



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11237

96
24.



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

Hospital Infantil del Estado de Sonora

**Candidiasis Sistémica en Recién Nacidos de la Unidad de
Cuidados Intensivos Neonatales. Estudio Clínico Retrospectivo.**

TESIS

**Que para obtener el Título en Pediatría Médica
Presenta**

Dra. María Soledad Millán Lizárraga

Hermosillo, Sonora Febrero 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

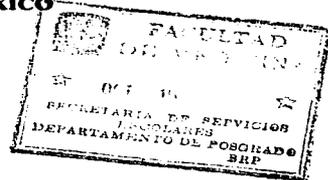
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Hospital Infantil del Estado de Sonora



CANDIDIASIS SISTEMICA EN RECIEN NACIDOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES. ESTUDIO CLINICO RETROSPECTIVO.

TESIS

Que para obtener el Titulo de Especialidad en Pediatría

PRESENTA

Doa. Maria Soledad Mithun Lizaraga

R. Garcia
Dr. Ramiro Garcia Alvarez
Director de Enseñanza e Investigación
Profesor Titular del Curso



Vladimiro Alcaraz Ortega
Dr. Vladimiro Alcaraz Ortega
Director General del Hospital Infantil
del Estado de Sonora

Carlos Arturo Ramirez Rodriguez
Dr. Carlos Arturo Ramirez Rodriguez
A s e s o r

Febrero de 1996.

AGRADECIMIENTOS

A mis Maestros, por inculcarme el cuidado de los niños.

Al Hospital Infantil del Estado de Sonora "Alma Mater", que me formó como soy y seré siempre.

A los niños de Sonora, a quienes adeudo mi enseñanza y destreza.

A mis amigos: Elda y Alberto, con quienes compartí esta difícil tarea.

Muchas gracias.

DEDICATORIAS

A Dios..... fuente de todo conocimiento

A mis Padres;

*Fortunato y María de los Angeles, por apoyarme
incondicionalmente en todo el trayecto de mi carrera, y
gracias por darme la vida.*

A mis hermanos:

*Gerardo y Héctor por el
inmerecido orgullo que sienten por mi.*

INDICE

	Página
INTRODUCCION.....	1
DEFINICIONES.....	3
EPIDEMIOLOGIA.....	4
ETIOLOGIA	5
PATOGENIA	6
FACTORES DE RIESGO.....	7
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	11
DIAGNOSTICO.....	14
TRATAMIENTO.....	16
PRONOSTICO.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y METODOS.....	21
DISCUSION Y COMENTARIOS.....	23
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	27

INTRODUCCION

Historia.

La sepsis es un padecimiento que contribuye en forma importante a la morbilidad y mortalidad de los neonatos, y en nuestro medio la principal causa son las bacterias. Se ha dado poca importancia a las infecciones micóticas sistémicas consideradas como episodios raros antes de la década de los 70's ; en la actualidad se ha incrementado su incidencia con el advenimiento de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), que permiten una mayor sobrevivencia a los recién nacidos de pretérmino y, aquéllos con bajo peso al nacimiento ; éstos recién nacidos permanecen por largos períodos en la UCIN, sometiéndose a procedimientos agresivos como ventilación mecánica asistida, administración de antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral total etc. lo cual facilita la invasión de gérmenes oportunistas como son los hongos (1, 2).

Desde hace poco tiempo, se describe un interés sobre este problema, ya que por ejemplo : Vargas Origel ; señala la incidencia de Candidiasis Sistémica, con respecto a Sepsis Neonatal. (2) en 1986, Balczy y Cols. Describen que el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacimiento representa un factor de riesgo para desarrollar Candidiasis Sistémica. (3) en 1987, Weese-Mayer y Cols, mencionan otros factores de riesgo como los catéteres venosos centrales, la ventilación mecánica y la nutrición parenteral. (7), en 1991, Sánchez y Cols., reportan la incidencia de Endocarditis por Candida. (13) y en 1994, Rodríguez y Cols. Y PC Ng. Fundamentan el diagnóstico de Candidiasis Sistémica en cultivos positivos de sangre u otros líquidos corporales estériles (1, 4).

Muchos otros Autores, se han preocupado por estudiar la Candidiasis Sistémica y sus factores de riesgo,

sin embargo aún existen dificultades para hacer el diagnóstico, por lo que se han evaluado diferentes pruebas serológicas, sin que se haya demostrado su utilidad hasta el momento (4, 15).

DEFINICIONES

Candiduria : Presencia de Cándida en orina, con alteraciones en el exámen de orina.

Candidemia : Al menos, un hemocultivo positivo.

Episodio de Candidemia : Candidemia y cuadro clínico compatible.

Candidemia Transitoria : Menos de 24 horas de evolución sin pruebas de invasión hística.

Candidemia Persistente : Más de 24 horas de evolución.

Candidiasis Sistémica: Candidemia persistente con datos de invasión hística.

EPIDEMIOLOGIA

La Candidiasis Sistémica , se ha convertido en un problema grave, debido a que ha mejorado la atención y supervivencia de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento que permanecen en la UCIN, por largos períodos de tiempo y que en décadas anteriores fallecían (1).

Se reporta en la Literatura, una incidencia del 3 al 4% en recién nacidos de bajo peso (3), con un rango de mortalidad que va desde el 18 al 50% en las UCIN. (4) representa el 10 a 15% de las infecciones intrahospitalarias y el 5 a 10% respecto a Sepsis Neonatal , predomina en recién nacidos prematuros con peso por abajo de 1500 grs. y en el sexo masculino (7).

