

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

22

INFECCION POR CANDIDA EN RECIEN NACIDOS
INGRESADOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGPO XXI

FEV 9 2001

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA
PRESENTA:
DRA. ANA LEONARDO REYNA ITURRIBARRIA

TUTOR. DR. ALFREDO ULLOA RICARDEZ
ADSCRITO AL SERVICIO NEONATOLOGIA

COLABORADORES: DR. RAUL VILLEGAS SILVA
DRA. MA. TERESA ISLAS RODRIGUEZ



MEXICO, D.F.

Stamp: I. M. S. S. D. F. HOSPITAL DE PEDIATRIA, ENE 29 2001

2001



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.

A MI HIJO VICTOR JOSE:

Por ti ...

Vale la pena compartir las esperanzas,
desafiar los retos, concebir sueños,
forjar ilusiones, vivir la vida. Eres lo más
importante de mi vida. Te amo.

A MIS HERMANOS :

Por su apoyo incondicional, porque siempre
nos hemos mantenido unidos en las buenas
y en las malas.

Por que hemos vencidos obstáculos
juntos y celebrado triunfos.

Siempre estaremos unidos.

Los quiero mucho

A MIS SOBRINOS

Los quiero mucho, por que forman
parte importante de mi vida

A MI MADRE:

Admiro su gran valor y tenacidad para
enfrentar los retos que a lo largo de la
vida se ha enfrentado

Gracias madre por tu esfuerzo, apoyo y
amor incondicional . Por tu comprensión y
porque siempre me diste consuelo y ayuda en
los momentos más difíciles de mi vida.

Te amo por ser como eres.

A MI HERMANO JOSE ANTONIO (QEPD)

Fuiste parte importante en mi vida, siempre me diste
sabios consejos, te recuerdo alegre, entusiasta ante
cualquier adversidad Aunque ya no cuento con tu
presencia, vives en mi pensamiento y te recuerdo con
cariño.

DR. ALFREDO ULLOA

Por su amistad, por su entrega y por su apoyo incondicional. Gracias por creer en mí y por lograr alcanzar mi meta más grande.

GRACIAS :

A todos los que contribuyeron a que se realizara el presente trabajo. Mi más grande afectos a los que creyeron en mí.

INDICE	PAG
Resumen	2
Antecedentes	3
Justificación	6
Planteamiento del problema	7
Objetivos	8
Materiales y métodos	9
Diseño	9
Criterios de selección de la muestra	9
Tamaño de la muestra	9
Variables	10
Descripción del estudio	13
Análisis estadístico	14
Aspectos éticos	14
Recursos	14
Resultados	15
Discusión	18
Conclusiones	23
Bibliografía	24
Tablas y anexos	29

SUMEN

Objetivos. Conocer la frecuencia, las características clínicas y la evolución con respecto al crecimiento y la mortalidad de los recién nacidos (RN) con infección por *Candida*, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI.

Lugar de realización. UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Pacientes Se estudiaron un total de 38 pacientes que tuvieron infección por *Candida* demostrada en hemocultivo, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo o en estudio histopatológico durante los años de 1995 a 1999.

Condiciones. Las variables estudiadas fueron: edad gestacional, sexo, peso al nacer, vía de nacimiento, diagnóstico de ingreso, edad al inicio de la sintomatología, datos clínicos principales y edad al momento del diagnóstico, edad de ingreso a la UCIN, días de asistencia ventilatoria mecánica, complicaciones durante su estancia, días y número de antibióticos, días de nutrición parenteral, duración de catéteres, diagnósticos de egreso y edad de egreso.

Resultados. De los 38 pacientes con infección por *Candida*, el 66% fue del sexo masculino, el peso promedio al nacimiento fue de 1,800 g, la edad de ingreso a la UCIN fue de 33 días, la edad al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 43 días. Los diagnósticos de ingreso fueron principalmente quirúrgicos, predominó el conducto arterioso permeable en los prematuros. El sitio de localización más frecuente de *Candida* fue en urocultivo y hemocultivo, la cepa más frecuente fue *Candida albicans*. Los antimicóticos utilizados fueron amphotericina B y fluconazol. Fallecieron 15 niños, pero sólo 4 se relacionaron con la infección por *Candida*. El principal diagnóstico de causa de muerte fue choque séptico.

Conclusiones: 1 - La frecuencia de infección por *Candida* en la UCIN del CMN siglo XXI fue similar a lo reportado en la literatura, con una frecuencia de 3 casos por cada 100 admisiones, con tendencia a incrementar en los últimos años. 2 - Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas en el grupo estudiado, predominó la infección en los recién nacidos prematuros y principalmente en aquellos con enfermedad quirúrgica. 3 - La mortalidad relacionada con la infección de *Candida*, se encontró de 11 % (4 casos), lo que es menor a lo reportado en otras terapias neonatales, posiblemente relacionado con una sospecha diagnóstica y tratamiento temprano.

