

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

*Hospital Infantil del Estado de Sonora*

*Aspectos Epidemiológicos de la Candidiasis Sistémica  
en Niños con Autopsia 1978-1996*

**T E S I S**

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

*Dr. Jorge Álvarez Lozoya*

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Hermosillo, Sonora Febrero 1997**



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**

7  
24

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Hospital Infantil del Estado de Sonora**

**"ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA  
CANDIDIASIS SISTEMICA  
EN NIÑOS CON AUTOPSIA  
(1978-1996)"**



**TESIS**

**Que para obtener el título de especialidad  
en Pediatría presenta:**

*Dr. Jorge Alvarez Loxoya.*

*R. Garcia*

**DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ**

Prof. Titular del Curso y Director de Enseñanza e Investigación del H.I.E.S.

*Vladimir Alcaraz Ortega*

**DR. VLADIMIRO ALCARAZ ORTEGA**

Director General del Hospital Infantil del Estado de Sonora



ENSEÑANZA

*Guillermo Lopez Cervantes*

**DR. GUILLERMO LOPEZ CERVANTES**

Jefe del servicio de Patología del H.I.E.S.  
Asesor de Tesis.

## INDICE

<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>20</b>
<b>Material y Métodos</b> .....	<b>21</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>22</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>45</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>52</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>54</b>

## INTRODUCCION

La septicemia es un padecimiento que contribuye en forma importante en la morbi-mortalidad en pediatría (1), siendo las tasas más elevadas inversamente proporcionales a la edad del paciente. En nuestro medio la principal causa son las bacterias (y de estas el tipo de germen que principalmente se involucra van en relación con las características del paciente). Algunos aspectos epidemiológicos deben tomarse en cuenta como son el estado inmunológico relacionado con la nutrición y la edad, entre otros. En los últimos 25 años se ha observado un incremento progresivo de las infecciones por gérmenes oportunistas habitualmente no patógenos o de baja patogenicidad (2,3). Entre éstos son la Pseudomona, Proteus, Escherichia coli, Klebsiella, Stafilococo (4,5) y otras, podemos señalar también a virus, parásitos como Pneumocystis carinii (6) y algunos hongos (7,8). Estos últimos han sido encontrados en forma patógena en diferentes órganos y no pocas veces en forma generalizada en estudios post-mortem.

Se había dado poca importancia a la infección sistémica por algunas especies de Candida, básicamente Cándida albicans, la cual se consideraba rara hasta antes de la década de los 70 (19,11). El advenimiento de unidades de

**cuidados intensivos han permitido una mayor sobrevivencia de los pacientes (12), Pero ello ha traído consigo un aumento en la moniliasis sistémica, principalmente por el excesivo manejo terapéutico y por la ruptura de las barreras naturales del organismo humano que pueden darse con el empleo de sondas y cateteres por largos períodos. La incidencia de moniliasis diseminada no ha sido sistemáticamente reportada debido al poco reconocimiento temprano de los datos clínicos, los cuales son inespecíficos (13) y la dificultad para confirmar su diagnóstico por medio de exámenes de laboratorio (14); y también por los cultivos microbiológicos de los líquidos corporales que aunque sean estériles son intermitentemente positivos y aunque los resultados sean positivos estos pueden ser mal interpretados como colonización o contaminación (13). Los exámenes serológicos comunes no son enteramente confiables (14).**

**La mayor proporción de los casos se diagnostican por necropsia y aquellos casos sin examen postmortem podrían estar equivocados. A pesar de esta limitación para conocer la candidiasis sistémica, existen datos estimados que presentan incidencia del 2 al 5% entre los neonatos de bajo peso al nacer (15,16); en México y otros países es del 0 al 1.3% de los ingresos a un servicio de neonatología y del 0 al 5% de los pacientes que padecieron**

septicemia (12). En los niños de 1 a 4 años que tuvieron un cateter venoso central es del 2.7% (17).

Por autopsia se han encontrado diferentes incidencias de un hospital a otro; en el Hospital General del Centro Médico del IMSS encontró 66 casos en 1000 autopsias (19); mientras que en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (1963-1969) era de 24.9 por mil autopsias (2) y en el periodo de 1963 a 1972 se encontraron en el mismo hospital 16 autopsias con candidiasis sistémica, lo que dá una taza para el padecimiento de 4.3 por mil estudios postmortem (20).

## **FACTORES PREDISPONENTES PARA LA CANDIDIASIS SISTEMICA**

Los factores predisponentes para la presentación de infección por candida en las modernas unidades de cuidados intensivos incluyen: prematurez, procedimientos invasivos, presencia de catéter intraventricular, la inmunosupresión, el estado de nutrición, la edad, el intervalo de hospitalización, la duración y el espectro del antibiótico, el número de antibióticos empleados (8), la utilización de alimentación parenteral y la prolongada intubación endotraqueal.

**Un deterioro de las defensas del huésped se ve afectada por la fragilidad de la piel y mucosas, como las tiene el recién nacido pretérmino; estos son muy susceptibles al daño frecuentemente que resulta por el trauma directo a la piel y mucosas (quemaduras, icitiosis, etc.), produciendo la invasión de micro-organismos a tejidos profundos. El sistema inmunológico específico aún no se ha desarrollado en el recién nacido prematuro, y la adquisición de la IgG (22) en forma transplacentaria es baja. El sistema inmunológico puede deprimirse por alguna enfermedad coadyuvante (desnutrición, procesos mieloproliferativos, etc.). Los linfocitos T pueden estar reducidos en número o son funcionalmente incompetentes; otro factor que se ha encontrado como predisposición a la diseminación micótica son las actividades fagocítica y citotóxica de los leucocitos polimorfonucleares anormales (23). El sistema macrófago-monocítico también se ha encontrado con supresión de la actividad quimotáctica (23). Por todas estas características el recién nacido pretérmino es mayormente susceptible a la adquisición de la infección (24).**

**La terapéutica invasiva y el equipo de monitoreo es parte integral de una moderna unidad de cuidados intensivos. Monitoreo transcutáneo y frecuentes telas adhesivas causan daño superficial de la piel con facilidad para la invasión de micro-organismos (24). Tubos endotraqueales, cateteres urinarios, y la**

**presencia de líneas vasculares son puentes entre las barreras de defensa (piel y mucosas) y aumentan la susceptibilidad a infección sistémica por hongos (24).**

**El monitoreo de presión intravascular y el uso de cánulas arteriales pueden causar diseminación. La línea venosa central usada para la nutrición parenteral total es el más importante aparato responsable de la sepsis por hongo (13,25,26,27,28). La administración de emulsión de lípidos puede incrementar el riesgo de fungemia y vasculitis pulmonar necrosante debido a hongos lipofílicos (29,30). En estas circunstancias; la prolongada hospitalización (31), estancia en incubadora, extenso periodo de intubación endotraqueal (26), el uso de traqueostomía (26); el requerimiento de un puente intraventricular (25), el uso de talcos, pomadas y adornos transparentes semipermeables (27,31), pueden incrementar el riesgo de colonización por hongos y subsecuente infección sistémica. Los equipos de presión sanguínea que provocan heridas, termómetros, probadores de saturación de oxígeno y otros dispositivos diagnósticos que son utilizados en el niño, pueden también aumentar la incidencia de infección cruzada.**

## **DROGAS**

**La supresión de flora bacteriana normal por prolongado uso de antibióticos de amplio espectro tiene indudable contribución para el incremento de la incidencia de sepsis por hongos en niños enfermos (13,25,26,32). La teofilina inhibe la actividad candidiásica de los granulocitos humanos (33). El libre uso de dexametasona ha sido asociado con un significativo incremento de infección (24), además tiene influencias sobre la acción inmunosupresora.**

**La candida, especies de malassezia son dos de los más frecuentes grupos de organismos oportunistas causantes de infección diseminada por hongos (25,26). Otros hongos oportunistas como aspergillus, criptococus, mucor, rhizopus, sacchamices, trichosporm bergelii, etc., La diseminación ocurre esporádicamente. Los hongos patógenos como coccidiodes, paracoccidioides y blastomices, son relativamente raros en pediatría, sin embargo hay áreas endémicas en las cuales su incidencia es alta, sin embargo estos no dan mayor problema en las unidades de cuidados intensivos (24).**

## **CANDIDA SP**

**Candida albicans es la más frecuente causa de fungemia. Otras especies de candida como candida parapsilosis, candida tropicalis, candida galbrate y candida lusitanniae se han reportado por dar un cuadro clinico indistinguible del causado por C. albicans.**

**En la mayoría de los pretérminos, la colonizacion de candida ocurre en útero o durante el parto (34), al tragar o aspirar líquido contaminado, o por contacto fisico a través del canal vaginal. La colonizacion de la piel es común y frecuentemente, por lo regular precede al proceso de diseminación (34). Los niños con colonización de tracto orofaríngeo o gastrointestinal pueden raramente tener invasión de la mucosa intestinal con la resultante fungemia (36). No es rara la neumonitis por candida secundaria a aspiración (28). En contraste, niños colonizados con candida después de 2 semanas de edad usualmente adquieren fungosis nosocomial.**

## **CUADRO CLINICO**

**El cuadro clínico de la candidiasis sistémica frecuentemente no es específico y es indistinguible de la sepsis por bacteria. El ataque es usualmente insidioso y en neonatos el promedio de edad de la infección es de 33 días (13); los pacientes tienen el antecedente de inadecuada evolución del proceso infeccioso en el que hubo administración de antibióticos, presentando períodos de mejoría y empeoramiento repentino, acompañados de datos de TOXINFECCION como: ataque al estado general, palidez, hipotermia, quejido, hipertermia, circulación capilar retardada y estado de choque; en APARATO DIGESTIVO, puede haber manifestaciones de diarrea, hepatomegalia, distensión abdominal, ictericia y vomitos; en APARATO RESPIRATORIO: estertores broncoalveolares e insuficiencia respiratoria; se pueden encontrar MANIFESTACIONES DE SANGRADO como el del tubo digestivo, lesiones purpúricas y petequias (37).**

**Los datos clínicos en el neonato son más inespecíficos, como inestabilidad térmica, intolerancia a los carbohidratos, hipotensión, apnea, bradicardia y deterioro de la función respiratoria la cual frecuentemente requiere soporte ventilatorio.**

**Intolerancia a la vida oral, evacuaciones guayaco positivas, distensión abdominal generalizada, y neumatosis intestinal puede ocurrir (24). Esta serie de signos y síntomas son intermitentes o estar ausentes en algunos infantes (13). La septicemia en un recién nacido de bajo peso al nacer con deterioro a pesar de tratamiento con antibiótico deberá considerarse la posibilidad de tener infección sistémica de hongos, especialmente cuando son reconocibles los factores predisponentes. Los casos diagnosticados por necropsia tienen su presentación inicial a más temprana edad, con pocos factores predisponentes y casi siempre su curso es fulminante.**

### **ORGANOS PROFUNDOS INVOLUCRADOS**

**Son varios los órganos profundos que se involucran comunmente a la candidiasis sistémica, presentando manifestaciones clínicas según el que se trate; tracto renal: hematuria, proteinuria y piuria, oliguria aguda esta asociada con pielonefritis por candida. La necrosis papilar renal, los abscesos parenquimatosos múltiples y la obstrucción por masas de hongos pueden presentarse en casos muy graves (38-40).Es una eventualidad rara la hipertensión debido a obstrucción micótica de la arteria renal . (39).**

La candida puede infiltrar el ojo por vía hematogena causando endoftalmitis (13,16), estas lesiones son blancas, como bolas algodonosas y rápidamente progresan involucrando el humor vítreo. La detección temprana de estas lesiones es importante porque pueden causar ceguera permanente.