ETIOLOGIA

De las especies de Cándida ; la Candida Albicans, es la que más frecuentemente se aísla (75%), principalmente en los recién nacidos de bajo peso al nacer ; le sigue Cándida Tropicalis con 10% y Cándida Parapsilosis 6%. (1) otras especies muy raramente : C. Glabrata, C.Kefyr, C.Krusei, C. Lusitania y C. Guillermondi. Diversos estudios sugieren que C. Albicans y C. Tropicalis. tienen mayor potencia para la diseminación, invasión y complicaciones supurativas, específicamente C. Albicans, es el patógeno más letal de las UCIN (5).

Se ha observado que la asociación de neonatos sometidos a cirugías complejas, sepsis y depresión del sistema inmunitario son factores de riesgo importantes para desarrollar infección por C. Albicans ; C., Parapsilosis se ha asociado con catéteres vasculares centrales. (5) las formas infectantes son la hifa y la blastospora que invaden los tejidos (1).

PATOGENIA

La colonización por *Cándida*, puede ocurrir in útero o durante el parto por aspiración o deglución de líquido amniótico contaminado o por contacto en el canal del parto, lo cual precede a la diseminación (4).

Algunos Autores han reportado que la ruptura prolongada de membranas, no es un factor para la colonización fungica, (4) aunque esto ha sido controvertido por otros estudios los cuales mencionan que se desarrolla la colonización mediante una ruta ascendente desde la vagina ; especialmente ante la ruptura prolongada de membranas y tomando en consideración que las infecciones vaginales por hongos en la madre durante el tercer trimestre del embarazo son causadas en un 90% por *C. Albicans* (6).

La colonización posnatal, ocurre por contacto con el personal contaminado que labora en las UCIN.

Los sitios de colonización más frecuentes en el recién nacido en las primeras 24 horas son : el recto, orofaringe y tráquea ; de la primera a la segunda semana de vida, se colonizan la región inguinal, recto y orofaringe ; después de la segunda semana de vida (colonización tardía) el sitio más frecuente es la piel (4).

COLONIZACION

Sitio anatómico	%
Recto	52
Orofaringe	20
Piel	20
Conducto auditivo	8
Externo	--

FACTORES DE RIESGO O PREDISPONENTES, PARA DESARROLLAR INFECCION POR CANDIDA.

- Prematurez
- Bajo peso al nacimiento
- Defensa del huésped deteriorada
- Ventilación mecánica asistida prolongada.
- Catéteres intravasculares centrales
- Nutrición parenteral total prolongada
- Uso prolongado de antibióticos de amplio espectro
- Otros procedimientos de Cuidados Intensivos agresivos.
- Enterocolitis Necrosante
- Estancia hospitalaria y en incubadora prolongada
- Uso de Dexametasona y Teofilina
- Administración de medicamentos en forma retrógrada.

PREMATUREZ Y BAJO PESO AL NACIMIENTO

Los recién nacidos prematuros con bajo peso al nacimiento por abajo de 1500 grs. tienen un alto riesgo para desarrollar infección por *Candida*, ya que son sometidos a múltiples procedimientos invasivos, ventilación mecánica asistida, administración de antibióticos de amplio espectro, etc. (3, 7).

DEFENSA DEL HUESPED DETERIORADA

La defensa deteriorada del huésped se debe a que en el recién nacido, los sistemas de defensa inmunológicos son inmaduros, con niveles bajos de inmunoglobulinas y complemento, la adquisición de Ig G materna es baja; los linfocitos T, son reducidos en número y funcionalmente incompetentes

deteriorándose la actividad citotóxica, la actividad fagocítica y bactericida de los leucocitos polimorfonucleares es anormal ; es sistema monocito-macrófago es inmaduro, originando una gran supresión de la actividad quimiotáctica. Lo anterior, hace susceptible al neonato a adquirir infecciones sistémicas incluyendo la Cándida (3, 7, 8).

VENTILACION MECANICA ASISTIDA PROLONGADA

La intubación endotraqueal para ventilación mecánica se considera una ruta directa desde la piel para el desarrollo de Cándida, pasando por los mecanismos de protección incluyendo el moco y los cilios (7). Diversos estudios sugieren que los recién nacidos con Displasia Broncopulmonar, tienen un alto riesgo de desarrollar Candidiasis Sistémica, ya que requieren de ventilación mecánica por tiempo prolongado (10).

CATETERES INTRAVASCULARES CENTRALES

El uso de catéteres venosos y arteriales centrales por tiempo prolongado son una vía de fácil acceso para la colonización por Cándida al torrente sanguíneo ; ya que dentro de las propiedades de la Cándida, se encuentra que permite su adherencia a las células del huésped y superficies plásticas. Mediante microscopía electrónica de catéteres infectados, se demostraron adherencias de Cándida entrelazadas como hebras de fibrina, lo que combinado con la inhabilidad de los fagocitos para funcionar en tal medio ambiente, promueve la adherencia y colonización persistente del catéter (1, 4, 7, 10, 11).

PJ Sánchez y Cols., encontraron que la Endocarditis por Cándida, ha sido relacionada con la colocación de la punta del catéter venoso central cerca o dentro de la aurícula derecha, causando daño directo al endocardio o al tejido valvular endotelial mediante la adherencia de plaquetas y fibrina al colágeno

subendotelial formando un trombo en donde se adhiere a su vez la *Cándida* (13).

NUTRICION PARENTERAL TOTAL PROLONGADA

La nutrición parenteral total, es un medio selectivo para el desarrollo de *Cándida* principalmente los lípidos (1, 4, 7, 13).

