes a los factores de riesgo reconocidos, más aun en aquellos en quienes por su condición al nacimiento se encuentran ya dentro de un grupo de alto riesgo como es el caso de los productos de muy bajo peso, especialmente los prematuros, siendo por supuesto un aspecto clave, la prevención misma de la prematuridad a través del cuidado perinatal apropiado.

Debe restringirse el empleo de terapia antibiótica empírica tratando de identificar agentes causales para dar una terapia específica y de ser posible reducir el espectro antibiótico y la duración excesiva de este tratamiento.

Se sabe que la Candidiasis Mucocutánea en los recién nacidos de muy bajo peso favorece el desarrollo de enfermedad invasiva, por lo que se han intentado estrategias para la intervenir en este punto. Aunque la profilaxis con nistatina no previene de manera uniforme la enfermedad invasiva en estos neonatos, la profilaxis empleando agentes sistémicos absorbidos por vía oral, puede tener mayor éxito y ameritar estudio. Se ha propuesto el empleo de imidazoles en recién nacidos susceptibles (46), aunque otros autores han encontrado que la administración profiláctica de medicamentos antifúngicos no modifica la frecuencia de levaduras entre los neonatos (44), sin embargo, aun no hay estudios controlados que demuestren la eficacia de la terapia antifúngica profiláctica.

Como ya se ha mencionado, en diversos estudios se presume que es frecuente que el desarrollo de Sepsis Neonatal por *Candida* resulte de infecciones cruzadas (44), habiendo reportes de brotes epidémicos de Candidiasis Sistémica en unidades de cuidados intensivos neonatales (10), demostrando en el análisis de dichos brotes la posibilidad de infección cruzada a través de portadores (orales, en las manos, etc.), por lo que es un aspecto fundamental el manejo de los pacientes, incluyendo medidas para prevenir infección cruzada, sugiriéndose el lavado de manos con desinfectantes activos para *Candida*.

Otro aspecto importante es el manejo de los catéteres intravasculares, ya que la manipulación inadecuada puede ser causa de contaminación y condicionar infecciones sistémicas. Se

han descrito sistemas cerrados de acceso con el fin de disminuir la septicemia asociada a catéteres (22).

JUSTIFICACION

La incidencia real de la Sepsis por Cándida se desconoce y es probablemente subdiagnosticada, dado que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, prácticamente indistinguibles de las de causa bacteriana, lo que obliga a considerar a esta entidad como de importancia diagnóstica y terapéutica dada su alta mortalidad, siendo fundamental el conocimiento de la epidemiología, patogénesis, cuadro clínico, recursos diagnósticos, posibilidades de manejo y aspectos preventivos. De aquí se desprende el motivo para la realización de este trabajo.

OBJETIVOS

1. Describir el comportamiento clínico de la Candidiasis Sistémica en el recién nacido.
2. Destacar los Factores de Riesgo en la Sepsis Neonatal por Candida.
3. Realizar un análisis comparativo entre lo encontrado en este estudio y lo reportado en la literatura.

HIPOTESIS

La presentación clínica de la Sepsis Neonatal por Candida tiene características particulares que asociadas al reconocimiento de los factores de riesgo presentes permiten sospechar altamente el diagnóstico.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

El presente estudio se define de acuerdo a lo siguiente:

Replicativo: intenta confirmar hallazgos descritos previamente

Transversal: las variables se miden una sola vez, no se pretende evaluar la evolución de las unidades

Observacional: sólo describe o mide el fenómeno estudiado, no es experimental, se limita a la observación

Retrospectivo: las observaciones realizadas se encuentran registradas como hechos pasados. La información fue registrada anteriormente a su planeación con fines ajenos al trabajo que se realiza.

Comparativo: se tienen otras poblaciones con que se quiere comparar algunas variables para contrastar una o varias hipótesis centrales

Analítico: intenta confirmar la veracidad de las hipótesis planteadas.

CRITERIOS DE INCLUSION

- **Recién Nacidos (0 a 28 días de vida extrauterina) Cualquier sexo**
- **Sepsis por Candida, documentada por el aislamiento del hongo de sitios normalmente estériles**
- **Hallazgo histopatológico de Cándida sp en el estudio postmortem, en caso de fallecimiento**

CRITERIOS DE EXCLUSION

- **Cultivos positivos en ausencia de manifestaciones clínicas (contaminación)**

MATERIAL Y METODOS

Se presentan los casos de cuatro recién nacidos con edades entre 0 y 28 días, que fueron atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México durante un periodo de 24 meses comprendidos de enero de 1992, a diciembre de 1993, en quienes se hizo diagnóstico de Septicemia por Candida.