La artritis séptica (41-42) y osteomielitis (43) son manifestaciones no tan raras. Usualmente el niño presenta rubor, calor, hinchazón y con la extremidad afectada típicamente colocada en posición anormal. La rodilla es la articulación mas frecuentemente involucrada, como antecedente en estos niños es la cateterización del ombligo la cual sido colonizada con candida y subsecuentemente sucede infección sinovial (14).

Las masas por hongos puede obstruir el retorno venoso al corazón (42,44) dando edema periférico persistente, hepatoesplenomegalia y síndrome de vena cava superior. Múltiples émbolos sépticos pueden producir diseminación de la infección. La candidisis pulmonar es difícil de diagnosticar en vida; infiltrados nodulares, cavitación focal y progresiva consolidación de espacios aéreos son las mas frecuentes pero inespecíficas anomalías radiológicas. La candida puede también entrar a los linfáticos invadiendo la mucosa del intestino (36). Enterocolitis necrosante por hongos usualmente tiene

**un pronóstico pobre.**

**La afectación del SNC esta asociada mas comunmente con comunicaciones intraventriculares (25,42); meningitis, ventriculitis y múltiples abscesos cerebrales han sido descritos (42,46).**

### **DIAGNOSTICO**

**El aislamiento de candida sp. en cultivos sanguíneos es lo más importante para establecer el diagnóstico de candidiasis diseminada. exámenes de sangre pueden ser tomados de catéteres centrales, venas periféricas o arterias. Un cultivo negativo no excluye el diagnóstico, del 20 al 50% puede no haber crecimiento del organismo (26) ,el crecimiento de hongos es mas lento que el de las bacterias y el tratamiento no deberá ser retardado en ausencia de cultivo positivo cuando la evidencia clínica es abrumadora. Exámenes de tinción de Gram de sangre periférica algunas veces es útil para el rápido diagnóstico. La presencia de levaduras e hifas en un examen de orina suprapúbico es diagnostica de infección profunda. por hongos. Cultivos de otros sitios estériles como liquido cefalorraquídeo, líquido de ascitis, pleura, y biopsia de tejidos, junto con cultivos de catéteres y líneas venosas deberán ser**

obtenidas cuando clínicamente este indicado. Meningitis por candida es difícil de diagnosticar, a pesar del incremento de la cuenta de células blancas y la concentración de proteínas en el LCR, microscópicamente es por lo regular negativo; además estos parámetros pueden también estar aumentados por hemorragia periventricular sin infección micótica.. Vigilancia con cultivos de oídos, garganta, cordón umbilical y recto puede también ser ayuda en la identificación de modelos de colonización del paciente individual.

La detección de antígenos de candida usando varias enzimas con técnicas de ensayo inmunoabsorbentes parecen prometer con diagnóstico de sensibilidad cercano al 70% en seriados especímenes (14-48), . sin embargo, niveles de antígenos de candida en plasma pueden estar elevados en individuos que están fuertemente colonizados o ser indetectables en aquellos con candidiasis sistémica. La técnica de reacción en cadena de polimerasa con capacidad de detección de fragmentos de DNA de candida, puede en el futuro representar un importante descubrimiento para la temprana detección de sepsis por candida. Mediciones de metabolitos de candida tal como D-arabinitol y exámenes de bioquímica tal como el API-20c son de limitado valor y no rutinariamente usados en laboratorios (14). Cuenta de células blancas y

plaquetas estan frecuentemente anormales en septicemia por candida,. medidas seriadas de la proteina C reactiva son particularmente útiles en el monitoreo de la respuesta al tratamiento (27-47). Una radiografia de torax puede mostrar infiltrado pulmonar y progresiva consolidación de espacios aereos, pero estos cambios son mas bien no especificos y no únicos para la neumonitis por candida.

Exámen de la retina puede mostrar lesiones blanquecinas sobre el vítreo (13). Evidencia de ventriculitis con focos de destrucción de cavidad y redes de estrías de hongos en ventrículos puede aparecer en un ultrasonido craneal,. ultrasonido renal y cardíaco deberán hacerse rutinariamente. Infección intracardiaca por hongos puede presentarse como trombosis en las cámaras cardíacas y vegetaciones sobre las válvulas (43,45). Involucro renal puede manifestarse como engrandecimiento renal con parénquima altamente ecogénico y bolas de hongos dentro del sistema pielocalicial dilatado (49). La aspiración con aguja percutánea de la cavidad sinovial esta indicada cuando en el neonato se sospecha artritis por hongo.

## **TRATAMIENTO**

**Tres categorías de drogas antifúngicas son recientemente usadas para el tratamiento de infección por candidiasis sistémica. Estos son los macrólidos de polyene, los azoles y los inhibidores del RNA sintetasa, las pirimidinas fluorinadas.**

**La anfotericina B es un compuesto de la clase macrólida polyene y es principalmente usado en el tratamiento de infección por hongos oportunistas, esta deberá ser administrada intravenosamente para efecto sistémico porque no se absorbe enteralmente, la dosis deberá ser iniciada e incrementada de 0.25 mgk/día hasta un máximo de 1 mgk/día durante el período de tratamiento, la recomendación usual de duración del tratamiento es entre 3 y 6 semanas. Combinación de anfotericina B con flucitacine permitirá el uso de una baja dosis y es particularmente efectiva para el tratamiento de infección del sistema nervioso central (25,26). Los efectos colaterales como fiebre, toxicidad renal, trastornos gastrointestinales, supresión medular, reacción anafiláctica, y severo disturbio electrolítico incluyendo hipokalemia e**

hipomagnesemia son mejor tolerados por infantes. Electrolitos, función renal y hepática deberán ser monitorizadas durante el período de tratamiento. La preparación de amfontericina B con solución parenteral lipida ha sido reportada que reduce la nefrotoxicidad y mejora la tolerancia clínica permitiendo grandes dosis diariamente (50). Una nueva fórmula de amfoterifcina encapsulada en liposomas es comercialmente ventajosa. La resultante preparación liposomal es diseñada para maximizar la liberación de amfotericina a sitios profundos de infección, la toma por macrófagos y el transporte a las áreas infectadas parece jugar una mejor parte en el incremento de la eficacia y disminución de la toxicidad (51,52), su dosis inicia de 1.5 mgkg/día (53), los efectos colaterales asociados con amfotericina convencional tales como fiebre, broncoespasmo y toxicidad renal se presentan con menos proporción (54,55) pero colestasis neonatal con aumento de los valores enzimáticos e hiperbilirrubinemia ha sido observada (55), dosis altas de amfotericina liposomal deberá ser indicada cuando la infección por hongos sea refractaria, o que el niño no tolere el tratamiento convencional.

El grupo de los azoles incluye imidazoles: tal como miconazol, ketaconazol y los triazoles como el fluconazol, itraconazole y superconazole,

estos son agentes fungostáticos; todos los triazoles muestran promesas con amplio espectro, actividad oral, menos toxicidad que los imidazoles. Fluconazole ha sido exitosamente usado con mínimos efectos adversos (25), para el tratamiento de septicemia por candida neonatal (56), neumonia, osteomolitis (43) infección del sistema nervioso central y candidiasis pélvica ureteral, una dosis de 6 mgkg/día es usada comunmente.

Un estudio reciente sugiere que una concentración adecuada de la droga deberá ser ejecutada usando un régimen de 6 mgkg/cada 3 días en la primer semana, seguido por 6 mgkg/cada 2 días a una diariamente en la subsecuente semana, como la vida media de fluconazol varia de 55 a 89 horas en niños de muy bajo peso al nacer (58). A pesar de buenas evidencias de esta terapéutica (40,43,56) el tratamiento falla en presencia de adcauda concentración mínima inhibitoria y ha sido reportada (59). Este tipo de drogas deberá ser considerada como segunda línea de tratamiento para niños quienes no responden al tratamiento inicial. o en quienes las condiciones no permiten el uso de agentes antifúngicos tóxicos.

Flucitosine es un compuesto sintético y tiene la ventaja de ser excretado por el tracto urinario y buena absorción cuando se da oralmente. Ha sido

demostrado sinergismo con la amfotericina B (60), la flucitocina no es recomendada como un sencillo agente porque la resistencia es común y puede desarrollarse durante el tratamiento, la flucitocina se da en dosis de 100 mg/kg/día (61) y la concentración de la droga en suero y la cuenta sanguínea deberá ser monitorizada cada semana porque puede inducir severa supresión medular, otros efectos son falla renal, gastrointestinal y hepática.

La resucitación aguda con expansores de plasma, agentes inotrópicos y soporte mecánico ventilatorio son requerimientos frecuentes en la fase aguda de la enfermedad fungal sistémica, retiro de líneas intravenosas infectadas (27), las comunicaciones intraventriculares y abscesos micóticos deberán ser manejados (27). La interconsulta a ortopedia ayudará a definir la situación quirúrgica de la artritis séptica y la valoración de inmovilización con yeso si ésta es necesaria. Se ha intentado la derivación urinaria, irrigación local con amfotericina B y fragmentación de apeltamiento fungeal renal por guía de alambre (62), la indicación para retiro quirúrgico de masas de hongos intracardíacos depende de la respuesta al tratamiento antifúngico, la probabilidad de embolización y una significativa alteración hemodinámica en el paciente. Para recién nacidos de menos de 2,000 gramos de peso una comunicación cardiopulmonar es de técnica difícil y riesgosa.