ANTECEDENTES

La candidiasis es una infección causada por miembros del género *Candida*. Existe en 3 formas: clamidosporas, blastosporas y pseudohifas. Antes se tenía el concepto equivocado de que sólo la hifa era patógena, sin embargo, ya se ha establecido que tanto las blastosporas como las hifas invaden los tejidos. Microscópicamente la *Candida* tiene aspecto de una levadura en gemación, gram positiva, ovoide y de pared delgada. Las colonias suelen ser de color blanco cremoso, lisas y relucientes. (1,3)

En 1838 se atribuye la primera descripción del algodoncillo a Francois Valleix. Berg en 1841 demostró la naturaleza infecciosa del algodoncillo. En 1861 Zenker describió el primer caso bien documentado de infección por *Candida* y en 1923, Berkhout creó el nombre de *Candida albicans* para el agente causal del algodoncillo, que en el curso de los años ha tenido más de 1000 sinónimos. (1)

En 1940 se reportó el primer caso de endocarditis inducido por este mismo germen. El primer caso de candidiasis neonatal diseminada fue publicado en 1941 y en esta misma década, con el uso de antibióticos, las manifestaciones de infección por *Candida* aparecieron. La frecuencia de las formas de infección por este germen ha aumentado abruptamente desde entonces. (1,2)

Se han descrito más de 150 especies de *Candida*, pero sólo 10 son consideradas patógenas para el ser humano. *Candida albicans* interviene en el 80 a 90% de las infecciones micóticas humanas y se estima que origina el 75% de las infecciones micóticas neonatales. (4,5) Cada vez hay más informes de infecciones por otras especies de *Candida* como son: *C. tropicalis* (10%) y *C. parapsilosis* (6%). (6,7.)

Las infecciones micóticas sistémicas representan un problema creciente entre los recién nacidos de bajo peso (89). La necesidad de procedimientos invasivos, como la intubación endotraqueal, la cateterización venosa central, el uso prolongado de antibióticos y la

alimentación parenteral, incluyendo las emulsiones intravenosas de grasas aumentan el riesgo de infecciones nosocomiales (10,11,12,13)

La incidencia de infección sistémica por hongos se ha estimado del 2 a 5% entre los recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento y una mortalidad que varía del 25 al 50% (8,9). Los factores que favorecen la proliferación y la invasión por *Candida* se relacionan con los mecanismos de defensa inmunitarios neonatales (14,15)

La candidiasis sistémica es con mucho una infección propia del prematuro. El lactante a término sano, puede manejar la contaminación fúngica normal que ocurre durante el nacimiento, de cualquier manera hay infección sistémica por *Candida* en lactantes a término, principalmente en aquellos que requieren cirugía abdominal o tienen malformaciones graves. (16,17)

Los datos de presentación clínica de infección sistémica son variables, entre ellos, deterioro respiratorio, apnea y bradicardia graves, distensión abdominal, sangre en heces, hiperglucemia y glucosurias, inestabilidad de la temperatura, eritema generalizado e hipertensión. Todos estos signos y síntomas son inespecíficos, al igual que los datos microbiológicos, por lo que el diagnóstico es difícil y se sospecha cuando no hay respuesta a tratamiento antimicrobiano o en base a factores predisponentes (18,19)

El diagnóstico de candidiasis sistémica, aún se fundamenta en el aislamiento de hongos en cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo, orina u otros líquidos corporales estériles. Aún no existen pruebas sero-diagnósticas confiables y la investigación del antígeno de *Candida* en cultivos de orina requiere de más estudios para fundamentar la sensibilidad y especificidad (20,21)

Un método para hacer el diagnóstico temprano, es realizar un frotis de la capa leucocitaria de sangre antes de la incubación (Buffy Coat), pudiendo observar levaduras (22,23). En nuestro hospital se utiliza desde 1995 una técnica de inmunofluorescencia indirecta en Buffy Coat que permite el diagnóstico de candidemia en 3 horas, con una sensibilidad del 80% y recientemente se llevo a cabo una técnica de fluorescencia directa resultando en una

insibilidad de 90% y superior al hemocultivo en un 44%, haciéndola una prueba rápida, accesible y confiable y con tiempo de procesamiento aproximado de 30 minutos, pero aún sin resultados preliminares. (23,24)

Los antimicóticos disponibles eran la anfotericina B La 5 flurocitocina, el miconazol y el fluconazol. Entre ellos la anfotericina B sigue siendo considerada como el medicamento de elección para la mayoría de las infecciones sistémicas por hongos, sin embargo su toxicidad es el principal efecto colateral (25,26)

Recientemente se ha desarrollado una nueva clase de agentes triazólicos antimicóticos; el voriiconazol, usado para el tratamiento de la fungemia en el adulto desde 1989 y fue introducido en pediatría desde 1992, después de resultados promisorios en los casos reportados y de estudios preliminares. (27)

Hay muy pocos estudios multicéntricos sobre la actividad del fluconazol para la terapia de la fungemia con Candida en adultos. En recién nacidos también se han reportado la utilización del fluconazol con resultados preliminares satisfactorios. (27,28,29) En nuestra unidad actualmente se utilizan ambos antibióticos

Por los cambios en el diagnóstico y tratamiento implementados en los últimos años, es necesario conocer las características clínicas de nuestros pacientes infectados con Candida y la evolución de los mismos

JUSTIFICACION

El problema de la candidiasis neonatal, sobre todo en recién nacidos pretérmino ha crecido mucho en los últimos años, principalmente con respecto al diagnóstico y tratamiento.

En nuestro medio, la sobrevivencia de los recién nacidos pretérmino extremo es cada vez mayor. En muchos casos, se realizan procedimientos invasivos que se conocen como factor de riesgo para candidiasis, al mismo tiempo, se usan antimicrobianos por sospecha de infección bacteriana, de amplio espectro y esquemas múltiples, lo que ha aumentado la frecuencia de infección.