Estudios realizados reportan que la solución de hidrolizados de proteínas, hidrolizados de caseína, aminoácidos sintéticos y dextrosa al 50%, son también selectivos para el desarrollo de *Cándida* (12),

USO PROLONGADO DE ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO

La supresión de la flora bacteriana por el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro y de varios esquemas, han contribuido también en la incidencia de Fungemia sistémica, predominantemente en prematuros de bajo peso al nacer ; permitiendo de esta manera, la invasión de *Cándida* y otros organismos nosocomiales (1, 4, 7, 13, 14).

OTROS PROCEDIMIENTOS DE CUIDADOS INTENSIVOS AGRESIVOS

Los múltiples procedimientos invasivos a los que son sometidos recién nacidos que ingresan a la UCIN, incrementan la susceptibilidad a una infección fúngica sistémica ; tales como los dispositivos de monitorización transcutánea, líneas intravasculares como Bypass, sondas pleurales, catéteres urinarios, telas adhesivas que causan daño a la piel facilitando la invasión de microorganismos principalmente la *cándida*, la monitorización hemodinámica y la toma de muestras de sangre por un período prolongado de tiempo son también importantes. Cabe mencionar entre estos procedimientos a las intervenciones quirúrgicas que son sometidos estos niños por malformaciones congénitas como Mielomeningocele, Onfaloccele, Gastrosquisis, Malrotación intestinal, Tumores, Cardiopatías congénitas complejas, etc. (1, 4 11).

ENTEROCOLITIS NECROSANTE.

La Enterocolitis Necrosante, se ha encontrado relacionada con infección por *Cándida*, dicha Enterocolitis facilita la invasión de los tejidos por este hongo (1, 13). También la *Cándida* por si misma puede condicionar Enterocolitis Necrosante.

ESTANCIA HOSPITALARIA Y EN INCUBADORA PROLONGADA.

Los recién nacidos prematuros con bajo peso al nacimiento que requieren de estancia en incubadora por tiempo prolongado tienen un alto riesgo para desarrollar infección por *Cándida*. Algunos autores han observado que ésta, se presente entre la segunda y quinta semana de hospitalización en la UCIN (1, 3).

USO DE DEXAMETASONA Y TEOFILINA

Estos fármacos han sido asociados con la colonización por *Cándida*. La dexametasona facilita la invasión fúngica ya que altera la inmunidad mediada por las células T (10). La Teofilina actúa como inhibidor de la actividad candidáctica de los granulocitos permitiendo la colonización (4),.

ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS EN FORMA RETROGRADA.

RJ. Sheretz y Cols, reportan en un estudio que la administración de medicamentos en forma retrógrada es también un factor de riesgo importante ; ellos encontraron que en el sistema o líneas de venoclisis por donde se administran simultaneamente soluciones, alimentación parenteral y medicamentos y, que son abiertas frecuentemente para administración de los mismos, se contaminan al no ser cambiadas por lo menos cada 24 a 48 horas, facilitando la infección por *Cándida* (12).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Diversos Autores reportan que la Candidiasis Sistémica, es propia de los recién nacidos prematuros con bajo peso al nacimiento principalmente (1, 3, 7,10, 13) ; sin embargo, existen informes de presentación en recién nacidos de término operados por anomalías congénitas o afección cardíaca compleja que requieren de cuidados intensivos (1),

La edad gestacional de mayor incidencia, fluctúa entre 27 a 29 semanas y el peso entre 800 a 1500 grs. ; la edad de inicio de cuadro clínico, se observa entre la segunda y quinta semana de hospitalización en la UCIN o después de la segunda semana de vida (1, 2, 3).

El cuadro clínico es insidioso, los datos son muy sutiles e inespecíficos y se manifiestan en forma muy diversa, por lo que el diagnóstico debe sospecharse en todo neonato séptico con factores de riesgo y con deterioro clínico a pesar de terapia antimicrobiana y que además presente alguno de los siguientes hallazgos (4) :

1.- Manifestaciones generales :

recién nacido que "no luce bien"
intolerancia a la alimentación
distermias

2.- Manifestaciones respiratorias :

Dificultad respiratoria.
Apnea
cianosis
respiración periódica.

3.- Manifestaciones cardiovasculares :

choque

taquicardia/bradicardia

llenado capilar lento

Hipotensión

palidez

piel marmórea

soplos

4.- Manifestaciones renales

hematuria

piuria

proteinuria

Cendíduria

5.- Manifestaciones gastrointestinales

distensión abdominal

náuseas

vómitos

6.- Manifestaciones articulares

Aumento de volúmen

acumulación de líquidos

“calor”

“rubor”

7.- Manifestaciones metabólicas :

Hipoglicemia

hiponatremia

hipo/hipercalcemia

8.- Manifestaciones periféricas

Endoftalmitis

meningitis

endocarditis

lesiones dérmicas

candidiasis pulmonar

DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico de Candidiasis Sistémica, el clínico debe valerse de un buen interrogatorio y exploración física. Son fundamentales la edad gestacional y el peso del neonato ; así como los factores de riesgo, el cuadro clínico manifestado por el paciente y las alteraciones en los resultados de laboratorio, no obstante lo anterior, no debe ser un requisito para el inicio del tratamiento antimicótico.

Los hallazgos laboratoriales que se encuentran, son :

- Leucocitosis
- Leucopenia
- Bandemia
- Trombocitopenia
- Hipoglicemia
- Cultivos positivos en sangre u otros líquidos corporales estériles.
- Alteración de enzimas hepáticas
- Alteración de la función renal.
- Alteraciones electrolíticas
- Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo.