## **PRONOSTICO**

La moniliasis sistémica esta asociada con una alta morbi-mortalidad con una significativa proporción de casos diagnosticados en necropsia. Cuando se desarrolla en sistema nervioso central tiene un pobre pronóstico y frecuentes secuelas neurológicas. (63) recientes rangos de mortalidad van de 18 al 50% (13,46), pero con diagnóstico temprano y tratamiento antifúngico agresivo, se da exitoso mejoramiento de estos índices.

## **PREVENCION**

La colonización del recién nacido con subsecuente candidiasis mucocutánea tiene predisposición a infección sistémica por candida, se han hecho intentos para erradicar el organismo de la piel y el tracto intestinal de niños con riesgo, tabletas de clorotrimazole vaginal y cremas dadas a mujeres embarazadas con candidiasis vaginal tiene una significativa reducción del número de recién nacidos contaminados con hongos.

**El seno materno no tiene impacto sobre la incidencia de introducción oral , ni tampoco la aplicación de spray y de alcohol clorexidine sobre los pezones de madres que amamantan. La más prometedora medida profiláctica es la administración de drogas antifúngicas orales, llamadas nistatina, y miconazol gel oral, los cuales han mostrado ser efectivos en la reducción de la incidencia de colonización gastrointestinal adquiridas por hongos (65,66) no obstante, el resultado de profilaxis con antifúngicos orales no han sido traducido en la prevención de candidiasis sistémica. Una diseminación monilásica es llevada mas frecuentemente entre neonatos prematuros, debemos tener un control estricto en la selección y uso de antibióticos, el bien valorado empleo de líneas venosas y el oportuno destete de ventilación mecánica. Un estricto implemento de medidas de vigilancia y control de infección en las unidades de cuidados intensivos y especial cuidado en el lavado de manos.**

## **OBJETIVO**

**GENERAL :** Conocer la epidemiología y las características clínicas y patológicas de niños que mostraron el diagnóstico de candidiasis sistémica en la autopsia.

### **PARTICULARES :**

- A).- Verificación del diagnóstico en vida y si este recibió tratamiento específico.**
- B).- Identificar factores predisponentes**
- C).- Conocer las características clínicas de los casos que presentaron candidiasis sistémica**
- D).- Observación específica de los órganos afectados por el hongo encontrados en la autopsia**

## **MATERIAL Y METODOS**

Se revisaron 1497 protocolos de autopsia del servicio de patología que se hicieron en el H.I.E.S. durante el periodo de abril de 1978 a marzo de 1996, se encontraron 132 con el diagnóstico de candidiasis, estos casos se les revisó su expediente clínico respectivo, encontrando variables de antecedentes, motivo de internamiento complicaciones, evolución y datos de laboratorio y gabinete relacionados con el proceso infeccioso ; se revisaron las laminillas de los diferentes organos de la autopsias correspondientes ; tipo de tratamiento recibido en vida en relación con la infección. Las variables previas se obtuvieron en una hoja tipo machote.

Se realizaron gráficas sencillas de porcentaje de frecuencia o incidencia con sus respectivos cuando la variable fue cuantitativa y porcentaje cuando la variable fue cualitativa.

## **RESULTADOS**

En el H.I.E.S. durante el periodo de abril de 1978 a marzo de 1996 (18 años), en 1497 estudios necrópsicos se encontró el diagnóstico de infección por candida en 132 dando un 8.8% del total de las autopsias (ver figura 1).

A los protocolos encontrados con dicho diagnóstico se dividieron en dos grupos : uno como candidiasis sistémica y el otro de candidiasis localizada. En el primer grupo se involucraron todos aquellos protocolos donde se encontró el hongo en : a) Afectando un solo organo profundo (corazón, hígado, SNC, riñon, suprarenal, tiroides, ganglios, medula osea, vasos, etc.) ; b) Sistemas donde se involucraron dos o mas sitios, ejemplo : traquea e intestino, traquea y colon, etc. ; c) viscera hueca con ulceración y la presencia del hongo ;d) encontrarlo en tres o más organos diferentes y e) cultivos postmortem positivos para candidiasis. El segundo grupo correspondió a niños donde se encontró al hongo en : a) un órgano que afectara superficialmente las mucosas o cavidades

tales como la piel, genitales, cavidad oral o intestino ; b) en dos sitios diferentes de un sólo sistema que tiene contacto con el medio externo cavidad oral, faringe, etc . De los 132 casos con infección moniliasica se encontraron 79 con candidiasis sistémica dando un 59.8% y en 53 casos la candidiasis fue localizada ( 40.1% ) (ver figura 2).

### **Candidiasis Sistémica**

De los 79 casos de candidiasis sistémica sólo a 9 se les hizo el diagnóstico en vida con un 11.4% (ver figura 3). Estos últimos niños en vida fueron manejados a base de anfotericina B, en cinco aún se encontró el hongo por histología, cultivo o en ambos ; la micosis se encontró a nivel de SNC en cuatro casos a pesar del tratamiento por un periodo mínimo de siete días. Cabe señalar que uno de estos pacientes había sido manejado por 38 días. En los otros cuatro pacientes en los que no se encontró el hongo también habían recibido tratamiento por un mínimo de cuatro días antes de su muerte.

El sexo masculino predominó en la candidiasis sistémica en un 57% con 45 pacientes.

Con respecto a la edad predominó en lactantes de 1 a 11 meses en un 60.7% (48 casos), seguido por neonatos en un 17.7% (14 casos), en niños

mayores de 4 años fue del 14% (11 casos) y por último las edades de 1 a 4 años en un 7.6% (6 casos) (ver figura 4).

Los servicios de donde procedían estos niños fueron: infectología 27.8%; neonatología 22.8%; urgencias 19%; oncología 11.4%; medicina interna 8.8%; UCIP 6.3% y cirugía en un 3.8% (ver figura 5). Aquí cabe mencionar que la UCIP se inició en este Hospital en 1995 y que los pacientes graves previa a esta eran manejados en sus respectivos servicios. Por otro lado la gran mayoría de las casos encontrados en el servicio de urgencias eran pacientes que provenían de otros hospitales donde ya habían sido manejados por largos periodos o eran pacientes inmunodeprimidos (leucémias, aplasia medular, etc.). solo un paciente presentó muerte extrahospitalaria y no había recibido manejo previo y solo cursaba con una desnutrición de segundo grado.

Los antecedentes patológicos más importantes fueron del tipo infeccioso en un 68.3%, internamientos previos en 43%; pacientes inmunocomprometidos en 11.3%; quirúrgicos 11.3%; malformaciones 6.3% y metabólicos en 2.5% ( ver figura 7 ).

Los diagnósticos con los cuales estos pacientes fueron ingresados se muestran en la tabla 1. En la mayoría de los niños su ingreso fue por procesos infecciosos y enfermedades inmunosupresoras.

**Un factor muy importante que influye en la presentación de la candidiasis sistémica es la estancia hospitalaria, vimos que el 40% de nuestros pacientes su permanencia en el hospital fue mayor de 21 días, el 36.7% con una estancia de 0 a 7 días y por último 25.2% de los pacientes que permanecieron de 8 a 20 días (ver figura 6). Con referencia a este punto debemos mencionar que el H.I.E.S. fue por casi 18 años un hospital de concentración donde se recibían pacientes provenientes de otros hospitales, y muchos de los niños de este estudio habían permanecido largos periodos de estancia en otras instituciones de salud.**

**Los procedimientos invasivos juegan un papel importante para el desarrollo de la candidiasis sistémica y esto lo muestra la figura 8 ,en la que se observa que más del 58% de los pacientes se identificaron hasta 5 procedimientos invasivos y en el 88.6% fueron por lo menos 2. El catéter periférico, la sonda nasogástrica (SNG) y la ventilación mecánica asistida (VMA) fueron tres factores que con más frecuencia se usaron en los niños.**

**La desnutrición favorece el desarrollo de la candidiasis sistémica y esto se muestra en la figura 9. En el 59.5% tuvieron desnutrición al momento de su ingreso en diferentes grados.**

**Las manifestaciones clínicas encontradas no difieren de las que se presentan en sepsis por otros agentes etiológicos tal como se muestra en la tabla 2. Se recabaron los síntomas y signos que se presentaron 15 días previos a la defunción. Es importante mencionar que la mayoría sino es que la totalidad de los pacientes cursaron por un choque refractario y este fue la causa final de la muerte, de ahí que este cuadro clínico se interponga o traslape con la candidiasis sistémica y sea indiferenciado de otras etiologías.**

**La antibioticoterapia es un factor importante para el desarrollo de la candidiasis sistémica al destruir la flora normal, y sobre todo cuando se utilizan múltiples antibióticos y/o de amplio espectro ; esto se observa en la figura 10, en la que con excepción de un paciente todos recibieron antibióticos ; en el 46.8% fueron empleados más de cuatro, e inclusive hubo pacientes en los que se administraron hasta nueve de estos y muchos de ellos de amplio espectro. En el 80.8% se utilizaron 3 o más antibióticos.**

**Los inmunosupresores juegan un papel importante para el desarrollo de la candidiasis sistémica ya que disminuyen mecanismos de defensas naturales provocando la infección por organismos oportunistas, esto lo vemos en la figura 11 donde encontramos que en el 42% de los niños se les administró**

**inmunosupresores como manejo de enfermedades malignas, estados de choque, etc.**

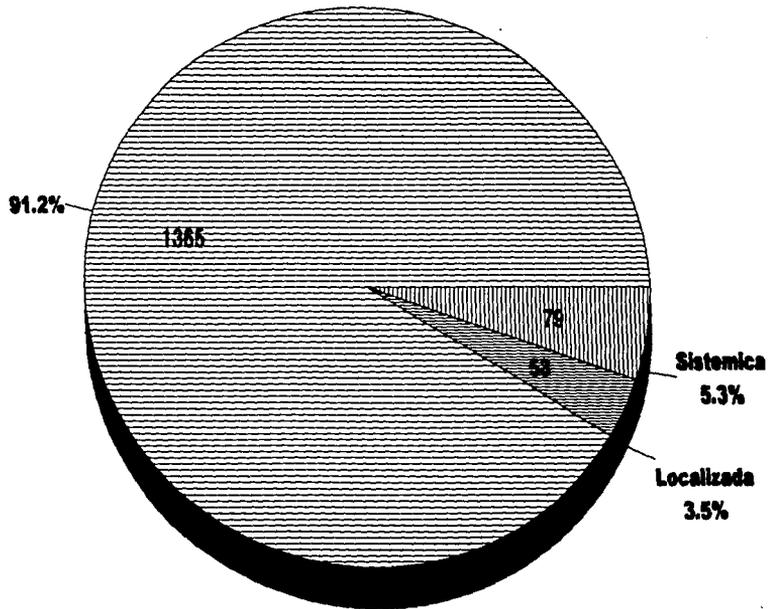
**No hay métodos diagnósticos específicos para detectar la candidiasis sistémica y para hacerlo se debe tener alta sospecha de ello, en base a antecedentes, procedimientos invasivos, etc. Una de las formas de laboratorio que contamos en nuestro medio , es la búsqueda de levaduras en orina aunque esta no sea muy sensible, ver figura 12.**