El diagnóstico de Candidiasis Sistémica se estableció en base a lo siguiente:

- 1) Aislamiento del hongo de sitios normalmente estériles.
- 2) Aislamiento de otros sitios (esputo, orina, líquido articular) con manifestaciones clínicas de Septicemia y sin evidencia de infección bacteriana;
- 3) Por hallazgo en estudio postmortem

De cada uno de los expedientes se tomaron los siguientes datos:

- 1) Edad gestacional y peso al nacimiento
- 2) Sexo
- 3) Días de vida extrauterina al inicio de la enfermedad
- 4) Patología neonatal previa
- 5) Manifestaciones Clínicas (rechazo al alimento, distermias, distensión abdominal, ictericia, hepatoesplenomegalia, apneas, crisis convulsivas, diarrea, dificultad respiratoria, lesiones mucocutáneas)
- 6) Exámenes de laboratorio (leucocitos y cuenta diferencial, plaquetas, bilirrubinas, TGO, TGP, urea, creatinina, pruebas de coagulación, cultivos positivos)
- 7) Factores de Riesgo que estuvieran presentes:
 - catéteres intravasculares

- **prematurez**
- **bajo peso al nacimiento**
- **alimentación parenteral**
- **tipo de antibióticos y tiempo de administración**
- **empleo de esteroides**
- **infecciones bacterianas recurrentes**

Los resultados obtenidos se evaluaron por métodos de análisis de tipo descriptivo y se compararon con lo reportado en la literatura.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS

Caso 1

Masculino de 30 semanas de edad gestacional, peso de 1,100 gr., obtenido por vía vaginal, con antecedente de ruptura prematura de membranas de 24 horas de evolución. En malas condiciones al nacimiento, con Apgar 3-5. Se intuba durante la primera hora de vida por manifestaciones de dificultad respiratoria severa. La placa de tórax mostraba un infiltrado micronodular difuso, con broncograma aéreo, y la gasometría acidosis respiratoria con hipoxemia. Manejo en incubadora, cursa con hipotermia. Durante la primera semana presenta distensión abdominal con sangre microscópica positiva en evacuaciones; la radiografía de abdomen mostraba sólo dilatación de asas intestinales. Se inicia terapia empírica con penicilina-amikacina; ayuno y alimentación parenteral, con colocación de catéter en yugular externa derecha. Se extuba al 8º día de vida por mejoría clínica y gasométrica. El día 12 presenta deterioro respiratorio, la radiografía de tórax con infiltrado macronodular bilateral. Se cambia manejo antibiótico a dicloxacilina- amikacina y se toman nuevos cultivos. Continúa en malas condiciones, con inestabilidad térmica, con hepatoesplenomegalia y progresión de la dificultad respiratoria. Se reinstala ventilación mecánica; tres días más tarde se cambia amikacina por cefotaxime. El día 17 se reporta crecimiento de *Candida* en un cultivo de heces tomado el día 12 de vida, el resto de cultivos negativos. Se inicia Anfotericina B el día 21 de vida por reporte de *Candida albicans* del cultivo de punta de catéter de alimentación parenteral, retirado el día 17. Al 7º día de tratamiento se reporta hemocultivo positivo para *Candida albicans*. El paciente cursa con crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas; manifiesta ictericia, con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, y fallece el día 29 de vida. Los cultivos de orina, sangre y LCR fueron negativos y postmortem se reportó un cultivo de aspirado de secreción traqueal positivo para *Candida albicans*. El estudio histopatológico demostró la presencia del hongo en hígado, vasos sanguíneos, cerebro, pulmón y bazo.

Caso 2

Masculino de 28 semanas de gestación, con peso al nacimiento de 720 gr., obtenido por operación cesárea, indicada por trabajo de parto prematuro. Manifestó desde el nacimiento datos de dificultad respiratoria, requiriendo ventilación mecánica hasta el día 12 de vida. La radiografía de tórax tomada en las primeras horas de vida mostraba infiltrado pulmonar con patrón reticulonodular bilateral de predominio basal; cursa con crisis convulsivas focalizadas, documentando por USG transfontanelar hemorragia periventricular. Recibió alimentación parenteral durante 16 días para lo cual se le colocó un catéter central en vena yugular externa derecha. El día 21 presenta distensión abdominal, rechazo al alimento y sangre microscópica en evacuaciones. La radiografía abdominal mostraba dilatación de asas intestinales, con edema de pared intestinal. Se interrumpió la alimentación por vía oral, reiniciando nutrición parenteral y se indicó tratamiento antibiótico con ampicilina-amikacina. No se aislaron microorganismos en los cultivos, por lo que se suspenden antibióticos al 10º día. Reinició la vía oral, observándose buena evolución, con incremento ponderal satisfactorio hasta el día 60 de vida extrauterina, que presenta deterioro en el estado general, manifestando rechazo al alimento, hipoactividad e inestabilidad térmica. Se realizaron cultivos de sangre, orina, heces y LCR, instalando manejo con ceftazidimedicloxacilina. Persistió en malas condiciones generales. Al 5º día de manejo antibiótico y 65 días de vida, se reporta crecimiento de *Candida albicans* en hemocultivo, se agregó Anfotericina B al manejo, alcanzando una dosis total de 30 mg/Kg. El hemocultivo se reportó negativo el día 10 de tratamiento antifúngico. El paciente fue egresado a los 4 meses de vida con un peso de 2,700 gr.