Por lo que consideramos necesario el estudio de la frecuencia, los datos clínicos, la evolución y respuesta al tratamiento en la UCIN de nuestro hospital para poder planear e implementar en forma más oportuna estos casos, ya que de esto depende el pronóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones micóticas sistémicas parecen representar un problema creciente en la UCIN y se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad, sobretodo en los recién nacidos de muy bajo peso. Los factores predisponentes son los antibióticos de amplio espectro, los catéteres intravenosos centrales, la alimentación parenteral y los tubos endotraqueales. Nosotros hemos observado un incremento en los últimos años de infecciones micóticas en nuestra unidad y creemos conveniente revisar sistemáticamente la frecuencia y sus características clínicas en estos pacientes, así como su evolución, como primer paso para el planteamiento de nuevas propuestas en su control.

OBJETIVOS

General

Conocer la frecuencia, las características clínicas y la evolución de los recién nacidos con infección por Candida con respecto al tratamiento y la mortalidad, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Específicos :

Conocer la frecuencia de infección por Candida en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Conocer las características clínicas de los pacientes con infección por Candida en la UCIN del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Conocer la evolución de los pacientes con infección por Candida con respecto al tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Conocer la evolución de los pacientes con infección por Candida con respecto a la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y METODO

LUGAR DE REALIZACIÓN

UCIN, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Unidad de tercer nivel de atención que recibe neonatos de los hospitales generales de zona sur de la región sur del Distrito Federal, así como de los estados de Guerrero, Querétaro, Oaxaca, Morelos y Chiapas.

DISEÑO: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, serie de casos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION.

Se incluyeron a todos los pacientes que tuvieron cultivo positivo en sangre, o en orina, o en líquido cefalorraquídeo, o Buffy Coat positivo, o en estudio anatomopatológico para infección por Candida, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de Enero de 1995 a Diciembre de 1999.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que no cuenten con expediente clínico en archivo.
Pacientes con expediente clínico incompleto.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron en el estudio a todos los recién nacidos que tuvieron cultivo positivo en sangre, orina, o en Buffy Coat, o en líquido cefalorraquídeo o estudio anatomopatológico para infección por Candida durante su estancia en la UCIN de enero de 1995 a diciembre de 1999.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Infección sistémica por Candida.	Considerada como las manifestaciones clínicas de infección además de un cultivo positivo en sangre de Candida de cualquier especie, o Buffy Coat positivo, o identificación de hifas o levaduras en algún órgano en la necropsia	Nominal
Infección de vías urinarias	Dos cultivos positivos en orina con Candida con más de 1000 unidades formadoras de colonias, tomadas por sonda, o cualquier número de colonias tomadas por punción suprapúbica	Nominal
Meningitis por Candida	Un cultivo positivo con Candida de cualquier especie en líquido cefalorraquídeo	nominal
Edad gestacional	Se tomó en cuenta la valoración de edad gestacional mediante la valoración de Capurro o Ballard registrada en el expediente clínico	Intervalo
Sexo	Se consideró de acuerdo a las características de los genitales externos y se clasificó en masculino y femenino Dato obtenido del expediente clínico	Nominal
Peso al nacer	Peso registrado en gramos al momento del nacimiento. Se registró el dato consignado en el expediente clínico	razon

Vía de nacimiento	Se registró la vía de nacimiento por la que se obtuvo el paciente. Se consideraron dos categorías: vaginal y cesárea dato obtenido del expediente clínico.	Nominal
Edad de inicio de la sintomatología	Edad en que se iniciaron los primeros síntomas/signos compatibles con infección por Candida Este dato se registró a partir de la historia clínica.	Intervalo
Síntomas principales	Se anotaron los principales signos y síntomas presentados por el recién nacido al inicio de su padecimiento (5 días antes y 5 días después de la fecha en que resultó positivo el estudio para infección por Candida. Dato registrado del expediente clínico.	Nominal
Edad al momento del diagnóstico	Se consideró la edad que tenía el paciente cuando se realizó el diagnóstico. Datos obtenidos del expediente clínico	Intervalo
Edad de Ingreso a la UCIN	Se anotó la edad, en días, que tenía el paciente al ingresar a la UCIN. Dato obtenido del expediente clínico	Intervalo
Días de asistencia ventilatoria	Se anotaron los días que permaneció el recién nacido con asistencia ventilatoria mecánica, antes del diagnóstico de infección por Candida Dato obtenido del expediente clínico.	Intervalo
Días de apoyo nutricional	Se registró el número de días de nutrición parenteral antes del diagnóstico de infección por Candida. Dato obtenido del expediente clínico.	Intervalo
Días y número de antibióticos	Se registró el número y días de utilización de antibióticos antes del diagnóstico de infección por Candida, Dato obtenido del expediente clínico	Intervalo
Días de uso de catéteres	Se anotó el número de días de uso de catéteres venosos o arteriales antes del diagnóstico de infección por Candida Dato obtenido del expediente clínico	Intervalo

Complicaciones durante su estancia en la UCIN	Se registraron las complicaciones ocurridas durante su estancia hospitalaria en la UCIN(neumotórax, decanulaciones accidentales etc). Dato obtenido del expediente clínico	nominal
Motivo de ingreso a la UCIN	Se registró la enfermedad principal por la cual ingreso ala UCIN. Dato obtenido del expediente clínico	nominal
Edad de egreso de la UCIN	Se registró la edad en días, al momento de su egreso de la UCIN. Dato obtenido del expediente clínico	intervalo
Motivo de egreso de la UCIN	Se registró su motivo de egreso, si fue por mejoría o defunción.	nominal

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Revisaron los expedientes clínicos de los pacientes ingresados a la UCIN del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional Siglo XXI que tuvieron hemocultivo o urocultivo o Buffy coat positivo, o cultivo de líquido cefalorraquídeo o estudio anatomopatológico positivos para infección por Candida, a partir de Enero de 1995 a Diciembre de 1999. con un total de 51 expedientes registrados, de los cuales 38 cumplieron los criterios de inclusión.