**Se realizaron cortes histológicos de diferentes órganos y se busco la presencia del hifas y los resultados se ven en la tabla 3. En ella se logra evidenciar que el 84.8%, de los órganos que más frecuente se encontró la monilia fueron : esófago, pulmón y riñón.**

**En los cultivos postmortem hubo desarrollo de la candida en el 41.8% ( ver tabla 4) obtenido de diferentes órganos. En cultivos premortem solicitados fueron positivos en un 50%.**

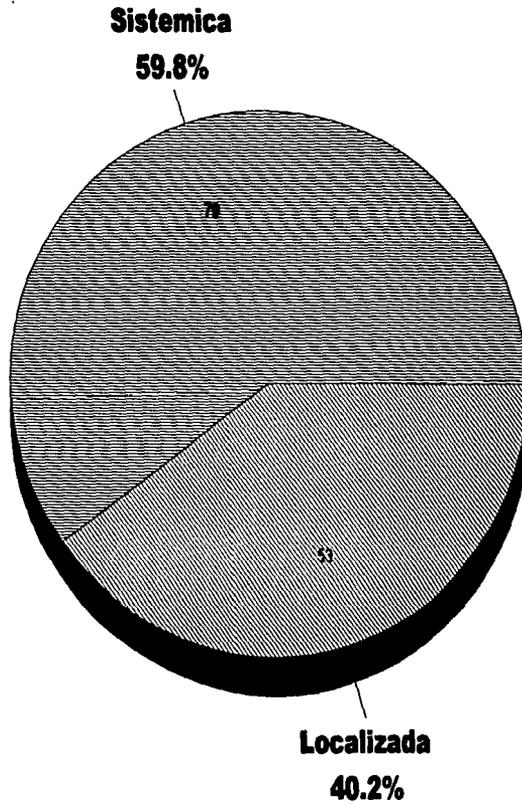
# Figura No. 1.- Candidiasis en autopsias realizadas

1978 - 1996

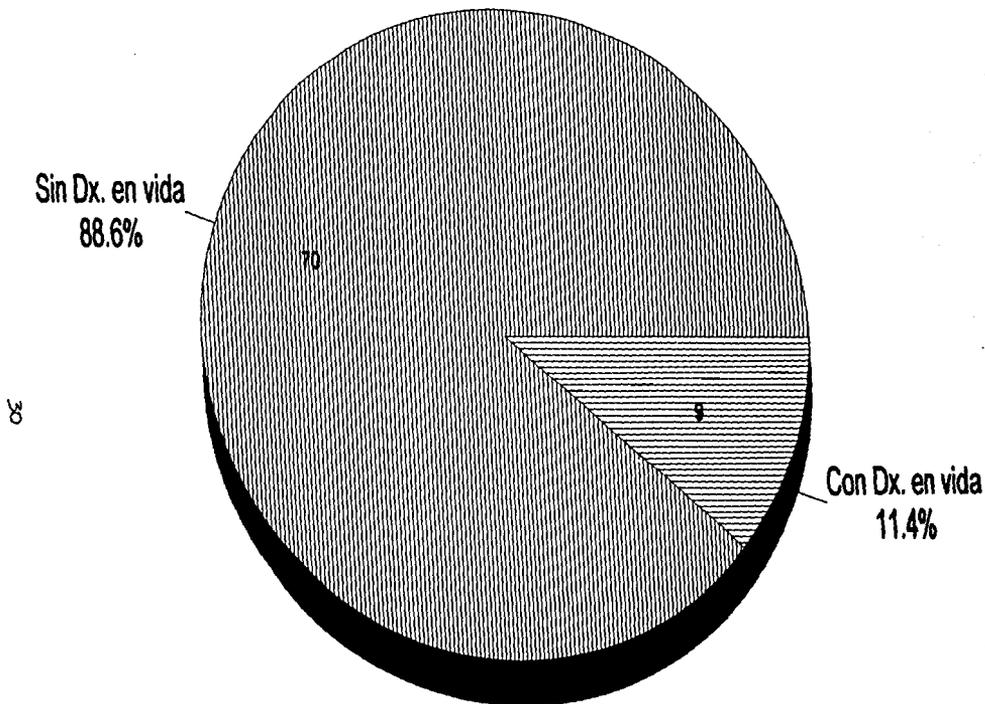


28

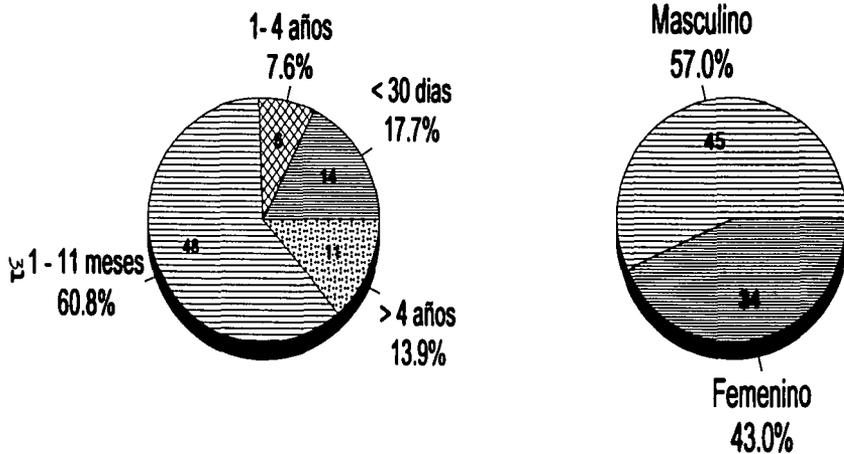
**Figura No. 2 .- Candidiasis sistematica y Localizada**



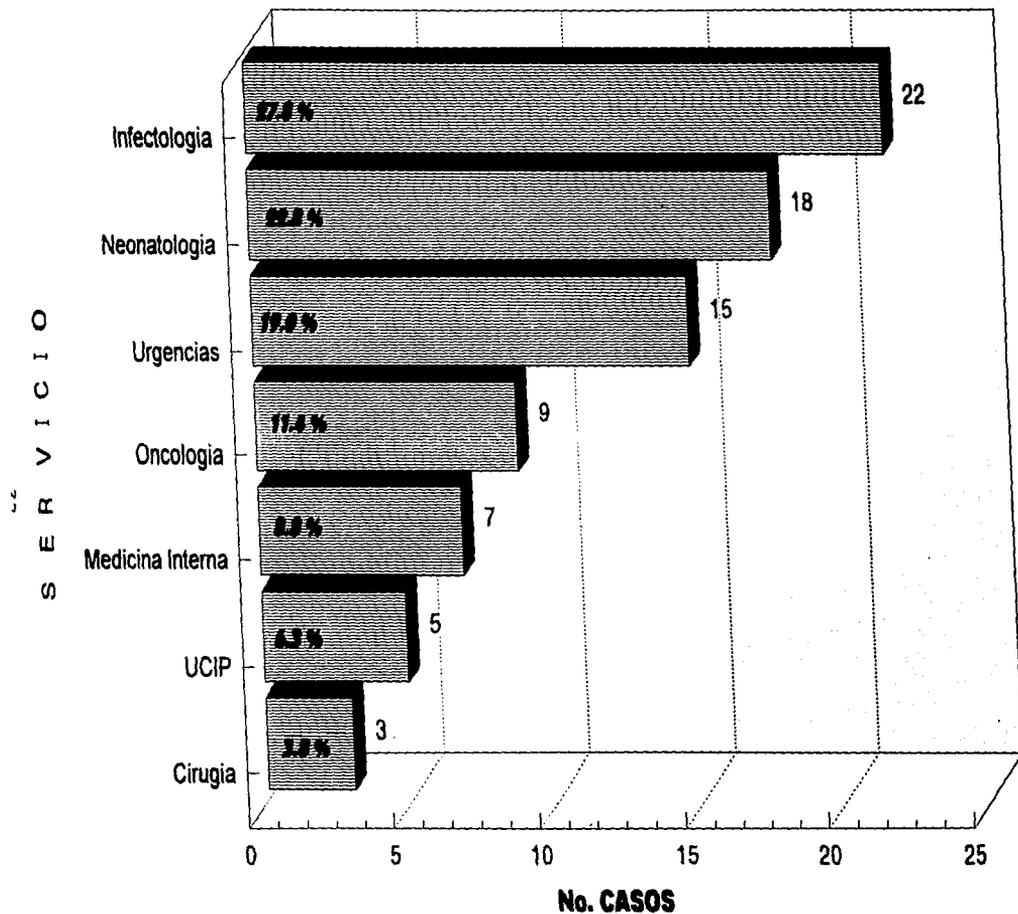
**Figura No. 3.- Autopsias realizadas a pacientes con Candidiasis sistémica, a los cuales se les hizo el diagnóstico en vida**