La medición seriada de Proteína C Reactiva, es usada para monitorizar la respuesta al tratamiento. Aún no hay pruebas serológicas diagnósticas confiables ; sin embargo, estudios realizados reportan que la detección de antígeno de Cándida utilizando técnicas de enzimas inmunoabsorbentes han permitido una sensibilidad del 70% para realizar el diagnóstico ; tales como la técnica de reacción en cadena de la Polimerasa, la cual detecta el fragmento de DNA de Cándida ; otra, es la medición de metabolitos de Cándida como el D-Arabinitol (1,4).

La Ecocardiografía puede mostrar engrosamiento de la pared valvular derecha ó una ó varias

vegetaciones endocárdicas (12).

La Fondoscofia puede revelar lesiones cottonosas en retina y vítreo (4, 11).

TRATAMIENTO

Tres principales categorías de drogas antimicóticas son usadas para el tratamiento de Candidiasis Sistémica, las cuales son los compuestos de Macrólidos Polyene, los Azoles y los Inhibidores de la Síntesis de RNA (1, 4, 13, 16, 17).

La Anfotericina B, que corresponde a la clase de los macrólidos, es el medicamento de primera elección ; ha sido reportado que la preparación de Anfotericina B en solución de lípidos parenterales, reduce la nefrotoxicidad, mejora su tolerancia y permite incrementar las dosis usadas diariamente (4). Otros estudios reportan que la incorporación de Anfotericina B a Liposomas, los cuales son transportados por los polimorfonucleares hasta el sitio de la infección, además de acumularse en macrófagos tisulares, permite el empleo de dosis diarias más elevadas sin incrementar la toxicidad ni los efectos secundarios. (16, 19). La combinación de Anfotericina B con 5-fluocitosina ha dado Buenos resultados para infección por Cándida en Sistema Nervioso Central y Vías Urinarias (1). El Fluconazol que pertenece a los nuevos Triazoles ha sido utilizado con mínimos efectos adversos ; tiene buena penetración al Sistema Nervioso Central y buena respuesta en pacientes neutropénicos (1, 4, 13, 16, 17).

PRINCIPALES DROGAS ANTIMICOTICAS

- a) Anfotericina B
- b) 5-Fluocitosina
- c) Azoles : - Imidazoles : Ketoconazol
- Triazoles : Fluconazol

a) Anfotericina B.

Impregnación : Incrementos paulatinos de 0.25 mg/kg/dosis cada 6 horas hasta alcanzar 1 mg/kg/día.

Mantenimiento : 1 mg/kg/día

Duración : tres a seis semanas

Candidiasis sistémica : 30 mg/kg/dosis total

Candidiasis en SNC y corazón : 40 mg/kg/dosis total

b) 5-Fluocitosina

Dosis : 100 mg/kg/día

Asociado con Anfotericina B, reporta mejores resultados.

Buena penetración a Sistema Nervioso Central y Vías Urinarias.

c) Azoles

- Ketoconazol

Dosis : 10 mg/kg/día

Evita efectos colaterales de la Anfotericina B

Mala penetración a Sistema Nervioso Central

- Fluoconazol

Dosis : 6 mg/kg/día

Buena penetración a Sistema Nervioso Central

Buena respuesta en pacientes neutropenicos

TRATAMIENTO PROFILACTICO

Se utiliza para disminuir la colonización de los recién nacidos que se encuentran en la UCIN y así evitar la invasión sistémica de Cándida. Se recomienda el uso de Nistatina Oral, considerando que el sitio más frecuente de colonización es el recto a dosis de 100,000 U. cada ocho horas a todos los recién nacidos prematuros en estado crítico con invasión corporal y en recién nacidos de término con factores de riesgo (1, 17).

PRONOSTICO

La Candidiasis Sistémica, está asociada con una alta morbilidad y mortalidad en neonatos ; una gran proporción de casos son diagnosticados en las necropsias.

La invasión a Sistema Nervioso Central, usualmente tiene un pobre pronóstico con secuelas neurológicas frecuentes, sin embargo se han observado sobrevivientes sin secuelas.

Los rangos de mortalidad actuales van desde el 18 al 50%, pero con un tratamiento antimicótico rápido, agresivo y dirigido se obtienen resultados satisfactorios (14).

OBJETIVOS

General : Conocer la incidencia de Candidiasis Sistémica en la Unidad de Cuidados

Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Colateral : Identificar los factores de riesgo para desarrollar Candidiasis Sistémica en la

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron en cuenta los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Servicio de Neonatología que contaran con el diagnóstico de Candidiasis Sistémica ; o bien, que desarrollarán la enfermedad durante su estancia intrahospitalaria, durante el período comprendido del 1 de enero de 1990 al 30 de noviembre de 1995.

Se consideró paciente con Candidiasis Sistémica a áquel que manifestara datos clínicos sugestivos y que contara con factores de riesgo para la infección o bien, portara datos paraclínicos de la entidad. Entre éstos últimos, se consideró :

- Leucocitosis : Recuento leucocitario mayor de 15,000
- Leucopenia : Recuento leucocitario menor de 5,000
- Bandemia : A la cifra de neutrófilos en banda mayor de 1000
- Candiduria : A la presencia de levaduras en el exámen general de orina.
- Hipoglicemia : A la cifra de glicemia menor de 40 mg/dl.
- Hemocultivo positivo, se consideró cuando hubo desarrollo de *Cándida Albicans* o de otras especies de *Cándida* ; así como de otros líquidos corporales estériles.
- El sexo fue determinado de acuerdo a las características fenotípicas de cada paciente estudiado.
- La edad gestacional, se estableció al momento del ingreso de acuerdo a la valoración de Harold Capurro o bien la referida en la nota de traslado.
- El peso al nacimiento, fué referido en la historia clínica o en la nota de traslado y fué registrado en gramos.