Se registraron las variables referidas en la hoja de recolección de datos. (Anexo 1) Se describieron las características clínicas y la evolución de cada paciente con respecto al diagnóstico instituido y las complicaciones durante la infección, así como su desenlace final, egreso de la sala de cuidados intensivos neonatales o fallecimiento. Los datos obtenidos se registraron en la hoja de recolección de datos. (anexo1)

Se elaboró la base de datos en una computadora personal, de donde se realizó estadística descriptiva. El procesamiento y análisis de los datos se efectuó con el paquete de estadística SPSS-8.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos, se realizó estadística descriptiva, calculando frecuencias absolutas, medidas de tendencia central, utilizando la media o mediana de acuerdo a las características de las variables y medidas de dispersión: desviación estándar o intervalo, respectivamente. Se utilizó el programa de estadística SPSS8.

ASPECTOS ETICOS

Este estudio fue de tipo observacional y los datos se obtuvieron a partir de los expedientes clínicos. No se requirió de procedimientos ni estudios adicionales para la investigación, por lo que consideramos no tuvo implicaciones de tipo ético que requieran de consentimiento por escrito.

RECURSOS

Humanos. Residentes (residente de 5º año de neonatología), médicos adscritos al servicio de neonatología (tutor) y los colaboradores.

Físicos. Se utilizaron los recursos físicos con que cuenta el hospital de pediatría para la atención integral de los RN.

Económicos Los gastos derivados de la investigación fueron por cuenta de los propios investigadores

RESULTADOS

Entre Enero de 1995 a Diciembre de 1999, ingresaron 1933 recién nacidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se encontraron registrados 51 casos de infección por Candida, de éstos, 38 tuvieron antecedentes para ingresar al estudio, 13 casos fueron excluidos por no contarse con expediente clínico, 18 pacientes tuvieron urocultivo positivo, 5 con Buffy Coat positivo, 12 con hemocultivo, 1 por líquido cefalorraquídeo y 2 por estudio anatomopatológico. La incidencia hospitalaria fue de 3 casos por cada 100 admisiones a la UCIN.

La edad gestacional del grupo estudiado fue en promedio de 33 semanas, de los cuales 66% fueron del sexo masculino, predominaron los recién nacidos prematuros con 63%. El 53% de los pacientes nacieron por cesárea, con un peso promedio al nacimiento de 1,800 g. El 74% fueron de peso adecuado para su edad gestacional. La edad materna promedio fue de 28 años. (tabla 1)

En cuanto a la edad que tuvieron al momento del ingreso a la UCIN se encontró una mediana de 33 días de vida y un peso al ingreso de 1,700g, de los cuales 74% tuvieron retraso en el crecimiento a su ingreso a esta unidad. La edad al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 43 días, la estancia hospitalaria de 47 días y la edad al egreso de 77 días. (tabla 1)

Los diagnósticos más frecuentes al ingreso fueron principalmente quirúrgicos, 9 pacientes con persistencia del conducto arterioso y 5 con enterocolitis necrosante. Los diagnósticos que predominaron en niños prematuros fueron: persistencia del conducto arterioso, sepsis y osteoartritis, y en los niños a término fueron: la enterocolitis necrosante, hernia diafrágica y extrofia de cloaca. (tabla 2)

En cuanto a los factores de riesgo se encontró que en promedio se utilizaron 6 antimicrobianos previos al diagnóstico y en cuanto a su duración también antes del diagnóstico, se encontró una mediana de 28 días para los antibacterianos, 23 días para la

trición parenteral, 27 días para los catéteres intravenosos y 26 días para la ventilación mecánica asistida. (tabla 3)

s sitio de localización de Candida en estos pacientes fue principalmente en urocultivo y mocultivo, con muy poca localización a sistema nervioso central y 2 casos detectados en estudio anatomopatológico. 8 pacientes tuvieron dos sitios de localización del germen, para total de 46 aislamientos. La cepa más frecuente fue Candida albicans en 28 pacientes, seguido por C. Sp. en 3 pacientes, C. tropicalis en 2 y C. parapsilosis en 2 y C. guilliermondii 1. (tabla 4)

s signos y síntomas principales al momento del diagnóstico fueron: fiebre, dificultad respiratoria, bradicardia, taquicardia y distensión abdominal. El exantema se presentó en 2 casos como única manifestación clínica y éstos niños fueron prematuros. El resto de signos y síntomas fue similar en niños prematuros y a término. (tabla 5)

lo que respecta al uso de antimicóticos, los utilizados en estos pacientes fueron anfotericina B y fluconazol. El primero, se aplicó con una dosis acumulada promedio de 20mg en 17 pacientes El fluconazol se aplicó en promedio de 7mg por kilogramo por día, en 12 pacientes. Los efectos adversos registrados durante la aplicación de la anfotericina B se presentaron en 12 pacientes, los cuales fueron en orden de frecuencia: fiebre, hipokalemia, taquicardia, e hipotensión En la aplicación de fluconazol no se registró ningún efecto adverso lateral (tabla 6)

uso de esteroides (hidrocortisona) previa a la aplicación de anfotericina B, sólo se aplicó en 6 pacientes y de éstos ninguno tuvo reacción secundaria. La anfotericina B se aplicó diluida en solución glucosada al 5% en todos los pacientes No se encontró a ningún niño con insuficiencia renal relacionada con la aplicación de anfotericina B o fluconazol.