**Figura No. 4.- Incidencia segun edad y sexo**

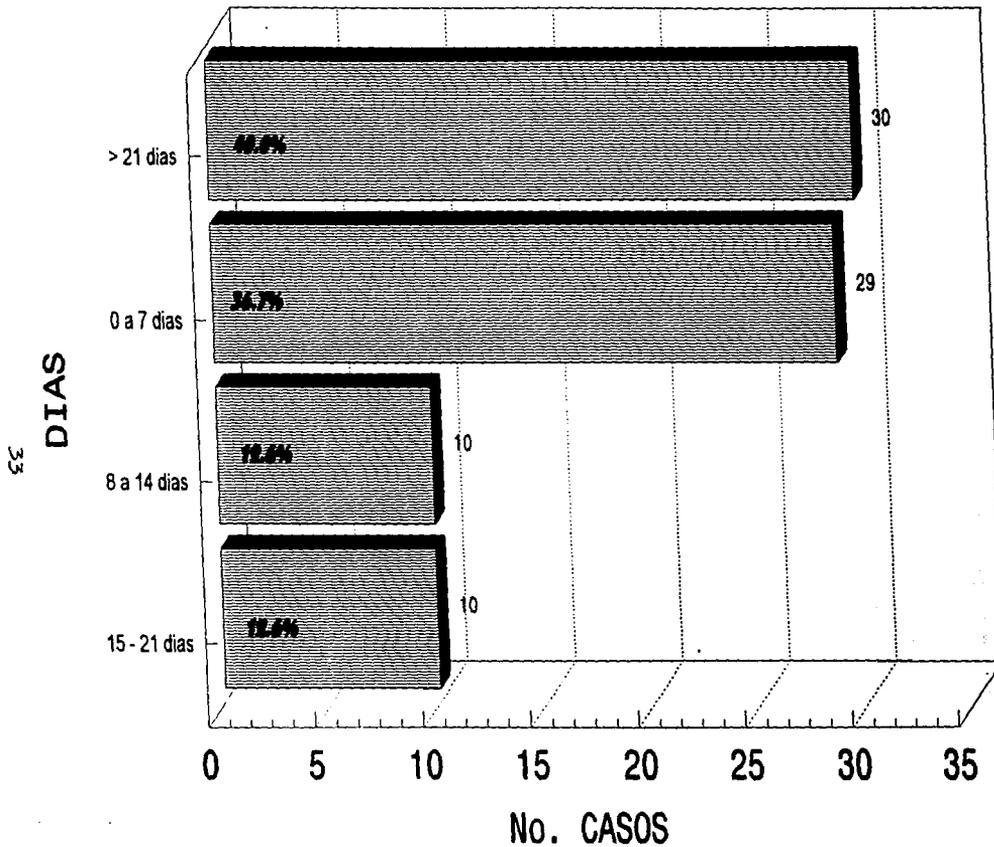


**Figura No. 5.- Servicio**



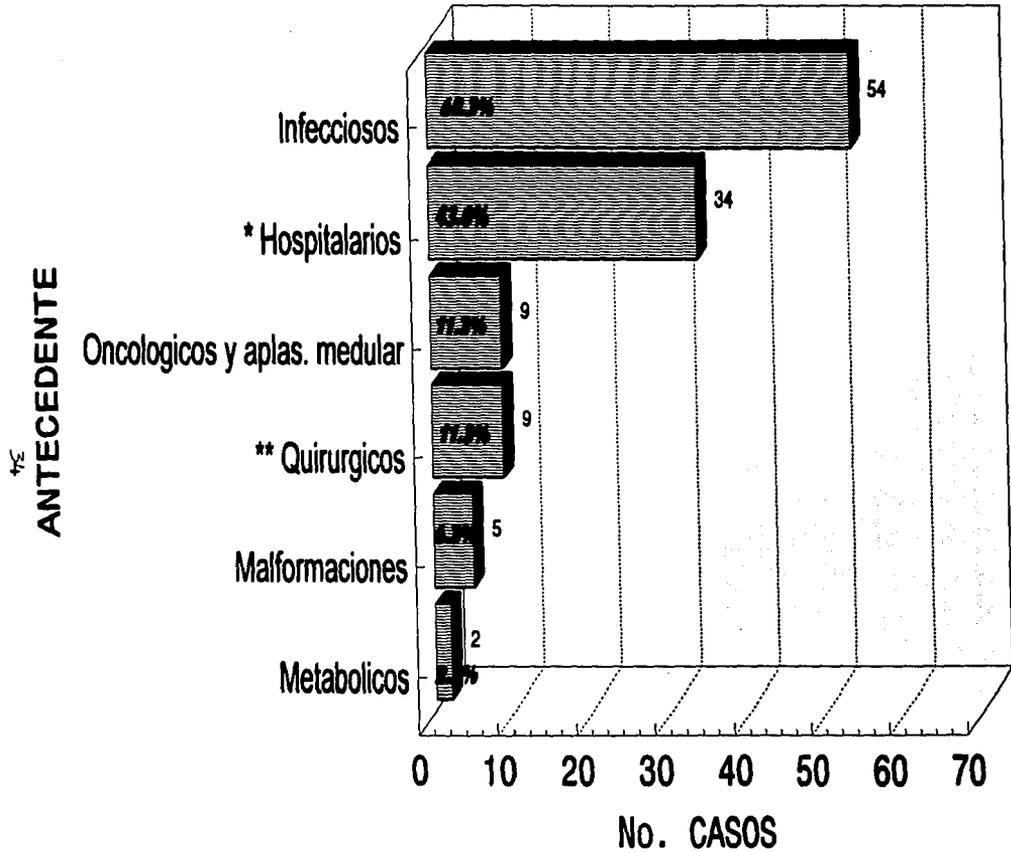
*Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística N.I.E.S.*

**Figura No. 6.- Estancia Hospitalaria**



*Fuente: Archivo Clínico y Biostatística H.I.E.S.*

**Figura No. 7.- Antecedentes patológicos**

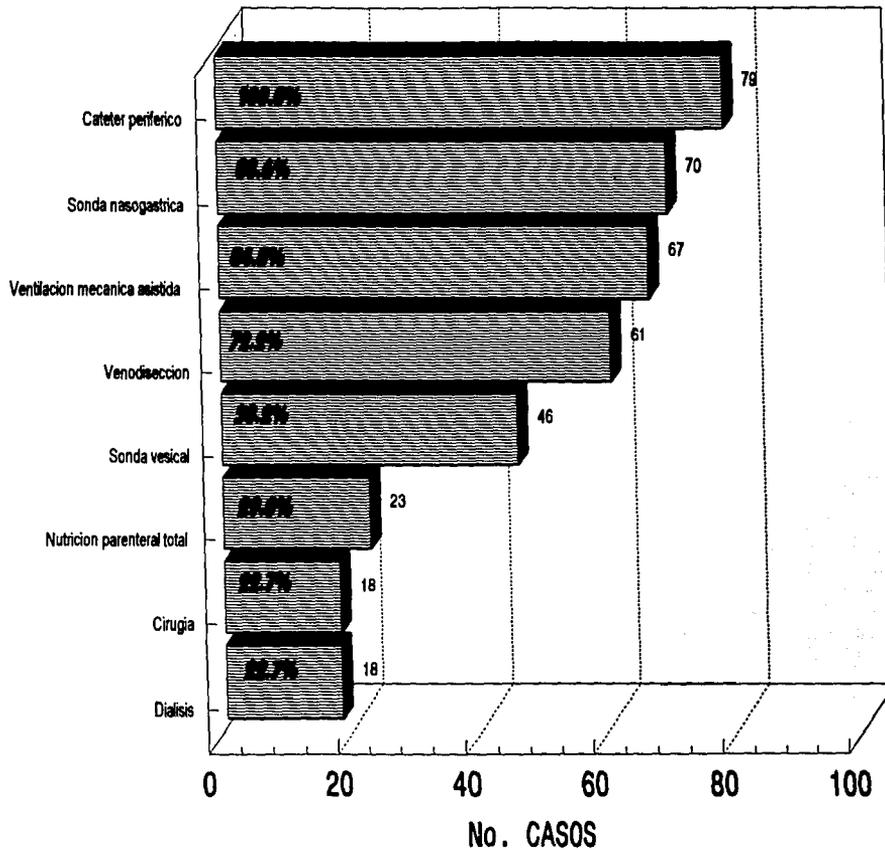


\*Internamientos previos

\*\* Cirugias previas

Fuente: Archivo Clínico y Biocodificado M.I.E.S.

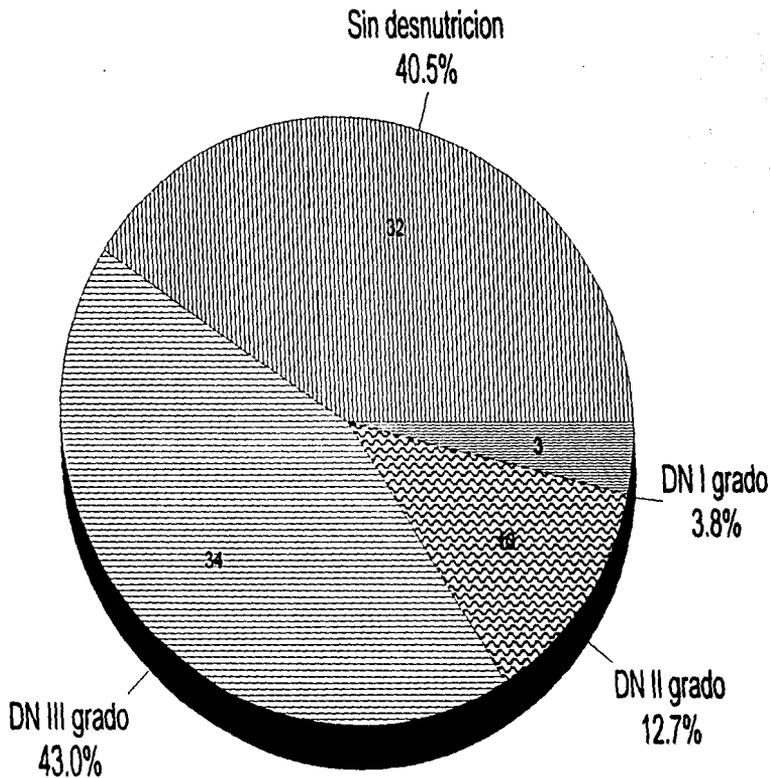
**Figura No. 8.- Procedimientos invasivos**