- En cuanto a los factores de riesgo : Catéter venoso central, nutrición parenteral y ventilación mecánica asistida ; se consideró por tiempo prolongado a su duración mayor de días
- Estancia hospitalaria prolongada, se considero a la mayor de días
- el uso de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado ; se consideraron como tales a aquéllos con más de 10 días de duración, la utilización de dos ó más esquemas ; principalmente Amikacina, Ampicilina, Cefazidime, Vancomicina y dicloxacilina.
- Los diagnósticos de ingreso, fueron captados de la hoja correspondiente de cada paciente y el motivo de alta fué captado de la hoja de egreso.
- La información obtenida fué analizada mediante métodos estadísticos convencionales.

DISCUSION Y COMENTARIOS

Las infecciones micóticas sistémicas en el neonato consideradas anteriormente como episodios raros, en la actualidad ha incrementado su incidencia con el advenimiento de las UGIN que permiten una mayor sobrevida al recién nacido de pretérmino con bajo peso al nacimiento.

En nuestro estudio encontramos que la Candidiasis sistémica incrementó su incidencia en los cinco años que comprendió el estudio ; iniciando con un 6% e incrementando hasta el 12.8%. La incidencia en relación a Sepsis Neonatal fué del 7.2%, lo cual coincide con lo reportado en la literatura (1) (Cuadro 1).

El sexo femenino, predominó en relación al masculino en una proporción de 1.2 :1 ; no acorde con lo referido en la literatura (1). (Cuadros 2 y 3).

Se encontró mayor predominio en recién nacidos prematuros con edad gestacional promedio de 35 semanas y peso menor de 2200grs ; la edad al diagnóstico media fué de 27 días de vida. Esto, es similar a lo reportado en la literatura, ya que el recién nacido prematuro con bajo peso al nacimiento tiene un alto riesgo para desarrollar infección por cándida (1, 2, 3, 7) (Cuadros 2 y 3)

De los factores de riesgo, el 100% de los pacientes tuvieron estancia hospitalaria prolongada con una media de 43 días de duración ; catéter venoso central en un 90.9% y la media en días fué de 29 ; se les administró nutrición parenteral total al 86.3% de los pacientes, siendo la media 21 días ; en cuanto a ventilación mecánica asistida, se les colocó el 22% de los niños con una media de duración de 19 días. Estos reportes coinciden con lo publicado por diversos autores en donde se refiere que estos procedimientos invasivos, utilizados por tiempo

prolongado, son los principales factores de riesgo para la diseminación fúngica sistémica (1, 4, 7, 10, 11, 13) (Cuadros No. 4, 5 y 6).

En cuanto a los antimicrobianos, el 90.9% de los pacientes tuvieron más de dos esquemas, con una media de duración de 10 días, la asociación Ampicilina + Amikacina, fué el esquema de inicio en la mayoría de los niños, seguido por la asociación de Cefazidime + Vancomicina. (Cuadros No. 7 y 8).

Al evaluar las manifestaciones clínicas que presentaron nuestro grupo de estudio, encontramos que fiebre y trastornos vasomotores fueron los principales datos clínicos 72.7%, seguidas de deterioro cardiorespiratorio, distensión abdominal e intolerancia a la vía oral; tal como se refiere en la literatura (4) (Cuadro No.9).

Entre los hallazgos laboratoriales de nuestros pacientes, encontramos alteraciones en la cuenta leucocitaria. Se registró leucocitosis en un porcentaje más alto 54.5% y leucopenia en sólo cuatro pacientes 18%; se encontró bandemia en 36.3%.

En 20 pacientes se reportaron levaduras en orina, representando el 90.9%, correspondiendo a lo reportado en la literatura (14).

Otras alteraciones de laboratorio, fueron reportadas en menor porcentaje; como alteraciones electrolíticas, hepáticas, renales y en líquido cefalorraquídeo.

En cuanto a los cultivos, 14 pacientes tuvieron cultivos positivos para *Cándida Albicans* y uno para *Cándida Tropicalis* siendo el 63%, lo cual no está acorde a lo reportado por algunos autores, ya que por arriba del 50% de los cultivos no desarrollan el organismo (4) (Cuadro 10).

De los estudios de gabinete, se realizó en dos pacientes Ecocardiografía encontrándose vegetaciones endocárdicas en los mismos; también se realizó Fondoscopia en dos pacientes

no encontrándose lesiones en retina (Cuadro No.10).

Con respecto al tratamiento; los 22 pacientes de nuestro estudio recibieron Anfotericina B con una media de duración de 15 días; lo que nos indica que no se ha llevado adecuadamente el esquema de tratamiento, el cual es de tres a seis semanas de duración o hasta alcanzar 3mg/kg/dosis total, según lo reportado en la literatura (1, 4, 13, 16, 17)) (Cuadro No.11 y 12).

Se utilizó Ketoconazol en cinco pacientes; siendo la media de duración 17 días, sólo en dos pacientes se utilizó Fluoconazol (Cuadros No. 11 y 12).

Finalmente, la evolución de éstos 22 pacientes fué de que 15 de ellos remitió la Candidiasis Sistémica, representando el 68%, de éstos 15 niños que se curaron, dos fallecieron a los dos meses de su egreso del Servicio de Neonatología por otras causas.