los 38 pacientes del estudio, fallecieron 15 niños, pero sólo 4 (11%), se relacionaron directamente con la infección 11 (29%) pacientes fallecieron con una mediana de 20 días después del término del tratamiento, por lo que su fallecimiento se consideró independiente

la infección, y 23 pacientes sobrevivieron y fueron egresados de la UCIN sin evidencia de infección. (tablas 7,8)

DISCUSION

Las infecciones por *Candida* en los recién nacidos se ha incrementado en los últimos años, sobre todo en los de muy bajo peso, favorecido por la mayor sobrevivencia de niños en las unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y que requieren de más procedimientos invasivos en su manejo (2,6,7)

En años recientes han surgido cambios en la epidemiología de las infecciones por *Candida* en los recién nacidos (3,4)

La frecuencia observada de esta infección en nuestra unidad en el periodo de estudio de 5 años, fue de 3 casos por cada 100 ingresos, con incremento constante en los años más recientes. La mortalidad general de los pacientes estudiados fue de 40%; sin embargo los casos de muerte relacionados con la infección por *Candida* sólo se pudo relacionar en 4 casos (11%), un valor menor a lo reportado en la literatura, posiblemente relacionado a la sospecha diagnóstica y tratamiento más tempranos.

La especie de *Candida* más frecuente fue *albicans*, en el 73% de los casos, seguida por 3 casos de *C. Sp.* 2 casos de *C. tropicalis*, 2 casos de *C. parapsilosis* y 1 caso de *C. guilliermondii*, sin embargo recientemente se reportó una epidemia de *C. parapsilosis* en una UCIN en recién nacidos de muy bajo peso y existen otros reportes donde ha predominado esta cepa y en donde se sugiere una mayor gravedad del cuadro clínico. Nosotros no analizamos la relación entre la especie con el resultado de la enfermedad, sin embargo hay más reportes de esta asociación. (19,20)

La evolución de los pacientes infectados con *Candida* parece haber cambiado en los últimos años, debido principalmente a los diagnósticos más tempranos y el uso de nuevos tratamientos, y los podemos observar en nuestros casos, que presentaron una frecuencia similar a la descrita en otros estudios, pero con una sobrevivencia de 89% ya que sólo 4 casos se pudieron relacionar directamente a la infección.

Los 11 pacientes restantes que fallecieron, no se pueden considerar como secundario a la infección, debido al tiempo que transcurrió entre el diagnóstico, la fecha del término del tratamiento y la fecha de muerte.

La infección por *Candida* es propia de los prematuros; sin embargo, hay informes de recién nacidos a término con esta infección que tienen antecedentes de haber recibido glucocorticoides sistémicos o cirugías por anomalías congénitas que requieren cuidado intensivo prolongado. (6) En nuestra población predominaron la prematuridad y el peso bajo al ingreso hospitalario. Hubo mayor porcentaje de peso adecuado para su edad gestacional al nacer, pero al momento de la infección se encontró mayor porcentaje de retraso en el crecimiento hasta en un 74% de los casos. El 37% de pacientes fueron a término, con enfermedad de base principalmente quirúrgicas y con malformaciones graves, con predominio de la enterocolitis necrosante. En los niños prematuros predominó también una enfermedad quirúrgica, la persistencia del conducto arterioso, además de la sepsis y osteoartritis.

En todos los pacientes tuvieron además, los factores de riesgo conocidos para infección fúngica, como el uso de catéteres, nutrición parenteral, antibacterianos múltiples y de amplio espectro, ventilación mecánica asistida y estancia hospitalaria prolongada. Todos ellos con una mediana de por lo menos 23 días de duración.

El riñón es uno de los órganos afectados más frecuente durante la diseminación de *Candida*. Se han descrito tres tipos de afección de las vías urinarias: infección vesical, infección del parénquima renal e infección acompañada de formación de esferas fúngicas (30,31)

En revisiones recientes se ha encontrado a este germen como una de las principales causas de infección de vías urinarias (29,30) En nuestro estudio se encontraron a 19 casos con esta infección y a cuatro de ellos se les realizó un ultrasonido renal, sin encontrar abscesos parenquimatosos o esferas fúngicas

El fondo de ojo puede ayudar al diagnóstico de la candidiasis diseminada. La endoftalmitis a consecuencia de candidemia fue señalada por vez primera en 1972, y está reconocida su relación con candidiasis sistémica en recién nacidos. (34) En este estudio se encontró reporte de fondo de ojo en 6 pacientes, los cuales fueron reportados como normal. Se desconoce la incidencia exacta de endoftalmitis, pero se ha reportado en la literatura hasta en un 50% en recién nacidos con peso muy bajo al nacer. (6)

El cuadro clínico, fue inespecífico y se presentó después de cuatro semanas de estancia en la UCIN. No fue útil para el diagnóstico en sí, pero sí permite la sospecha de una infección sistémica, que obliga realizar cultivos y con esto la identificación del agente (8)

En cuanto al diagnóstico de la infección por Buffy Coat, se ha documentado una especificidad muy alta, hasta del 100%, pero la sensibilidad no del todo satisfactorio. Se reportó en 1996 el uso de una técnica en recién nacidos, donde se utilizó fluorescencia indirecta con blanco de calcofluor, con una sensibilidad del 61.5% y especificidad del 100 (22)

Recientemente se comparó la técnica de inmunofluorescencia indirecta y la fluorescencia directa en un estudio de tesis, en este hospital, y se encontró en esta última una sensibilidad del 90%, sin embargo esto se debe tomar con reserva ya que la muestra fue pequeña en este estudio y el estándar de oro que se utilizó no fue muy adecuado (23). Pero indudablemente es un método fácil y rápido de detección de infección por Candida.