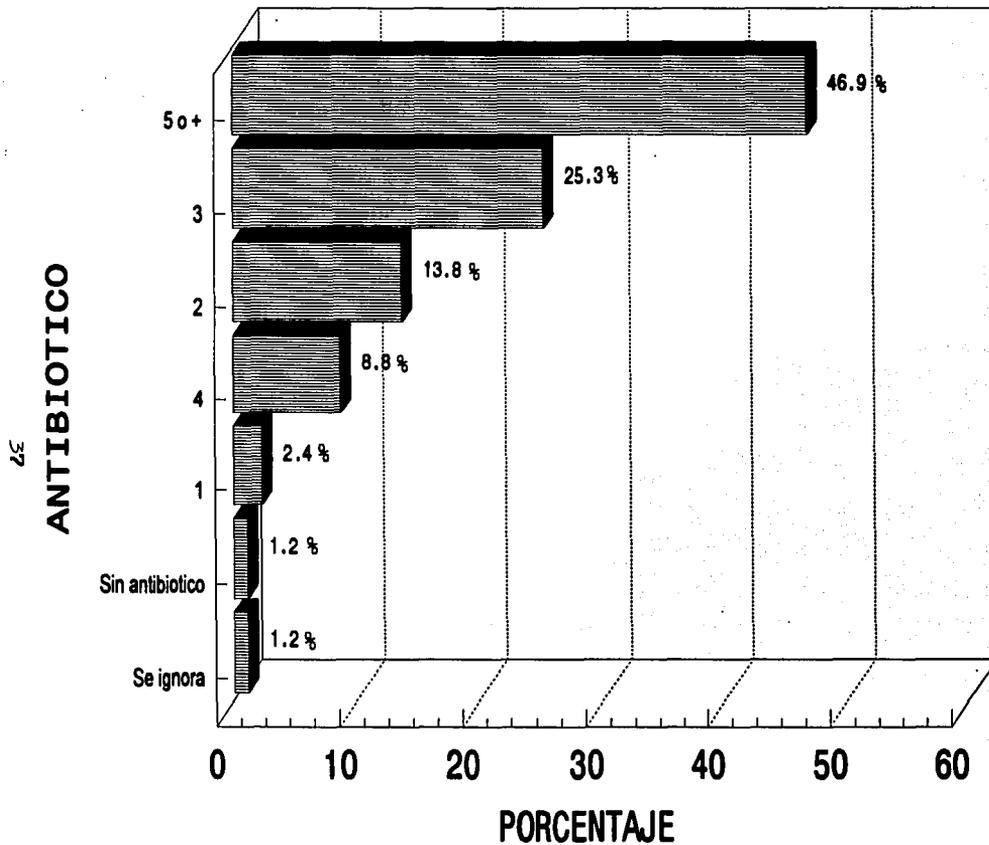
35

**Figura No. 9.- Estado de Nutricion**

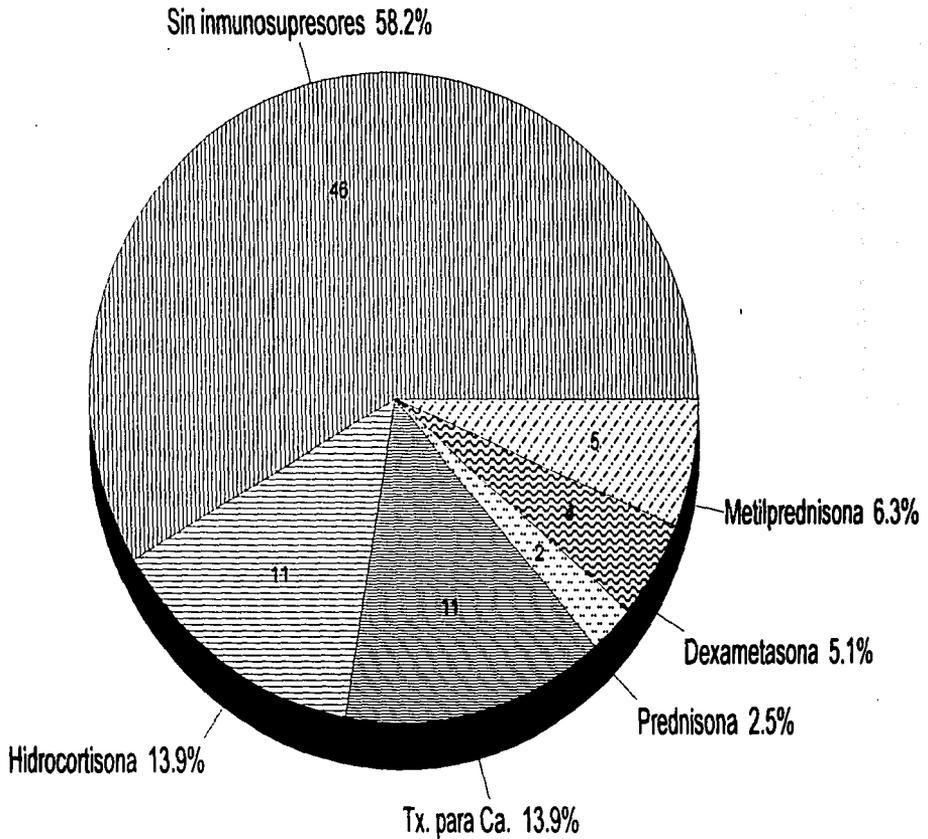
36



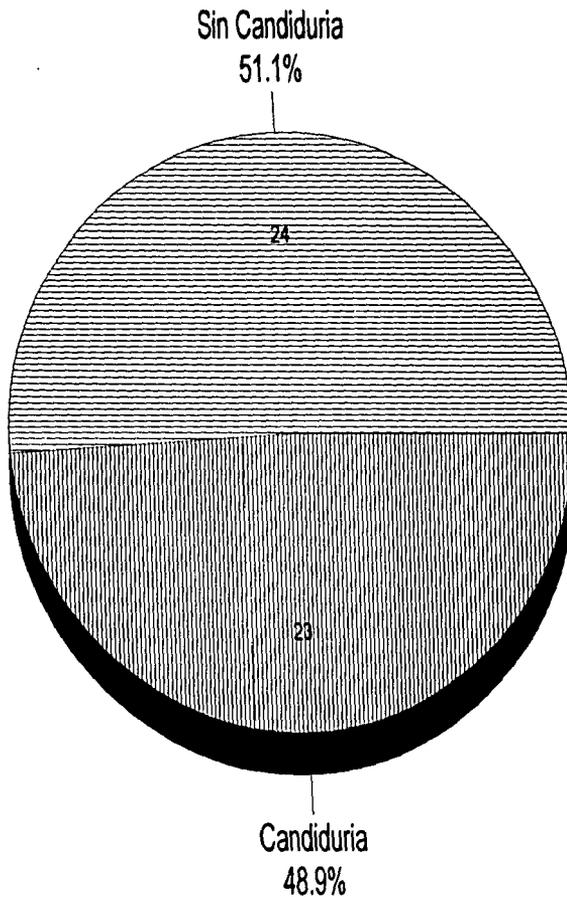
**Figura No. 10.- Antibioticoterapia**



**Figura No. 11.- Inmunosupresores**



**Figura No. 12.- Pacientes con Candiduria**



63

## ***Tabla No. 1.- Diagnóstico de Ingreso***

<b>Diagnóstico</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Número</b>
<b>1.- G.E.L.E.</b>	<b>30.3</b>	<b>24</b>
<b>2.- Sepsis</b>	<b>20.2</b>	<b>16</b>
<b>3.- Ca. y aplasia medular</b>	<b>17.7</b>	<b>14</b>
<b>4.- G.E.A.</b>	<b>16.4</b>	<b>13</b>
<b>5.- BNM</b>	<b>16.4</b>	<b>13</b>
<b>6.- Ileo</b>	<b>13.9</b>	<b>11</b>
<b>7.- Prematurez</b>	<b>12.6</b>	<b>10</b>
<b>8.- Probable Sepsis</b>	<b>11.3</b>	<b>9</b>
<b>9.- Malformaciones</b>	<b>6.3</b>	<b>5</b>
<b>10.- Meningitis</b>	<b>5.0</b>	<b>4</b>

***Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística H.I.E.S.***

**Tabla No. 2.- Manifestaciones clínicas dos semanas previas a la muerte**

**Toxiinfecciosas**

	<b>Porcentaje</b>	<b>No.</b>
<b>1.- Mal estado general</b>	<b>100.0</b>	<b>79</b>
<b>2.- Distermias</b>	<b>97.4</b>	<b>77</b>
<b>3.- Palidez</b>	<b>91.3</b>	<b>72</b>
<b>4.- Llenado capilar lento</b>	<b>89.8</b>	<b>71</b>
<b>5.- Hiporreactividad</b>	<b>86.0</b>	<b>68</b>
<b>6.- D.H.E.</b>	<b>86.0</b>	<b>68</b>
<b>7.- Estado de choque</b>	<b>84.8</b>	<b>67</b>
<b>8.- Taquicardia</b>	<b>72.0</b>	<b>57</b>
<b>9.- Quejido</b>	<b>61.0</b>	<b>48</b>
<b>10.- Piel marmorea</b>	<b>44.3</b>	<b>35</b>
<b>11.- Irritabilidad</b>	<b>44.3</b>	<b>35</b>
<b>12.- Dermatitis</b>	<b>31.6</b>	<b>25</b>

*Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística H.I.E.S.*

**Tabla No. 2.- Manifestaciones clínicas dos semanas previas a la muerte (cont.)**

<b>Aparato digestivo</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>No.</b>
<b>1.- Hepatomegalia</b>	<b>79.7</b>	<b>63</b>
<b>2.- Distensión abdominal</b>	<b>68.3</b>	<b>54</b>
<b>3.- Diarrea</b>	<b>64.5</b>	<b>51</b>
<b>4.- Vómito</b>	<b>43.0</b>	<b>34</b>
<b>5.- Ictericia</b>	<b>25.3</b>	<b>20</b>
<b>Aparato respiratorio</b>		
<b>1.- Dificultad respiratoria</b>	<b>88.6</b>	<b>70</b>
<b>2.- Estertores</b>	<b>73.4</b>	<b>58</b>
<b>Neurológicas</b>		
<b>1.- Alteraciones del estado de conciencia</b>	<b>100.0</b>	<b>79</b>
<b>2.- Convulsiones</b>	<b>30.3</b>	<b>24</b>
<b>3.- Signos meníngeos</b>	<b>12.6</b>	<b>10</b>
<b>De sangrado</b>		
<b>1.- Sangrado de tubo digestivo</b>	<b>64.5</b>	<b>26</b>
<b>2.- Sangrado del aparato respiratorio</b>	<b>32.9</b>	<b>26</b>
<b>3.- Petequias</b>	<b>24.0</b>	<b>19</b>
<b>4.- Púrpuras</b>	<b>10.1</b>	<b>8</b>

*Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística H.J.E.S.*

**Tabla No. 3.- Organos donde se encontro la Candida en 79 casos de autopsia**

<b>Organo</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>No.</b>
<b>1.- Esófago</b>	<b>39.24</b>	<b>31</b>
<b>2.- Pulmón</b>	<b>36.7</b>	<b>29</b>
<b>3.- Riñón</b>	<b>27.89</b>	<b>22</b>
<b>4.- Estómago</b>	<b>17.72</b>	<b>14</b>
<b>5.- SNC</b>	<b>16.45</b>	<b>13</b>
<b>6.- Corazón</b>	<b>15.18</b>	<b>12</b>
<b>7.- Laringe</b>	<b>13.92</b>	<b>11</b>
<b>8.- Vejiga</b>	<b>12.65</b>	<b>10</b>
<b>9.- Colon</b>	<b>11.39</b>	<b>9</b>
<b>10.- Tráquea</b>	<b>8.86</b>	<b>8</b>
<b>11.- Ileo</b>	<b>7.59</b>	<b>6</b>
<b>12.- Bazo</b>	<b>7.59</b>	<b>6</b>
<b>13.- Tiroides</b>	<b>6.32</b>	<b>5</b>
<b>14.- Intestino</b>	<b>6.32</b>	<b>5</b>
<b>15.- Hígado</b>	<b>5.06</b>	<b>4</b>
<b>16.- Lengua</b>	<b>5.06</b>	<b>4</b>
<b>17.- Yeyuno</b>	<b>5.06</b>	<b>4</b>
<b>18.- Suprarrenal</b>	<b>3.79</b>	<b>3</b>
<b>19.- Vasos</b>	<b>3.79</b>	<b>3</b>
<b>20.- Médula ósea</b>	<b>2.52</b>	<b>2</b>
<b>21.- Ganglios</b>	<b>2.52</b>	<b>2</b>
<b>22.- Bronquios</b>	<b>1.26</b>	<b>1</b>
<b>23.- Diafragma</b>	<b>1.26</b>	<b>1</b>
<b>24.- Faringe</b>	<b>1.26</b>	<b>1</b>
<b>25.- No se encontró</b>	<b>15.18</b>	<b>17</b>

**Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística H.I.E.S.**

***Tabla No. 4.- Cultivos postmortem***

<b>Cultivo</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>No.</b>
<b>1.- Bazo</b>	<b>24.05</b>	<b>19</b>
<b>2.- Sangre</b>	<b>24.05</b>	<b>19</b>
<b>3.- Pulmón</b>	<b>18.98</b>	<b>15</b>
<b>4.- Hígado</b>	<b>17.72</b>	<b>14</b>
<b>5.- L.C.R.</b>	<b>17.72</b>	<b>14</b>
<b>6.- Contenido Intestinal</b>	<b>3.79</b>	<b>3</b>
<b>7.- Intestino delgado</b>	<b>1.26</b>	<b>1</b>
<b>8.- Cultivos negativos</b>	<b>58.22</b>	<b>46</b>

***Fuente: Archivo de Patología H.I.E.S.***

## **DISCUSION**

**A nivel mundial son pocos los estudios realizados sobre la epidemiología de la Candidiasis sistémica en autopsias, de ahí la importancia de este trabajo. La comparación con otras citas bibliográficas es mínima.**

**La Candidiasis se encontró en 8.8% de la totalidad de las autopsias realizadas en el Servicio de Patología, siendo de estas el 5.2% del tipo sistémico, para esta división nos valimos de criterios clínicos, de laboratorio, cultivos, y por histología que previamente ya habíamos establecido, ya que no encontramos esta división en citas bibliográficas. Este trabajo nos muestra que en la mayoría de las autopsias realizadas se encontró la Candida en forma diseminada y muy probable la causa de la muerte.**

**La incidencia de la Candidiasis sistémica en el HIES fué de 5.3% y solo se logro hacer el diagnóstico en vida en un 11.4%, con eso se muestra que el diagnóstico debe tenerse en mente del médico que maneje pacientes que reúnan ciertas características, ya que la posibilidad de que sea ignorado este diagnóstico es muy alta.**

**De las 9 autopsias a las que se realizó el diagnóstico previo a la defunción, fueron manejados básicamente a base de Amfotericina B; en 5 de estos pacientes se encontró aún el hongo por histología, cultivo o en ambos; En 4 principalmente a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC), a pesar del tratamiento administrado por un mínimo de 7 días.**

**El sexo que predominó fué el masculino al igual que en otro tipo de enfermedades.**

**Los servicios que con más frecuencia estuvieron involucrados fueron: Infectología, Neonatología y Urgencias. Las citas bibliográficas difieren de este resultado, ya que estas mencionan la mayor frecuencia en los servicios de Neonatología y de la Unidad de cuidados intensivos Pediátricos (UCIP), esto**

tiene la siguiente explicación: a) el servicio de UCIP en este hospital fué iniciado hasta 1995 y previamente los pacientes en estado crítico eran manejados en los servicios respectivos; b) El HIES fue un hospital de concentración y daba ingreso a pacientes multitratados de otros hospitales; c) se exagero en la utilización de procedimientos invasivos y en la terapia prolongada con múltiples antibióticos y de amplio espectro.

Un 68.3% de los que desarrollaron Candidiasis sistémica tenían el antecedente de infecciones, y en el 43%, de hospitalizaciones previas. Lo anterior, aunado a que un paciente presentó muerte extrahospitalaria y solo tenía una desnutrición de segundo grado como antecedente de importancia, y de que 6 pacientes solo tenían 2 antecedentes agravantes para la enfermedad, consideramos la existencia de cierta predisposición genética para su presentación.

Las manifestaciones clínicas encontradas no difieren de las que se presentan en la sepsis por otros agentes etiológicos, de tal manera que este cuadro no puede ser utilizado para su diagnóstico.

**La Candidiasis sistémica es un padecimiento que hasta antes de 1970 no se diagnosticaba, salvo en raros casos, esto era debido a dos motivos principales: el ataque de esta es raro ya que las salas donde se manejaban pacientes críticos eran rudimentarios, se realizaban pocos procedimientos invasivos, la estancia hospitalaria no era prolongada y no se empleaba antibióticos de amplio espectro entre otras; y la segunda es que no se pensaba en el diagnóstico. Sin embargo en este hospital los primeros casos diagnosticados en vida, fueron a partir de 1990.**

**Estudios realizados en diferentes países, períodos de tiempo y hospitales, no concuerdan con el factor más importante para el surgimiento de esta patología, si no mas bien atribuyendo como factor desencadenante la presencia de uno de los ya mencionados, sin definir cual de ellos es el de mayor importancia para la predisposición; sin embargo, concluyen en la necesidad de la asociación de varios factores.**

**Nuestro trabajo coincide con el de otros autores ya que la presencia de varios factores asociados fué importante para el surgimiento de esta**

**enfermedad. Los 3 factores más importantes que encontramos fueron: a) antibioticoterapia; b) procedimientos invasivos; y c) desnutrición.**

**En relación con la antibioticoterapia, con excepción de 1 paciente (1.2%), todos recibieron diferentes tipos de antibióticos, y la combinación de esta fué muy variada, solo en 13.8% se utilizaron 2 antibióticos; y en el 80.8% se administraron 3 o más.**

**Los procedimientos invasivos jugaron un papel muy importante para el desarrollo de este padecimiento, ya que la totalidad tenía por lo menos uno (catéter periférico). La sonda nasogástrica se encontró en el 88.6%; y la ventilación mecánica asistida (VMA) en el 84.8%. Aquí debemos mencionar, que en las diferentes citas bibliográficas mencionan la sonda nasogástrica como un factor de los más importantes para la diseminación del hongo, ya que lesiona la mucosa y con esto se produce su invasión a partir de sitios previamente colonizados, esto mismo sucede con la cánula endotraqueal.**

En la literatura se documenta que la edad que mas frecuencia tiene la Candidiasis sistémica es en la neonatal, sin embargo en nuestro estudio no fué así, ya que fue la etapa de 1 a 11 meses, y en segundo lugar en los neonatos. Con excepción de la aplicación de múltiples antibióticos y la realización de procedimientos invasivos, no tenemos otra explicación que nos fundamente esta diferencia. Por otro lado el método que utilizamos para analizar nuestro universo fué mas amplio y por lo tanto nos permitió localizar otros casos que poco se describen en la literatura, entre ellos los lactantes.

La estancia hospitalaria en no pocas bibliografias se considera como factor más importante para el surgimiento de Candidiasis sistémica. Esto fué cierto en el 65% de nuestros casos, ya que ellos estuvieron con estancia hospitalaria mayor de 8 días. Una de las explicaciones para que el otro 35% estuviera hospitalizado por menos de 7 días fue que en muchos de estos niños provenian de otras instituciones de salud o sea con hospitalizaciones previas.

La desnutrición disminuye los mecanismos de defensa del organismo, y por ende, este es presa fácil de infecciones; esto lo pudimos corroborar al

**encontrar el 59.5% de los pacientes con algún grado de desnutrición a su ingreso, concordando con lo ya publicado.**

**La presencia de la Cándida en líquidos estériles como en la orina, nos orienta hacia la posibilidad diagnóstica, nosotros la encontramos en el 50% de las autopsias, que si bien este estudio no es muy sensible, si es muy orientador para que en futuros casos sea tomado en cuenta en compañía de otros factores de riesgo.**

**Por lo anterior, consideramos que no hay método diagnóstico específico para este tipo de infección, y el médico debe tener mucha intuición para su detección, basados en los antecedentes patológicos, motivo de ingreso, estado de nutrición, evolución clínica, procedimientos invasivos realizados, uso y abuso de antibióticos e inmunosupresores y la ayuda de laboratorio y de gabinete.**

**Por autopsia se logró evidenciar el hongo en muchos órganos, esto nos muestra la diseminación tan importante que provocan, inclusive formando verdaderas masas las cuales, en vida del paciente crearon serios disturbios, manifestados en traslape de síndromes entre ellos el prechoque.**

## **CONCLUSIONES**

- 1.- En el HIES la incidencia de Candidiasis sistémica a través de la autopsia es del 5.2% .**
- 2.- El diagnóstico en vida de Candidiasis sistémica se realizó en 9 niños (11.4%).**
- 3.- En nuestro hospital el grupo etario más afectado fue el de 1-II meses (60.7%)**
- 4.- El uso de métodos invasivos que encontramos como factores predisponentes fueron:**
  - Uso de catéter periférico 100%.**
  - Sonda nasogástrica 89%.**
  - Ventilación mecánica asistida 85**
- 5.- El 65.2% permaneció hospitalizado por más de 8 días.**

- 6.- En el 81% de los niños se usaron mas de 2 antibióticos de amplio espectro y en un 47% hasta mas de cinco.
- 7.- El 51% de los niños provenian de los servicios de infectología y neonatología.
- 8.- En casi la mitad de los niños (49%) hubo candiduria durante su hospitalización.
- 9.- El motivo de ingreso de estos niños fue problemas infecciosos comunes (GELE, GEA y BNM).
- 10.- Los signos y los síntomas no fueron específicos para la candidiasis sistémica, por el contrario se mezclaron con los de su problema original y los de su cuadro final previo a la muerte (choque).
- 11.- Los sitios en donde se encontró el hongo más comunmente fueron: tubo digestivo, vías respiratorias altas y bajas, riñón y sistema nervioso central.