Caso 3

Femenino de 7 días de vida extrauterina, producto de embarazo de término de 38 semanas de gestación, obtenido por vía vaginal, con peso al nacimiento de 3,000 gr. Ingresó al Servicio de Neonatología procedente de otro hospital, con manifestaciones de dificultad respiratoria, febril, con hepatoesplenomegalia. La radiografía de tórax con infiltrado pulmonar bilateral difuso. Había sido manejado con penicilina y amikacina durante 7 días por ser potencialmente infectado por Corioamnionitis materna, se desconocen otros antecedentes perinatales. Se continuó manejo con el mismo esquema, cambiando penicilina por dicloxacilina a las 48 horas por persistir en malas condiciones, con inestabilidad térmica y datos clínicos y gasométricos de Insuficiencia Respiratoria. Los cultivos tomados al ingreso, sin desarrollo de microorganismos. El día 14 de vida se cambia amikacina por cefotaxime, ante la evidencia de un hemocultivo positivo para E. Coli resistente a amikacina, tomado el día 11. Evoluciona con relativa mejoría, con disminución en la dificultad respiratoria. Se reportan levaduras + en un examen general de orina el día 15 de vida y el día 17 se reporta desarrollo de Candida albicans en cultivo de secreción traqueal realizado el día 13 y posteriormente en urocultivo tomado el día 14 y en hemocultivo tomado el día 17 de vida. Se agrega Anfotericina B al manejo el día 17, mostrando a las 72 horas franca mejoría clínica. El hemocultivo se reportó negativo para el hongo el día 29 de vida (a 12 días de inicio del tratamiento). Los antibióticos se suspendieron el día 24, sin embargo, posteriormente se aisló S. Aureus, por lo que se reinstaló tratamiento antibiótico. La evolución fue finalmente satisfactoria.

Caso 4

Masculino de 34 semanas de edad gestacional y peso al nacimiento de 1,540 gr., obtenido por vía vaginal. Antecedente de Corioamnioitis materna y ruptura prematura de membranas de 60 horas de evolución; Apgar 6-8. Silverman 3, aspiración directa a tráquea. Se inicia penicilina-gentamicina por ser potencialmente infectado. La radiografía de tórax con infiltrado micronodular difuso. Se maneja con oxígeno en casco cefálico, en ayuno, con alimentación parenteral, para lo cual se le coloca catéter en vena yugular externa derecha. Mejoría del cuadro respiratorio; al 5º día de vida reinicia vía oral. El día 14 de vida presenta cuadro de gastroenteritis y en los días subsecuentes deterioro general, manifestaciones de dificultad respiratoria y apneas. Se cambia esquema antibiótico a dicloxacilina-amikacina el día 15 de vida, reiniciando alimentación parenteral total el día 16. Se realiza exanguineotransfusión por datos de septicemia. Presenta evacuaciones melénicas y vómito en pozos de café. Clínicamente con dificultad respiratoria, estertores broncoalveolares y radiográficamente con infiltrado macronodular bilateral con una opacidad difusa en tercio medio de hemitórax derecho, se intuba. Cultivos de sangre, orina, heces y LCR negativos. El día 19 de vida se cambia manejo a ceftazidime, decidiendo el empleo de fluconazol ante la sospecha diagnóstica de septicemia por *Candida*. El día 21 de vida se reportan blastosporas en urocultivo tomado el día 11 de vida y dos días después, crecimiento de *Candida albicans* en cultivo de secreción traqueal, los cultivos de sangre, LCR y evacuaciones negativos para hongos y bacterias. La respuesta al tratamiento fue favorable a 72 horas de iniciado. Al 4º día de tratamiento desarrolla síndrome colestásico (incremento moderado de las bilirrubinas con predominio de la directa), se suspende alimentación parenteral, decidiendo no interrumpir fluconazol, con lo que la ictericia revierte en 48 horas. La terapia con fluconazol se continuó durante 21 días, lo mismo que el manejo antibiótico, con negativización de los cultivos 14 días de

iniciado el tratamiento. A los 60 días de vida, el paciente desarrolla neuroinfección por *Enterobacter cloacae*. Fallece a los 6 meses de edad, después de una hospitalización prolongada con secuelas neurológicas severas y Displasia Broncopulmonar.

RESULTADOS
(Tablas y Gráficos)

Características Generales

	1	2	3	4
Sexo	M	M	F	M
Peso (gr)	1,100	720	3,000	1,540
Edad Gestacional (semanas)	30	28	38	34

F= femenino M= masculino

Patología Neonatal

	1	2	3	4	%
Dificultad Respiratoria	+	+	+	+	100
Potencialmente Infectado	+		+	+	75
Enterocolitis Necrosante	+	+	-	-	50
Hemorragia Periventricular	-	+	-	-	25
Candidiasis cutánea	+	-	-	-	25
Hiperbilirubinemia	-	-	-	+	25

Manifestaciones Clínicas

	1	2	3	4	%
Distermias	+	+	+	+	100
Dificultad respiratoria	+	-	+	+	75
Trastornos digestivos	-	+	-	+	50
Ictericia	+	-	-	-	25
Hepatoesplenomegalia	+	-	-	+	25
Apneas	-	-	-	+	25
Crisis convulsivas	+	-	-	-	25

trastornos digestivos: rechazo al alimento, distensión abdominal, vómito, etc.