En nuestro estudio encontramos 8 pacientes con hemocultivo positivos, a los cuales se le realizaron Buffy Coat, los cuales fueron negativos, por lo que es probable que la sensibilidad sea menor en nuestro medio

Hasta hace muy poco tiempo, los antimicóticos disponibles eran. la anfotericina B, la 5 fluorocitosina, el miconazol y el ketoconazol El fluconazol se ha usado para la infección sistémica por hongos en el adulto desde 1989 y fue introducido a pediatría en 1992. En

En recién nacidos también se ha reportado la utilización de fluconazol con resultados micológicos satisfactorios (26,27,28)

Fluconazol ofrece ventajas importantes sobre anfotericina B, ya que esta disponible por vía intravenosa u oral; además de penetrar adecuadamente el líquido cefalorraquídeo, el espacio subaracnoideo y otros líquidos corporales y también debido a su excreción sin grandes cambios en la orina. No se han encontrado efectos colaterales importantes en adultos ni en niños, sobre todo se ha descartado daño hepático. (27)

Sin embargo *in Vitro*, el fluconazol requiere de mayor concentración para su acción antifúngica en otras cepas diferentes de *Candida albicans* y existen reportes de resistencia al fluconazol en infecciones por *Candida* al sistema nervioso, por lo que se recomienda usarlo con cautela como de primera línea en infecciones graves por este germen.

Encontramos mayor cantidad de niños tratados con fluconazol y no encontramos efectos colaterales con el uso del mismo. En el 19% de los casos se usó anfotericina B asociado a fluconazol sobre todo en las infecciones de vías urinarias.

Anfotericina B sigue predominando como el medicamento de elección en el grupo estudiado; sin embargo en los últimos años el fluconazol ha tomado mayor importancia en el tratamiento de esta infección.

Encontramos en los registros a 12 pacientes con efectos colaterales secundario al uso de anfotericina B, más frecuentemente la fiebre e hipokalemia. La dilución de este medicamento se realizó con solución glosada al 5%, en todos los casos y aunque existen reportes que la dilución con *intralipid* disminuye los efectos colaterales, aún hay controversias en cuanto a los riesgos y beneficios de esta dilución en recién nacidos, y principalmente en prematuros. Otros encontramos muy pocos reportes de este tema en recién nacidos (37)

Se usó esteroides en 6 pacientes previos a la aplicación de anfotericina B, con el fin de disminuir las reacciones secundarias al medicamento y de éstos ninguno presentó algún efecto colateral en la aplicación del antimicótico. En recién nacidos se han reportado menos efectos secundarios a la aplicación de anfotericina B que en los adultos y en una revisión bibliográfica, no se encontró referencia al uso de esteroide con este objetivo.

Aún no se cuenta con una prueba diagnóstica con sensibilidad aceptable, y ante un paciente con mala evolución se debe poner mucho interés en los factores de riesgo ya mencionados y debemos apoyarnos en estudios de laboratorio como el Buffy Coat, hemocultivos, urocultivo, estudios de fondo ojo y ultrasonido renal para poder ser más oportuno en el diagnóstico y por consiguiente en el tratamiento.

CONCLUSIONES

La frecuencia de infección por *Candida* en la UCIN del CMN siglo XXI fue similar a lo reportado en la literatura, con una frecuencia de 3 casos por cada 100 admisiones.

Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas en el grupo estudiado, por lo que el diagnóstico se basó principalmente en una fuerte sospecha diagnóstica en base a los factores de riesgo, además de cultivos y realización de Buffy Coat. Predominó la infección en recién nacidos prematuros y principalmente en aquellos con enfermedades quirúrgicas.

La respuesta al tratamiento fue favorable en la gran mayoría de los pacientes. La mortalidad relacionada directamente a la infección con *Candida* se encontró de 11% (4 casos), lo que es menor a lo reportado en otras terapias neonatales, posiblemente relacionado con un diagnóstico y tratamiento tempranos.

BIBLIOGRAFIA

- Edwards JE. Candida species. En : Mandel GL, Bennett JE and Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone: Fourth Edition ;1995.p. 2289-2301.
- Fraser VJ, Jones M, Dunkel j, Storfer S, Medoff G, and Dunugan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factor, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 2002; 15: 414-421.
- Smith H, Congdon P. Neonatal systemic candidiasis. Arch Dis Child 1985; 60: 365-369.
- Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis 1996; 22(suppl 2) : 89-94.
- Sánchez V, Vázquez JA, Barth-Jones D, Dembry L, Sobel JD, and Zervos MJ. Epidemiology of nosocomial acquisition of Candida Lusitanea J Clin Microbiol 1992; 30(11): 3095-3098.
- Baley JE. Candidiasis neonatal, el reto actual. En: Clínicas de Perinatología. Iberoamericana 1991:269-285.
- Butler KM, and Baker CJ. Candida :An increasingly important pathogen in the nursery. J Pediatr Clin North Am 1988; 35(3). 543-563.
- Baley JE, Kliegman RM, and Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low birth-weight infants clinical manifestations and epidemiology. Pediatrics 1984, 73(2):144-152
- Johnson DE, Thompson TR, Green TP, and Ferneri P. Systemic Candidiasis in very-birth-weight Infants (< 1500 Grams) Pediatrics 1984; 73(2), 138-143.

Voss A, Le Noble JLM, Verduyn FM, Foudraine NA and Meis JFG. Candidemia in intensive care unit patients: Risk factors for mortality. *Infection* 1997; 25(1): 8-11

Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JE, and et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the united states ,1980-1999. *Am J Med* 1991; 91(suppl 3B): 86S-89S.