Fallecieron siete pacientes, los cuales tres presentaban malformaciones congénitas complejas; el resto presentaron complicaciones graves como: Neumotórax, Hipertensión Pulmonar Persistente, Insuficiencia Renal, Enterocolitis Necrosante, etc. Estos pacientes correspondieron el 32%, lo cual coincide con la mortalidad reportada en la literatura, que va desde el 18 al 50% en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (4) (Cuadro No.13)

CONCLUSIONES

- 1.- Es necesario disminuir los días de estancia hospitalaria de los pacientes que ingresan a la UCIN y, así reducir el riesgo de infección fúngica sistémica.
- 2.- Se deben delimitar los métodos invasivos, ya que estos procedimientos son una gresión al neonato y conllevan además al riesgo de colonización por Cándida principalmente.
- 3.- Es conveniente el uso justificado de antimicrobianos de amplio espectro, ya que éstos suprimen la flora bacteriana normal, dando oportunidad a la invasión de gérmenes osocomiales , como son los hongos.
- 4.- Concientizar al Personal Médico y de Enfermería que laboran en la UCIN, sobre la importancia del lavado de manos, ya que ésta es la vía de contaminación posnatal más frecuente.
- 5.- Debe emplearse profilacticamente y en forma rutinaria, Nistatina Oral en todo recién nacido prematuro o de término en estado crítico, con invasión corporal y que tenga factores de riesgo para así disminuir la incidencia de colonización por Cándida.

CANDIDIASIS SISTEMICA

Incidencia de Candidiasis sistémica en relación a pacientes con Sepsis neonatal

Año	Sepsis neonatal	Candidiasis sistémica	%
1990	18	0	0
1991	30	2	6.6
1992	38	0	0
1993	47	3	6.3
1994	60	3	5.0
1995 (Nov)	109	14	12.8
Total	302	22	7.2

CANDIDIASIS SISTEMICA

Características clínicas de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

Paciente (Num)	Peso al nacer (gr)	Edad gestacional (Semanas)	Sexo	Edad al Dx. (días)	Otros Dx.
1	3,500	39	F	25	AE III S. MB, N, DP
2	2,300	38	F	21	G. MB, NI.
3	1,200	31	F	33	EMH, S, ND, AT
4	2,700	40	M	26	S. MB
5	3,500	42	M	15	SAM, ND, EHN, AT
6	2,300	35	F	43	AP, HP, ND, DP, AT
7	2,150	33	M	17	SDR, ECN
8	3,300	41	M	27	AE, BNM
9	1,250	29	F	48	EMH, DBP
10	3,800	39	F	41	MB, S.
11	1,700	34	F	21	S, ECN
12	1,020	33	F	27	EMH, ECN, AT

S= Sepsis, MB= Meningitis bacteriana, N= Neumonía, NI/ND= Neumotórax izq. o derecho, AE= Atresia esofágica, AD = Atresia duodenal, AY= Atresia yeyuno, EHN= Encefalopatía hipóxica isquémica, DBP= Displasia broncopulmonar, IRA= Insuf. renal aguda, EMH= Enf. membrana hialina, BNM= Bronconeumonía, AT= Atelectasia, CAV= Canal AV, G= Gastroquisis, DP= Derrame pleural, HP= Hipertensión pulmonar.

CANDIDIASIS SISTEMICA

Características clínicas de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

Paciente (Num)	Peso al nacer (gr)	Edad gestacional (Semanas)	Sexo	Edad al Dx. (días)	Otros Dx.
13	3,750	38	M	29	S, ND, AT,
14	3,650	40	M	34	CAV, BNM
15	2,200	36	F	25	ND, S, N
16	1,790	32	F	20	EMH, S, VB, IRA, MB, ECN.
17	2,050	36	M	11	EMH, S, ECN, NI
18	940	30	F	30	EMH, S, N, ECN
19	3,250	38	M	23	S, ECN, MB
20	1,250	29	M	27	EMH, ECN, HP, S, IRA
21	740	25	M	4	EMH, S.
22	2,010	39	F	51	AY, S,

S= Sepsis, MB= Meningitis bacteriana, N= Neumonía, NI/ND= Neumotórax izq. o derecho, AE= Atresia esofágica, AD = Atresia duodenal, AV= Atresia yeyuno, EMH= Encefalopatía hipóxica isquémica, DRP= Displasia broncopulmonar, IRA= Insuf. renal aguda, EMH= Enf. membrana hialina, BNM= Bronconeumonía, AT= Atelectasia, CAV= Canal AV, G= Gastosquiasis, DP= Derrame pleural, HP= Hipertensión pulmonar.

CANDIDIASIS SISTEMICA

Características clínicas de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

	Peso (gr)	Edad gestacional (Semanas)	Sexo	Edad Al Dx. (días)
Máxima	3800	42	f 12	51
Media	2280	35	m 10	27
Mínima	740	25		4

CANDIDIASIS SISTEMICA

Principales factores de riesgo en 22 pacientes con Candidiasis sistémica

	<i>No.</i>	<i>%</i>
<i>Estancia hospitalaria prolongada</i>	22	100.0
<i>Antimicrobianos</i>	20	90.8
<i>Catéter venoso central</i>	20	90.9
<i>Nutrición parenteral</i>	19	86.3
<i>Ventilación mecánica asistida</i>	17	77.2

CANDIDIASIS SISTEMICA

Factores de riesgo de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

Procedimientos Invasivos

Paciente (Num)	Estancia hospitalaria prolongada	Catéter venosa Central	Ventilación* mecánica Asistida	Alimentación* parenteral	Procedimientos quirúrgicos	Otros
1	46	23	18	29	si	SP-24
2	42	34	-	32	si	V
3	64	12	14	14	no	SP-7
4	37	15	-	-	no	V
5	30	27	19	17	no	SP-21
6	60	51	28	22	no	SP-10
7	38	-	-	-	no	V
8	50	20	1	10	si	SP-15
9	10	11	11	11	no	V
10	31	27	18	8	no	V
11	52	22	1	15	no	V
12	78	43	31	21	no	V

*= días de duración

SP= Sonda pleural

DP= Diálisis peritoneal

ET= Exanguineotransfusión

V= varios: venopunción, sondas, cateteres urinarios, etc.