Factores de Riesgo

	1	2	3	4
Prematurez	+	+	-	+
Bajo peso	+	+	-	+
Catéteres intravasculares	+	+	+	+
Alimentación parenteral	+	+	-	+
Intubación endotraqueal	+	+	-	+
Patología gastrointestinal	+	+	-	+
Empleo de esteroides	+	+	-	+
Uso prolongado de antibióticos	-	-	+	+

Hallazgos de Laboratorio

Biometría Hemática

	1	2	3	4
leucocitos	↓	↓	↑	N
neutrófilos	↓	N	↑	↑
bandas	N	N	↑	N
plaquetas	↓	↓	↓	↓
Hb-Hto	↓	N	↓	↓

N= normal ↑= alto ↓= bajo

Pruebas de Función Hepática

	1	2	3	4
BI	↑	↑	N	N
BD	↑	N	N	↑
TGO	↑	N	N	N
TGP	↑	N	N	N

N= normal ↑= alto ↓= bajo

BI= bilirubina indirecta, BD= bilirubina directa,

TGO= transaminasa glutámico oxalacética, TGP= transaminasa glutámico pirúvica.

Pruebas de Función Renal

	1	2	3	4
Urea	N	N	N	N
Creatinina	N	N	N	N

N= normal

Pruebas de Coagulación

	1	2	3	4
TP	↑	↑	N	N
TTP	N	N	N	N
Fibrinógeno	-	↓	N	-

TP= tiempo de protrombina TTP= tiempo de tromboplastina parcial

↑= prolongado ↓= disminuido N= normal

Cultivos Positivos

	1	2	3	4
Sangre	+	+	+	-
Orina	-	-	+	+
Heces	+	-	-	-
LCR	-	-	-	-
Secreción traqueal	++	-	+	+

* reporte postmortem

Terapia Antifúngica

	1	2	3	4
Anfotericina B	+	+	+	-
Fluconazol	-	-	-	+

Respuesta a Tratamiento

	1	2	3	4
Mejoría Clínica	+	-	+	+
Defunción	-	+	-	*

* la defunción en este paciente no fue debida a la Candidiasis Sistémica

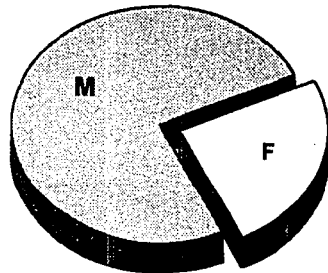
Comparación con otras series

	H. Juárez	Balley	Smith	Johnson
nº de casos	4	14	10	5
peso (gr)	700 - 3000g	600 - 1120	450-2920	580-1137
edad (sem)	28-38	24-34	25-38	26-30
problemas neonatales	DR (4), PI (3), ECN 2), HPV (1) HB (1)	DR (14), PCA (12), HIV (5), HB (7)	DR (7), AR (2), HIV 10)	DR (5), AR (2), FR (3), HIV (1), HPV (3)
factores de riesgo	P, BP, PGI, CIV (3), AAE(4), IE, E (3)	P, BP, AAE (14)	AAE, IE(10), P, BP, CIV (8)	P, BP, AAE, CIV (5), PGI (2), CC (1)
edad al Dx	11-65	11-99	15-235	-
otras infecciones	S. Gram - (1)	S Gram - (4) S Gram + (3) CMV (1)	-	-
cultivos positivos	S (3), T (3), U (2), C (1), H (1)	S (7), U (6), LCR (3)	U (10), S(6), T (3), F (2), O (1), LCR (1), C (1), Ab (1)	S (4), C (3), (3), F (2), O (1), LCR (2), U (2), O (1)
tratamiento	Anf B (3), Fluconazol (1)	AnfB+5-FC (10)	Anf B+5-FC (3), 5-FC (7)	Anf B+5-FC (5)
mortalidad por Candidiasis	1/4	4/14	0/10	0/5

Abreviaturas Empleadas: DR: síndrome de dificultad respiratoria, PI: potencialmente infectado, PCA: persistencia de conducto arterioso, HIV: hemorragia intraventricular, HPV: hemorragia periventricular, ECN: enterocolitis necrosante, HB: hiperbilirrubinemia, FR: fibroplasia retrolental, AR: apnea recurrente. P: prematurez, BP: bajo peso, PGI: patología gastrointestinal, CIV: catéteres intravasculares, IE intubación endotraqueal, AAE: antibióticos de amplio espectro, E: esteroides, CC: candidiasis cutánea. S: sangre, LCR: líquido cefalorraquídeo U: orina, H: heces, T: tráquea, F: faringe, O: ocular, Ab: absceso. CMV: citomegalovirus. Anf B: anfotericina B, 5-FC: 5 flucitosina, N: ninguno.