Smith RL, Meixler SM, and Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. *Chest* 1991; 100 (1): 164-167.

Weitkamp JH, Poets CF, Sievers R, Musswessels E, Groneck P, Thomas P, et al. Candida infection in very low birth infants: Outcome and nephrotoxicity of treatment with intravenous Amphotericin B (Am Bisone). *Infection* 1998; 26(1): 11-15.

Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit :a case control study. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 6: 190-196.

Lehrer RI. *Functional aspects of a second mechanism of Candida activity by human neutrophils*. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 2566-2572.

PC NG. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child* 1994; 71: F130-F135.

Khatib R, Muthayipalayam CT, Riederer KM, Sturm L, Oney LA, and Baran JR. Clustering of Candida infections in the neonatal intensive care unit: concurrent emergence of multiple strains simulating intermittent outbreaks *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(2): 130-134.

Huang CY, Chen Li C, Yen Lin T, Rey In Lien RT, Chou Yi H, Lan Wu J, et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998, 17 819-822

19. Welbel SF, Mcneil MN, Kuy Kendall RJ, Lott JT, Pramanik A, Silberman R, Oberle A, et al. Candida Parapsilosis bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: epidemiologic and laboratory confirmation of a common source outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:998-1002.
20. Huang YC, Lin TY, Leu HS, Peng HL, Chang HY. Outbreak of Candida parapsilosis fungemia in neonatal intensive care units: Clinical implications genotyping analysis. *Infection* 1999; 27 (2): 97- 102.
21. Pfaller MA, Rex JH and Rinaldi MG. Antifungal Susceptibility Testing: Technical advances and potencial clinical applications. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 776-784.
22. Díaz PH, Solorzano SF, Ruíz RA, Sánchez HG, Rosas MS, Aleman VP, et al. Indirect immunofluorescent assay (IFA) in buffy coat as a rapid diagnostic test for invasive candidiasis. *Arch Med Res* 1995; 26 (suppl): S41-S46.
23. Flores RM, Díaz PH, Solorzano SF. Estudio comparativo de fluorescencia directa con blanco de calcofluor vs Inmunofluorescencia indirecta en Buffy Coat para el diagnóstico de candidemia en pacientes pediátricos. Tesis en Infectología Pediátrica 1999: 3-33.
24. Sekhara RTC, Chakrabarti A, Singhi M. Role of buffy coat examination in the diagnosis of neonatal candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 1996, 15 (8):718-720
25. Butler KM, Rench A, and Baker CJ. Amphotericin as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9(1): 51-56.
26. Lackner H, Schwinger W, Urban C, Muller W, Ritsch E, Reiterer F, et al. Amfotericina B liposomal en el tratamiento de las infecciones micóticas diseminadas en dos recién nacidos de muy bajo peso *Pediatrics (ed esp)* 1992; 33 (6):341-344

1. Picon D, Picon C, Marin MR, Ossola G, Michelini y Popler F. Fluconazol en prematuros con candidiasis sistémica. Arch Arg Pediatr 1996; 94: 334-335.
2. Huttowa M, Hartmanova I, Kralinski K, Filka J, Uhuer J, Kurak j, and et al. Candida fungemia in neonates treated with fluconazol: report of forty cases, including eight with meningitis. Pediatr Infect Dis J 1998 17 (11) 1012-1015.
3. Baley JE, Kliegman RM, and Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low birth-weight Infants:Therapeutic Toxicity. Pediatrics 1984; 73(2) : 153-157.
4. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. Pediatr Infect Dis J 1999; 18 (11): 959-962.
5. Muñoz P, Gijón P, Alcalá L, and Bouza E. How to manage candiduria. Rev. Med. Microbiology 1998, 9(4): 225-231.
6. Moreau P, Milpied N, Fayette N, Ramée F, and Harousseau JL. Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of Amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional Amphotericin B in neutropenic patients. J. Antimicrob Chemother 1992; 30: 535-541.
7. Butler K, and Baker C, Candida: un microorganismo patógeno de importancia cada vez mayor en las casas cunas. En: Clínica Pediátrica de Norteamérica. Interamericana 1988; 3: 59-611.
8. Bayle JE, Annable, WL and Kliegman RM. Candida endophthalmitis in the premature infant . J Pediatr 1981; 98: 458-461.
9. Luke RG and Boyle JA. Renal effects of Amphotericin B lipid complex Am J. Kidney Dis 1998, 31(5) 780-785.

6. Sievers TM, Kubak BM and Wong- Beringer A. Safety and efficacy of Intralip emulsions of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38(3): 333-347.

7.-Fiedlich PS, Steinberg I, Fujitani A and deLemos RA. Renal tolerance with the use of intralipid-amphotericin B in low-birth-weight neonates. *Am J perinatal* 1997;14(7): 377-383.