## REFERENCIAS

1. *Varas-Origel A., Jasso-Gutierrez L., Galvez-de la Vega Ma. Frecuencia y etilogia de las bacteriemias. Rev. Mex. Pediatr 1980; 47: 163-166.*
2. *Larrancilla, A. J., Juárez A., Podosowa G. y Saravia J.L. Infección generalizada por hongos oportunistas. Rev. Mex. Ped 39: 245, 1970.*
3. *Larrancilla A. J., Pinto M., Juárez F. A. y Saravia J. L. Infecciones hospitalarias por pseudomonas aeruginosa. Salud Pública de Mex. 5: 611, 1970.*
4. *Larrancilla A. J., Pinto M., Juárez F.A. y Saravia J.L. Septicemia por pseudomonas. Rev. Mex. ped., 38: 287,1969.*

5. *Martínez Garza U., Díaz del Castillo E. y Abdo F. Las infecciones en la mortalidad y en la etapa neonatal. Rev. Mex. Ped. 39: 331, 1970.*
6. *Villegas J., Navarro O., Portilla J. y cols. Neumonía intersticial por pneumocystis carinii. Rev. de Invest. Salud Pública Mex.. 29: 143, 1969.*
7. *González Ochoa. Enfermedades producidas por hongos. Gac Med. Mex. 98: 566, 1968.*
8. *Hart P. D. , Rusell E. and Remington J. The compromised host and infection. Deep. Fungal infection. J. Infect. Dis; 120: 169, 1969.*
9. *Williams R. J., Chandler J. G. and Orloff J. Candida septicaemia. Arch. Surg., 013: 8, 1971.*
10. *Klein JD, Yamauchi T, Holick SP. Neonatal Candidiasis, meningitis and arthritis: Observations and a review of the literature . J. Pediatr 1972; 81: 31-34.*
11. *Millrt MJ. Fungal infections. En Remington JS, Klein Jo, eds: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: WA Sanders, 1976: 637-645.*

12. *Vargas-Origel A., Rodriguez-Cámara, Aldana-Valenzuela y cols. Candidiasis sistémica. Bol Med. Hosp. Infant. Mex. 1985; 42: 430-434.*
13. *Baley JE, Kilegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low birth weight infants: clinical manifestations and epidemiology. Pediatrics 1984; 73: 144-52.*
14. *McGowan KL, Hodinka RL. Laboratory diagnosis of fetal infections. Clin. Lab Med 1992; 12: 523-52.*
15. *Butler KM, Baker CJ. Candida: an increasingly important pathogen in the nursery. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 543-63.*
16. *Baley JE, Annable WL, Klegman RM. Candida endophthalmitis in the premature infant. Pediatr 1981;98:458-61.*
17. *Virginia M., Dato and Adnan S. Dajen MD. Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and Amphotericin B therapy.*
18. *Larrancilla Alegre J., Echavarria Loya M., Martínez Sánchez A. Candidiasis sistémica en el lactante. Bol Med Hosp. Infant. Mex. 1980; 37: 83-92.*

19. *Aguirre G. Micosis por hongos oportunistas observados en mil autopsias. Rev. Med I.M.S.S. 1967; 1:15.*
20. *Larracilla A.J., Portilla J. y Wong S. Infección generalizada por candida. Salud Pública Mex..1977; 19:543.*
21. *Jille Baley MD, Robert M. and cols. Disseminated fungal infections in very low birth-weight infants. Clinical manifestations and epidemiology. Pediatrics 1984; 73: 144-152.*
22. *Baley Jill E. MD, Kliegman Robert M., Boxerbaun Bernard and cols. Fungal colonization in very low birth weight infant.. Pediatrics 1986; 78: 225-232.*
23. *Pearse R.G., Robertson N.R.C. Infections in the newborn. Robertson NRC. Ed. Textbook of neonatology. 1st Ed. Edinburgh Churchill Livingstone 1986; 725-81.*
24. *Ng PG, Thomson MA, Dear PRF. Dexamethasone and infection in preterm babies a controlled study. Arch Dis child 1990; 65: 54-8.*
25. *Phillips G., Golledge C. Fungal infection in neonates. F Antimicrob Chemother 1991; 28: 159-61.*
26. *Nicholls JM, Yuen KY, Tam AY. Systemic fungal infections in neonates. Br*

- F Hosp. Med.* 1993; 420:4.
27. Ng PG, Dear PRF. *Phycomycotic abscesses in a preterm infant.* *Arch Dis Child* 1989; 64: 862-4.
  28. Baley JE. *Neonatal candidiasis the current challenge.* *Clin perinatol* 1991; 18: 263-80.
  29. Redline RW, Dahm BB. *Malassezia pulmonary vasculitis in an infants on long-term intralipid therapy.* *N Engl J Med.* 1981;305: 1395-8.
  30. Dankner WM, Spector SA, Fierer J, Davis CE. *Malassezia fungemia in neonates and adults; complication of hyperalimentation.* *Rev infect Dis* 1989;87: 743-53.
  31. Powll DA, Hayes J, Durrell DE, Miller M, Marcon MJ. *Malassezia furfur skin colonization of infants hospitalized in intensive care units.* *F Pediatr* 1987; 111: 217-20.
  32. Richet HM, McNeil MM, Edwards MC, Jarvis WR. *Cluster of Malassezia furfur pulmonary infection in infants in a neonatal intensive care unit.* *F Clin Microbiol* 1989; 27: 1197-200.
  33. Bourne HR, Lehrer RI, Cline MJ. *3' 5' - cyclic adenosine monophosphate in the human leucocyte degradation, and effects on neutrophil candidacidal activity.* *F. Clin Invest.* 1971; 50: 920-9.

34. Baley JB, Kligman RM, Roxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986; 78: 225-32
35. Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (1500 grams) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1989; 83: 101-7.
36. Keller MA, Sellers BB, Mellish MB, Kaplan GW, Miller KB, Mendoza SA. Systemic candidiasis in infants: a case presentation and literature review. *Am F Dis Child* 1977; 131: 1260-3.
37. Larrancilla, J. y col. *Salud Pública de Mex.* 19:543, 1977.
38. Tomashefski JF, Abramowsky CR. Candida-associated renal papillary necrosis. *Am F Clin Pathol* 1981; 75: 190-4.
39. Heckmatt JZ, Meadow SR, Anderson CK. Acute anuric renal failure in an infant with systemic candidiasis. *Arch Dis Child* 1979; 54: 70-2.
40. Bergman KS, Meis JF, Horrevorts AM, Monnens L. Acute renal failure in a neonate due to pelviureteric candidal bezoars successfully treated with long-term systematic fluconazole. *Acta Paediatr* 1992; 81: 709-11.
41. Pittard WB, Thullen JD, Fanaroff AA. Neonatal septic arthritis. *F Pediatr*

1976; 88: 621-4

42. Ho NK *Systemic candidiasis in premature infants. Australian paediatric Journal* 1984; 20: 127-30
43. Oleinik EM, Della-Latta P, Rinaldi MG, Saiman L. *Candida lusitania osteomyelitis in a premature infants. Am F. Perinatol* 1993; 10: 313-5.
44. Foker JE, Bass JL, Thompson T, Tilleli JA, Johnson DE. *Management of intracardiac fungal mass in premaature infant. F Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 244-50.
45. Kassner KG, Kauffman SL, Yoon JJ, Semiglia M, Kozinn PJ, Goldberg Pl. *Pulmonary candidasis in infants: clinical, radiologic, and pathologic features. Am F Radiol* 1981; 137: 707-16.
46. Faix RG. *Systemic candida infections in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement. F Pediatr* 1984; 105: 616-22.
47. Cattermole HEJ, Rivers RPA. *Neonatal candida septicaemia diagnosis on buffy smear. Arch Dis Child* 1987; 62: 302-4.
48. Barnes RA. *Immunological diagnosis of fungal infection in the immunocompromised host. Reviws in Medical microbiology* 1990; I: 58-65.

49. Currie JL. *Ultrasound appearances of systemic candidiasis in the neonate. Radiography Today 1989; 55: 20-1.*
50. Moreau P, Milpied N, Fayette N, Ramee JF, Harousseau JL. *Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. F Antimicrob Chemother 1992; 30: 535-41.*
51. Lopez Berestein G, Kasi L, Rosenblum M. *Clinical pharmacology of 99m Tc-labeled liposomes in patients with cancer. Cancer 1984; 44: 375-8.*
52. Poffitt R, Satoruis A, Chiang S Sullivan L, Adier-Moore J. *Pharmacology and toxicology of liposomal formulation of amphotericin B (AMBisome) in rodents. F Antimicrob Chemother 1991; 28: 49-61.*
53. Emminger-W, Graninger-W, Emminger-Schmidmeier-W and cols. *Tolerance of high doses of amphoterin B infusion of a liposomal formulation in children with cancer . Ann-Hematol 1994 ; 68 (1): 27-31.*
54. 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 1992; 89: 1259-61.*
55. DA. Silva LP, Amaral JM, Ferreira NC. *Which is the most appropriate dosage of liposomal amphotericin B (Ambisome) for the treatment of*

- fungal infections in infants of very low birth weight Pediatrics 1993; 91: 1217-8.*
56. *Bode S, Pedersen -Bjergaard L, Hjelt K. Candida albicans septicaemia in a premature infants successfully treated with oral fluconazole . Scand F Infect Dis 1992; 24: 673-5.*
57. *Harms K, Herting E, Schiffman , JH, Speer CP. Candida infections in premature infants weighing less than 1500g. Mucocutaneous colonization and incidence of systemic infections. Monatsschr Kinderheilkd 1992; 140: 633-8.*
58. *Saxen H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first 2 weeks of life. Clin pharmacol ther 1993; 54: 269-77.*
59. *Colville A, Wale MCJ. Fluconazole of amphotericin for candidemia in non-neutropenic patients Lancet 1991; 337: 1605-77*
60. *Polak A. Combination therapy with antifungal drugs. Mykoses 1988;31: (suppl 2) 45-53.*
61. *Baley JE, Meyers C, Kleigman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetic outcome of tratament and toxic effects of amphotericin B and 5 flurocytosine in neonates. F Pediatr 1990; 116: 791-7.*

62. *Bell D a, Rose SC, Starr NK, Jaffe RB, Miller FJ Jr. Percutaneous nephostomy for non-operative management of fungal urinary tract infections. F Vasc Interv Radiol 1993; 4: 311-5.*
63. *Loke HL, Verber I, Szymonwicz W, Yu VYH. Systemic Pediatric Journal 1988; 24: 138-42.*
64. *Ruiz Velasco V, Rosas-Arceo J. Prophylactic clotrimazole treatment to prevent mycoses contamination of the new-born. Int F Gynaecol Obster 1978; 16:70-1.*
65. *Sims ME, Yoo Y, H, Salminen C, Walther FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infection in very low-birth -weight infants . Am F Perinatol 1988; 5:33-6.*
66. *Wainer S, Cooper PA, Funk E, Bental RY, Sandler DA, Patel J. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. Pediatrics Infect Dis F 1992; 11:713-6.*