SEXO

75%



25%

PESO/EDAD GESTACIONAL

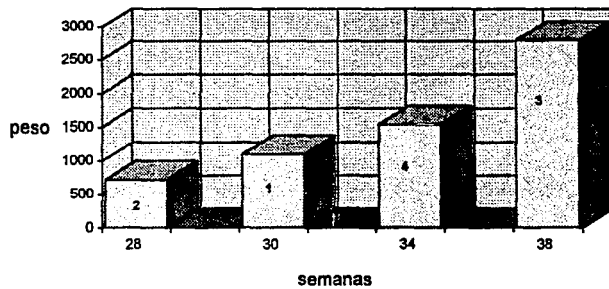


Fig 3

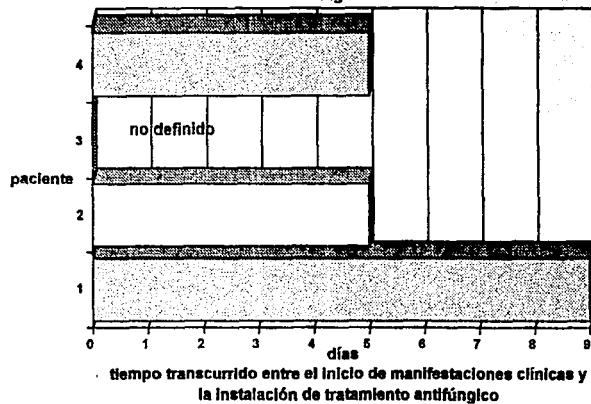
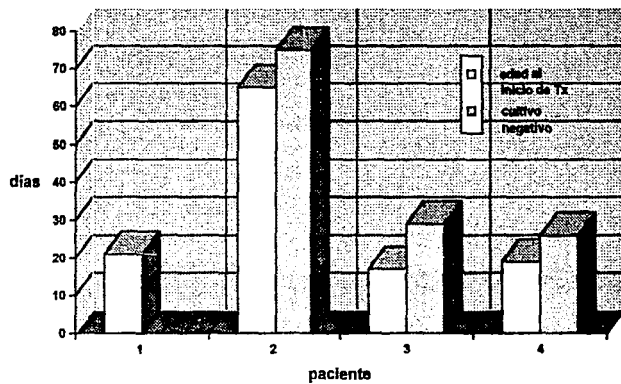


Fig 4



DISCUSION

Las tasas de mortalidad por Candidiasis Sistémica en recién nacidos son altas, se estima una mortalidad del 75% y hasta del 100% sin ningún tratamiento (19) ; con el manejo específico, la mortalidad reportada se reduce aproximadamente a 20% (19, 32), lo que concuerda con los hallazgos de este estudio, en que encontró una mortalidad de 25%, aunque se trata de una serie pequeña, no estadísticamente significativa.

Se ha considerado que el factor crítico para la sobrevida no es el sitio involucrado, sino el inicio oportuno de la terapia antifúngica (19), sin embargo, el reconocimiento de esta patología presenta dificultades diagnósticas, lo que en ocasiones impide un manejo oportuno, siendo evidente que son necesarios más estudios que los rutinarios cuando se sospecha el diagnóstico.

Si bien es cierto que muchas de las manifestaciones clínicas que presenta el recién nacido con una infección diseminada por *Candida*, son inespecíficas, hay que destacar que esta patología tiene características particulares que permiten un diagnóstico presuncional cuando se tienen cultivos negativos.

Se mencionan dos manifestaciones clínicas altamente sugestivas de la infección (18). La primera son las lesiones de Endoftalmitis Candidiásica descritas tempranamente, el examen del ojo muestra opacidad del vítreo, con exudados de color blanco, que pueden ser vistos en la retina o estar flotando libres en el vítreo como pelusas. La segunda, que ha sido más bien descrita en pacientes con malignidades hematológicas, es la presencia de exantema maculopapular, que puede ser generalizado.

Los datos cínicos reportados en una serie de 14 pacientes de muy bajo peso al nacimiento con Candidiasis Sistémica (17), 10 diagnosticados clínicamente y 4 por autopsia. Fueron, para el primer grupo (diagnóstico clínico): deterioro respiratorio, distensión abdominal, intolerancia a carbohidratos, sangre oculta en heces,

candiduria, meningitis, endoftalmitis, abscesos, exantema eritematoso, inestabilidad térmica e hipotensión, todos ellos con factores de riesgo presentes. En los pacientes diagnosticados en el estudio de autopsia, el inicio de la infección fue más agudo y no había factores de riesgo reconocibles.

En nuestra serie de cuatro pacientes, en todos se estableció el diagnóstico en vida. Predominó el sexo masculino 3:1, tres pacientes fueron prematuros y sólo uno de término, este último con peso adecuado para la edad gestacional, de los tres prematuros dos con pesos menores a 1500 gr. y uno con 1540.

En cuanto a la patología neonatal previa, todos los pacientes ingresaron con manifestaciones de dificultad respiratoria, tres eran potencialmente infectados por ruptura prematura de membranas o Corioamnionitis materna de causa no especificada, documentando posteriormente en el paciente 3, Septicemia por E. coli; dos habían cursado con Enterocolitis necrosante y uno con Candidiasis cutánea.