CANDIDIASIS SISTEMICA

Factores de riesgo de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

Procedimientos Invasivos

Paciente (Num)	Estancia hospitalaria prolongada	Catéter venosa Central	Ventilación* mécánica Asistida	Alimentación* parenteral!	Procedimientos quirúrgicos	Otros
13	22	18	7	10	no	V
14	46	-	-	-	no	V
15	68	43	9	25	si	ET-3
16	26	18	18	19	no	SP-21
17	24	9	24	18	no	V
18	53	35	48	50	no	V
19	39	41	-	17	si	ET-3
20	76	72	76	29	si	DP-4
21	13	13	13	9	no	V
22	51	50	1	35	si	V

*= días de duración

SP= Sonda pleural

DP= Diálisis peritoneal.

ET= Exanguineotransfusión

V= varios: venopunción, sondas, cateteres urinarios, etc.

CANDIDIASIS SISTEMICA

Factores de riesgo de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

Procedimientos Invasivos

	<i>Estancia hospitalaria prolongada</i>	<i>Catéter venosa Central</i>	<i>Ventilación* mecánica Asistida</i>	<i>Alimentación* parenteral</i>
Máxima	78	72	76	50
Media	43	29	19	21
Mínima	10	9	1	8

*= días de duración

CANDIDIASIS SISTEMICA

Factores de riesgo de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

Antimicrobianos*

Pacientes (num)	Ampicilina Am	Amikacina Ac	Ceftasidime Cf	Vancomicina V	Dicloxacilina D	otros
1	9	10	--	--	10	M-11, CT-19 C-4, G-6
2	8	8	16	--	16	CT-6, G-12
3	10	10	--	--	--	--
4	15	2	--	--	--	CT-13, L-12
5	10	10	15	15	--	--
6	14	14	--	20	--	N-20
7	4	4	--	--	--	--
8	15	15	10	--	10	M-10
9	--	--	9	7	?	CT-?
10	7	8	21	20	--	--
11	12	12	15	15	3	--
12	11	11	20	20	--	--

* Días de duración

G= gentamicina

M= metronidazol

Cf= cefotaxima

N= netilmicina

Cx= ceftizoxima

C= carbenicilina

Cx= ceftriaxona

CANDIDIASIS SISTEMICA

Factores de riesgo de 22 pacientes con Candidiasis

Antimicrobianos* **sistémica**

Pacientes (num)	Ampicilina Am	Amikacina Ac	Ceftasidime Cf	Vancomicina V	Dicloxacilina D	otros
13	7	7	15	15	-	M-11
14	10	10	15	15	-	-
15	14	14	-	-	22	M-12 Cx-14
16	12	12	-	-	-	Cf-5
17	10	10	12	12	-	-
18	10	7	11	-	20	Cf-10
19	-	14	18	-	14	N-20
20	15	15	21	26	-	N-11 Az-11
21	5	5	7	2	5	-
22	15	12	-	-	12	Cf-16 Cx-16

* Días de duración

G= gentamicina

M= metronidazol

Cf= ceftaxima

+N= netilmicina

Cz= ceftioxima

C= carbenicilina

Cx= ceftriaxona

CANDIDIASIS SISTEMICA

Factores de riesgo de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

*Antimicrobianos**

	<i>Ampicilina</i>	<i>Amikacina</i>	<i>Ceftazidime</i>	<i>Vancomicina</i>	<i>Dicloxacilina</i>
<i>Máxima</i>	15	15	21	26	22
<i>Media</i>	10	10	14	15	12
<i>Mínima</i>	4	2	7	2	3

* *Días de duración*

CANDIDIASIS SISTEMICA

Cuadro clínico en 22 pacientes con Candidiasis sistémica

	<i>Num.</i>	<i>%</i>
<i>Fiebre</i>	<i>16</i>	<i>72.7</i>
<i>Trastornos vasomotores</i>	<i>16</i>	<i>72.7</i>
<i>Deterioro cardiorespiratorio</i>	<i>15</i>	<i>68.1</i>
<i>Distensión abdominal</i>	<i>6</i>	<i>27.2</i>
<i>Intolerancia a la vía oral</i>	<i>5</i>	<i>22.7</i>

CANDIDIASIS SISTEMICA

Diagnóstico en 22 pacientes con Candidiasis sistémica

	<i>Num.</i>	<i>%</i>
<i>Candiduria</i>	20	90.9
<i>Cultivos (+)</i>	14	63
<i>Leucocitosis</i>	12	54.5
<i>Bandemia</i>	8	36.3
<i>Leucopenia</i>	4	18.1
<i>Alteraciones electrolíticas</i>	8	36.3
<i>Alteraciones enzimas hepática</i>	7	31.8
<i>Hipoglicemia</i>	2	9.0
<i>AH en LCR</i>	3	13.6
<i>Alteraciones renales</i>	2	9
<i>Vegetaciones endocárdicas</i>	2	9
<i>Lesiones en retinas</i>	0	0