Las manifestaciones clínicas presentes durante la Septicemia por Candida fueron en general indistinguibles de las de otra etiología, aunque de progresión más lenta comparadas con las de causa bacteriana. Así, en el paciente 1 transcurrieron 17 días desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta el fallecimiento, con una progresión aparentemente rápida, sin embargo, tomando en cuenta que el tratamiento antifúngico inició 9 días después del inicio del cuadro de septicemia, la defunción no ocurrió tan pronto; este paciente desarrolló falla hepática durante el septicemia. En el caso 2, durante los 5 días transcurridos entre el inicio de las manifestaciones clínicas y la instalación del tratamiento no se observó un franco deterioro clínico, es decir, la progresión fue lenta. En el caso 3 el cuadro se sobrepuso a una septicemia por E. coli, y a pesar de la evidencia diagnóstica, con tres cultivos positivos para el hongo, uno de ellos en sangre no se observó exacerbación de las manifestaciones clínicas. En el paciente 4, las manifestaciones de septicemia iniciaron asociadas a un cuadro de gastroenteritis, transcurriendo 5 días hasta el inicio

de la terapia antifúngica; se presentó un cuadro de dificultad respiratoria severa con evidencia de proceso neumónico y a pesar de la severidad del cuadro, fue posible un retraso de 5 días entre el inicio de los síntomas y el comienzo de la terapia específica.

Todos los pacientes tenían factores de riesgo reconocibles, el empleo de antibióticos de amplio espectro y la presencia de catéteres intravasculares se encontraron en los cuatro pacientes.

En todos los caso se observaron alteraciones en la biometría hemática, en los pacientes 1 y 2 leucopenia, en el 3 leucocitosis y en el 4 leucocitos normales con aumento en los neutrófilos; todos con plaquetopenia y con disminución en las cifras de hemoglobina y hematocrito.

De los cultivos positivos encontrados, en el paciente 1 se reportó un cultivo de heces con levaduras el día 17, inicialmente sin darle importancia, pues por sí solo no se considera diagnóstico, ya que el intestino está normalmente colonizado por *Candida* en el recién nacido, sin embargo, esto determinó un atraso en el inicio del tratamiento, el cual se instaló hasta el reporte de cultivo de punta de catéter con *Candida albicans*. En el paciente 2, hubo crecimiento de *Candida albicans* en hemocultivo al 5º día. En el caso 3, aparentemente sólo eran positivos los cultivos de secreción traqueal y orina cuando se decidió iniciar tratamiento, sin embargo posteriormente se confirmó infección sistémica por hemocultivo tomado el día 17 y reportado el día 22 con crecimiento de *Candida albicans*. En el paciente 4 se inició manejo antifúngico antes de tener reporte de cultivos positivos encontrándose los días 21 y 23 crecimiento de *Candida albicans* en urocultivo y cultivo de secreción traqueal respectivamente. Lo anterior confirma lo previamente dicho de que el crecimiento de *Candida* es lento en cultivos, y en ningún caso fue menor de 5 días, lo que retrasó siempre el diagnóstico y por lo tanto, el inicio de tratamiento. Por otra parte, los cultivos encontrados en algunos casos fueron de sitios considerados como normalmente colonizados y en el único caso en que no se le dio importancia a uno de estos, fue aquel en

que el resultado final fue desfavorable. *Candida albicans* fue la única especie reportada.

La terapia antifúngica empleada fue en tres casos Anfotericina B sola, y en un caso Fluconazol. En el paciente 1, que recibió Anfotericina, se presentó falla al tratamiento, no siendo posible asegurar si hubo resistencia a Anfotericina B, pues no se realizó sensibilidad; sin embargo, de acuerdo con lo ya comentado, es probable que el mal resultado tenga relación con el inicio tardío en el tratamiento específico (a 9 días de comenzado el cuadro clínico), lo cual se ha considerado factor pronóstico en la sobrevida; debiendo también tener en cuenta la recomendación de emplear tratamiento agresivo en casos de Candidiasis sistémica sugiriéndose el empleo de 5-FC asociada a la Anfotericina, con lo cual se previenen resistencias, habiendo buena tolerancia en el recién nacido incluyendo al prematuro. En el paciente 4 se empleó Fluconazol, iniciado antes de contar con cultivos positivos, esto ante la sospecha diagnóstica por la presencia de factores de riesgo, múltiples cultivos negativos y falla al tratamiento con diferentes esquemas antibióticos; en este caso, simultáneamente se cambió esquema antibiótico a Cefazidime, pero suponemos que la mejoría fue debida al tratamiento antifúngico, pues no se observó la evolución esperada para una sepsis por Gram negativos, además de que se encontraron dos cultivos positivos para el hongo.

Respecto a la toxicidad al tratamiento, no se observó alteración en las pruebas de función renal durante el empleo de Anfotericina, aunque, hay reportes de nefrotoxicidad significativa no correlacionando la dosis de Anfotericina B y el inicio de oliguria (6). El paciente 4, a quien se administró Fluconazol desarrolló síndrome colestásico moderado, que aparentemente revirtió al suspender alimentación parenteral, no siendo posible descartar toxicidad hepática al medicamento.

Dos pacientes fallecieron, de ellos, sólo en uno la defunción es atribuible a la Candidiasis Sistémica, lo cual se corroboró en el estudio postmortem.

CONCLUSIONES

El análisis del presente trabajo permite establecer lo siguiente:

1.- La Septicemia Neonatal por hongos del género Candida es un problema creciente en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

2.- En el paciente severamente enfermo con cultivos negativos y factores de riesgo presentes debe considerarse altamente esta posibilidad diagnóstica.

3.- La sepsis neonatal por Candida muestra características particulares como son la relativamente lenta progresión de los síntomas, con un comienzo muchas veces insidioso, aunque por sí solas no permiten distinguirla de las de otra etiología,

4.- El diagnóstico presenta múltiples dificultades que incluyen el lento crecimiento del hongo en los cultivos, lo que implica que deben emplearse más recursos que los rutinarios para un diagnóstico de certeza más rápido que permita el inicio de una terapia oportuna.

4.- El hallazgo de uno o mas cultivos positivos de sitios considerados como normalmente colonizados por el hongo debe tomarse en cuenta como positivo y no como contaminación cuando no se aíse germen bacteriano y ante la evidencia clínica de sepsis con o sin factores de riesgo presentes.

6.- Es importante que ante la sospecha diagnóstica se realice estudio de fondo de ojo por la considerable frecuencia y las lesiones características, que se encuentran en esta patología. aunque de rutina no se practique en el recién nacido.

7.- Ante cultivos negativos y un paciente severamente enfermo, con factores de riesgo presentes debe considerarse la terapia empírica empleando medicamentos menos tóxicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adler S, Randall J, Plotkin SA: *Candida osteomyelitis and arthritis in a neonate*. Am J Dis Child 123: 595-593, 1972.
- 2.- Arredondo GJL, Ortiz IFJ, Galindo SJ, *et al*. *Septicemia neonatal: experiencia de 5 años en el Instituto Nacional de Perinatología*. Puebla, Pue.: *Memorias de la LXXIII Reunión Reglamentaria. Asociación de Investigación en Pediatría*.; 236-252, 1991.
- 3.- Arredondo JL, Solorzano SF, Díaz RRD, Ortiz IFJ. *Septicemia neonatal: cambios en los patrones etiológicos*. Bol Med Hosp Infant Mex; 47(4): 215-217, 1990.
- 4.- Aterman K. *Pathology of Candida Infection of the Umbilical Cord*. Am J Clin Path; 49(6): 798-804, 1968.
- 5.- Balley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. *Disseminated Fungal Infections in Very Low-Birth-Weight Infants: Clinical Manifestations and Epidemiology*. Pediatrics; 73(2): 144-152, 1984.
- 6.- Balley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. *Disseminated Fungal Infections in Very Low-Birth-Weight Infants: Therapeutic Toxicity*. Pediatrics; 73(2): 153-157, 1984.
- 7.- Bayer AS, Blumenkrantz MJ, Montgomerie JZ, *et al*. *Candida Peritonitis. Report of 22 cases and Review of the English Literature*. Am J Med; 61: 832-840, 1976.
- 8.- Bhandari V, Narang A. *Oral itraconazole therapy for disseminated candidiasis in low birth weight infants*. J Pediatr; 122: 330, 1992.

- 9.- Bodey GP, Luna M. Skin Lesions Associated With Disseminated Candidiasis. *JAMA*; 229: 1466-1468, 1976.
- 10.- Burnie JP, Odds FC, Lee W, *et al.* Outbreak of systemic *Candida albicans* in intensive care unit caused by cross infection. *Br Md J*; 290(9): 746-748, 1985
- 11.- Butler KM, Baker CJ. *Candida*. An Increasingly Important Pathogen in the Nursery. *Ped Clin North Am.* 35(3): 543-563, 1988.
- 12.- Butler KM, Rench MA, Baker CJ. Amphotericin B as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates. *Pediatr Infect Dis J*; 9(1): 51-56, 1990.
- 13.- Curry CR, Quie PG. Fungal Septicemia in Patients Receiving Parenteral Hyperalimentation. *N Engl J Med* 285(22): 1221-1225, 1971
- 14.- Chávez RG. La Mortalidad Perinatal y sus Implicaciones. En: Gómez GM. Temas Selectos Sobre el R.N. Prematuro. Distribuidora y Editora Mexicana, S.A. DE C.V., México, D.F.; 11-17,1990.
- 15.- Dvorak AM, Gavaller B. Congenital systemic candidiasis: Report of a case. *N Engl J Med*; 274: 540-543, 1966.
- 16.- Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and parapsilosis infection. *Pediatr Infect Dis J*; 11(2): 88-93, 1992.
- 17.- Faix RG. Systemic candida infections in infants in intensive care nurseries: High incidence of central nervous system involvement. *J Pediatr*; 105(4): 616-622, 1984.
- 18.- Feiging RD, Cherry JD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992.