ESTA TESIS
NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

CANDIDIASIS SISTEMICA

Tratamiento y evolución de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

<i>Paciente</i>	<i>Anfotericina B*</i>	<i>Ketoconazol*</i>	<i>Evolución</i>
1	21	-	curó
2	15	-	curó
3	-	Nistalina VO	curó
4	20	-	curó
5	10	-	curó
6	10	-	curó
7	20	-	curó
8	10	-	curó
9	8	-	curó
10	10	Fluconazol 10	curó
11	14	-	curó
12	21	32	curó

* *duración en días.*

CANDIDIASIS SISTEMICA

Tratamiento y evolución de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

Paciente	Anfotericina B*	Ketoconazol*	Evolución
13	10	-	curó
14	21	21	curó falleció
15	26	17 Fluoc.2	curó falleció
16	7	-	falleció
17	11	7	falleció
18	24	-	falleció
19	21	12	falleció
20	20	-	falleció
21	7	-	falleció
22	5	-	falleció

*** duración en días.**

CANDIDIASIS SISTEMICA

Tratamiento y evolución de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

	<i>Anfotericina B*</i>	<i>Ketoconazol*</i>
<i>Máxima</i>	26	32
<i>Mínima</i>	15	17
<i>Media</i>	5	7

** duración en días.*

CANDIDIASIS SISTEMICA

Evolución de 22 pacientes con Candidiasis sistémica

<i>No. Pacientes</i>	<i>Evolución</i>	<i>%</i>
15	Curaron	68
7	Fallecieron	32

** duración en días.*

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Isaias Rodríguez B. y Cols. Colonización e Infección por Cándida en Recién Nacidos de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría. 1994, Marzo-Abril; Vol.1, No.4. 111-116.
- 2.- Arturo Vargas O. y Cols. Candidiasis Sistémica. Bol. Mcd. Hosp. Infant.Méx. 1985; Julio, Vol.42, No.7. 430-434.
- 3.- Jill E. Baley MD y Cols. Fungal Colonization in the very low birth weight infant, Pediatrics, august 1986; Vol.78, No.2. 225-232.
- 4.- P C Ng; Systemic Fungal Infections in Neonates. Archivs of Disease in Chilhood. 1994, 71: 130-135.
- 5.- Roger G. Fain MD. Invasive Neonatal Candidiasis: Comparision of Albicans and Parapsilosis Infection. Pediatr. Infect.dis.J. 1992, 11: 88-93.
- 6.- Dr.Richard D. Diamond; Candidiasis en Embarazo y Neonato. Infectología. Jul.1984; año IV. No.7; 172-175.
- 7.- Debra E. Weese-Mayer MD Cols; Risk Factors Associated with Candidemia in the Neonatal care Unit: A case Control Study. Pediat Infect. Dis J. 1987, Vol.6. No.2: 190-196.
- 8.- Frank C. Odds, Pathogenesis of Candida Infections. J. of The Academy of Dermatology. September 1994, Vol.31, No.2. Part 2: S2-S5.
- 9.- A.M. Sharp, F.C. Odds, Candida Strains from Neonates in a Special Care Baby Unit. Arch.Dis. in Chilhood. 1992, 67: 48-52.
- 10.- Judith L. Rowen and Cols., Endotracheal Colonization with Candida enhances Risk of sistemyc Candidiasis in very low birth Neonates. J. of Pediatrics, May 1994. Vol.124. No.5. Part.I, 789-794.

- 11.- Stephen C. Eppes Et Al. Outcome of Treatment of Candidemia in Children whose Central Catheters were removed or retained. *Pediatrics Dis J.* 1989, vol.8. No.2.: 99-104.
- 12.- Robert J. Sheretz MD et al Outbreak of Candida bloodstream infections Associated with Retrograde Medication Administration in a Neonatal Intensive Care Unit. *J. of Pediatrics.* March 1992, Vol. 120. No.3 : 455-461.
- 13.- Pablo J. Sánchez MD. Candida Endocarditis: Successful Medical Management in three Preterm Infants and Review of the Literature *Pediatr Infect. Dis J.* 1991, Vol. 10, No.3: 239-243.
- 14.- Aaron Pacheco R. y Cols. Endocarditis por Candida en el Primer año de vida. *bol. Med. Hosp. Infant Mex.* Marzo 1993. Vol. 50. No.3: 157-161.
- 15.- Josebe Unganza y Ramón Cisterna. Diagnóstico de la Candidiasis Diseminada: Venciendo un Desafío. *Enferm. Infecc. Clin.* Diciembre 1993; Vol.11. No.10: 522-524.
- 16.- Françoise Meunier MD, PH. D., Management of Candidemia. *The New England J. of Medicine*, 1994. Nov. No.17, 1371-1372.
- 17.- Maureen E. Sims MD. Prophylactic Oral Nystatin and Fungal Infections in very low birth weight Infants. *American J. of Perinatology.* January 1988, Vol. 5, No.1: 33-36.
- 18.- David A. Shuartz MD Susan Reef MD, Candida Albicans Placentitis and Fusinitis: Early Diagnosis of Congenital Candidemia by Histopathologic Examination of Umbilical Cord Vessels, *Pediatr Infect Dis J.*, 1990; Vol.9 : 661-665.
- 19.- E. Rivera, E. Sada, Anfotericina B Liposomal, *Rev.Inst.Enf. Respiratorias Mexicana.* 1991, Julio-Septiembre. Vol.4; No.3: 152-154.