- 19.- Freedman RM, Ingram DL, Gross I, *et al.* A half century of neonatal sepsis at Yale. *Am J Dis Child*; 135: 140-144, 1981.
- 20.- Freeman BA. *Tratado de Microbiología de Burrows*. Nueva Editorial Interamericana, 21ª ed. México, D.F., 1983.
- 21.- Hill HR, Mitchel TG, Matsen JM *et al.* Recovery from disseminated candidiasis in a premature neonate. *Pediatrics* 53: 748-752, 1974.
- 22.- Inoue Y, Nezu R, Matzuda H, *et al.* Prevention of Catheter Related Sepsis During Parenteral Nutrition: Effect of a New Connection Device. *J Parenter Enteral Nutr*; 16(6): 581-585, 1992.
- 23.- Johnson DE, Thompson TR, Green TP, *et al.* Systemic Candidiasis in Very Low-Birth-Weight Infants (<1,500 Grams). *Pediatrics*; 73(2): 138-143, 1984.
- 24.- Kaplan M, Eidelman AI, Dollberg L, *et al.* Necrotizing Bowel Disease with Candida Peritonitis Following Severe Neonatal Hypothermia. *Acta Pediatr Scand*; 79: 876-879, 1990.
- 25.- Kaplan SL. *Current Therapy in Pediatric Infectious Disease*. Mosby-Year Book Inc, 3rd ed. St Louis MO: 361-372, 1993.
- 26.- Keller MA, Sellers BB, Melish ME, *et al.* Systemic Candidiasis in Infants. A Case Presentation and Literature Review. *Am J Dis Child*; 131: 1260-1263, 1977.
- 27.- Lackner H, Schwinger W, Urban C, *et al.* Liposomal Amphotericin-B (Ambisome) for Treatment of Disseminated Fungal Infections in Two Infants of Very Low Birth Weight. *Pediatrics*; 89(6): 1259-1261, 1992.
- 28.- Leibovitz E, Luster-Reichet A, Amitai M, *et al.* Systemic candidal infections associated with use of peripheral venous

catheters in neonates: a 9- year experience. Clin Infect Dis 14: 485-491, 1992.

29.- Lopez E, Bufalo NY, Aterman K. Intra-Uterine Infection by Candida. Am J Dis Child; 115: 663-670, 1968.

30.- Mancilla RJ, Sánchez SL. Septicemia neonatal: diferencias entre recién nacidos a término y de pretérmino. Bol Med Hosp Infant Mex; 47(4): 227-233, 1990.

31.- Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. John Wiley and sons. 2nd ed. New York, 1985.

32.- Martínez LA, Mancilla RJ, Santos PI. Sepsis neonatal: Experiencia 1980 - 1985 del Hospital Infantil de México. Bol Med Hosp Infant Mex; 46: 77-78, 1989.

33.- Meunier F. Systemic Candidal Infections in Neonates. Clin Infect Dis; 15: 554, 1992.

34.- Meunier F, Aoun M, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 14(suppl 1): S120-125, 1992.

35.- Mas MRL, Udaeta ME, Rivera RMA, Morales SM. Infección nosocomial en recién nacidos con ventilación mecánica. Bol Med Hosp Infant Mex; 49(12): 839-844, 1992.

36.- Mc Cracken GH, Freij BH. Infecciones Bacterianas y Virales del Recién Nacido. En: Avery GB. Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido, 3a de, Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana; 923-947, 1990.

37.- O'Callaghan C, Mc Dougall P. Infective endocarditis in neonates. Arch Dis Child; 63: 53-57, 1988.

- 38.- Patrick CC. Candida. En: Patrick CC. Infections in immunocompromised infants and children. Churchill Livingstone Inc. 1st ed. New York: 539-550, 1992.
- 39.- Patriquin H, Lebowitz R, Perrealt G, *et al.* Neonatal Candidiasis: Renal and Pulmonary Manifestations. ARJ 12: 1205-1210, 1980.
- 40.- Rehan VK, Davidson DC. Neonatal renal candidal bezoar. Arch Dis Child; 67: 63-64, 1992.
- 41.- Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. W.B. Saunders Company, 3rd ed. Philadelphia, 1990.
- 42.- Sanchez PJ, Siegel JD, Fishbein J. Candida endocarditis: succesful medical management in three preterm infants and review of the literature. Pediatr Infect Dis J; 10(3): 239-243,1991.
- 43.- Schwartz DA, Reef S. Candida albicans placentitis and fusinitis: early diagnosis of congenital candidemia by histopatologic examination of umbilical cord vessels. Pediatr Infect Dis J; 9(9): 661-665,1990.
- 44.- Sharp AM, Odds FC, Evans EG. Candida strains from neonates in a special care baby unit. Arch Dis Child; 67: 48-52, 1992.
- 45.- Sherertz RJ, Gledhill KS, Hampton KD, *et al.* Outbreak of Candida bloodstream infections associated with retrograde medication administration in a neonatal intensive care unit. J Pediatric; 120: 455-461, 1992.
- 46.- Smith H, Congdon P. Neonatal systemic candidiasis. Arch Dis Child; 60: 365-369, 1985.

- 47.- Weese-Mayer DE, Wheeler-Fondriest D, Brouillette RT, *et al*: Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: A case-control study. *Pediatr Infect Dis J*; 6: 190-196, 1987.
- 48.- Wiest DB, Fowler SL, Garner SS, *et al*. Fluconazole in neonatal disseminated candidiasis. *Arch Dis Child* 66: 1002, 1991.
- 49.- Yagupsky P, Dagan R, Chipman M, *et al*. Pseudooutbreak of *Candida guilliermondii* fungemia in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 10(2): 928-932, 1991.
- 50.- Yinon AM, Woodin KA, Powell KR. *Candida lusitanae* infection in the newborn: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*; 11(10): 878-880, 1992.