TABLA 1
CARACTERISTICAS GENERALES
DE RECIEN NACIDOS
INFECTADOS CON CANDIDA
n(38)

Variable	X±Ds		
Edad gestacional (sem)	33±5		
Peso al nacer (g)	1.800±0.5		
Pretérmino n(%)	24(63)		
A término n(%)	14(37)		
Femenino n(%)	13(34)		
Masculino n(%)	25(66)		
Vía de nacimiento			
Vaginal n(%)	18(47)		
Cesárea n(%)	20(53)		

TABLA 1

CARACTERISTICAS GENERALES

DE RECIEN NACIDOS

INFECTADOS CON CANDIDA

n(38)

variable		mediana	intervalo
Edad al ingreso (días)		33	1-78
Peso al ingreso (gramos)		1700	680-3780
Edad de la sintomatología (días)		41	1-180
Edad al diagnóstico (días)		43	13-192
Estancia hospitalaria (días)		47	4-205
Edad de egreso (días)		77	30-206

TABLA 2
DIAGNOSTICOS DE INGRESO
EN RECIEN NACIDOS
PRETERMINO Y A TÉRMINO
INFECTADOS CON CANDIDA
n(38)

Diagnóstico	Pre término n(%)	A término n(%)	Total n(%)
C.A*	9(39)	0	9(29)
Enterocolitis necrosante	2(8)	3(38)	5(13)
Septicemia	4(17)	0	4(11)
Osteoartritis	3(17)	0	3(8)
Hernia diafragmática	1(3)	2(25)	3(8)
Estenosis pulmonar	2(8)	1(12)	3(8)
D.R●	2(8)	0	2(5)
Atrofia de cloaca	0	2(25)	2(5)
Proctocolitis	1(4)	6(14)	7(18)
TOTAL	24(100)	14(100)	38(100)

*Persistencia del conducto arterioso

●Síndrome de dificultad respiratoria

TABLA 3

**DURACIÓN DE ALGUNOS FACTORES
DE RIESGO EN RECIEN NACIDOS
INFECTADOS CON CANDIDA
n(38)**

Factores de riesgo	Mediana (días)	Intervalo (días)
Antibióticos*	28	8-76
Nutrición parenteral*	23	8-77
Catéteres*	27	10-123
Ventilación mecánica*	26	5-187
Número de antibacterianos*•	X±DS	6±1

*Antes del diagnóstico

•Amikacina, dicloxacilina, vancomicina
cefotaxima e imipenem

TABLA 4

**SITIOS DE LOCALIZACION DE CANDIDA
EN RECIEN NACIDOS
n (38)**

hemocultivo	Urocultivo	B.C.*	LCR♦	Catéter
12	19	11	1	1

PACIENTES CON DOS SITIOS DE LOCALIZACION DE CANDIDA				
Paciente	Hemocultivo	Urocultivo	Catéter	Buffy
1		X		X
2	X			X
3	X	X		
4	X	X		
5	X			X
6	X			X
7	X			X
8			X	X

*Buffy coat

♦Líquido cefalorraquídeo

TABLA 5

**SIGNOS Y SÍNTOMAS MAS FRECUENTES
EN RECIEN NACIDOS
INFECTADOS CON CANDIDA
(38)**

Signos y síntomas	Pretérmino n(%)	A término n(%)	Total n(%)
Fiebre	10(29)	10(43)	20(34)
Dificultad respiratoria	7(21)	5(23)	12(20)
Bradycardia	5(14)	2(8)	7(12)
Taquicardia	3(8)	3(13)	6(10)
Distensión abdominal	3(8)	2(8)	5(9)
Hiperglucemia	3(8)	0	3(6)
Hipotensión	2(6)	1(5)	3(6)
Exantema	2(6)	0	2(3)
TOTAL	35(100)	23(100)	58(100)

TABLA 6
ANTIMICOTICOS USADOS
EN RECIEN NACIDOS
INFECTADOS CON CANDIDA
N(38)

Antimicótico	N	%	X±DS (Días)
Anfotericina B	17	45	22±12
Fluconazol	12	32	15±6
Anfo b+fluconazol	9	23	
D.A* Anfotericina B	X±DS	20±9 mg	
Fluconazol mg/kd•	X±DS	7±2 mg	

*Dosis acumulada

•Miligramos por kilo por día

TABLA 7
MORTALIDAD
n(15)

Diagnóstico	N	%
Vivos	23	60
Muertos	15	40
Total	38	100

TABLA 8
CAUSAS DE MUERTE
n(15)

Diagnóstico	N	%
Choque séptico	11	73
Choque cardiogénico	2	13.5
Falla orgánica múltiple	2	13.5
Total	15	100

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
(ANEXO 1)**

INFECCION POR CANDIDA EN LA UCIN

Nombre _____ Sexo _____

Filiación _____ Edad(días) _____

ANTECEDENTES MATERNOS

Edad de la madre _____ FUR _____ Gestación _____

Control prenatal: Sí _____ No _____

Infección durante el embarazo: Sí _____ No _____

Vía de nacimiento: Vaginal _____ Cesárea _____

ANTECEDENTES EN EL RECIEN NACIDO

Peso al nacer _____ Edad gestacional _____

Fecha de nacimiento _____ Lugar de nacimiento(HGZ) _____

_____ Estancia hospitalaria _____

Fecha de ingreso _____ Dx de ingreso _____

Peso al ingreso _____ Dx agregados durante su estancia _____

Ventilación mecánica antes de diagnóstico(no. de días) _____

Ventilación mecánica después del tratamiento _____

Antibióticos antes del diagnóstico(duración) _____

Antibióticos después del tratamiento(no. de días) _____

Días de NPT antes del diagnóstico _____

Días de NPT después del tratamiento _____

Uso de catéteres antes del diagnóstico(no. de días) _____

Uso de catéteres después del tratamiento(no. de días) _____

Complicaciones antes del diagnóstico _____

Complicaciones después del tratamiento _____

Fecha de hemocultivo positivo para candida _____

Fecha de urocultivo positivo para candida _____

Fecha de Buffy Coat positivo para candida _____

Fecha de LCR positivo para candida _____

Signos y síntomas 5 días antes del diagnóstico fiebre, distensión abdominal apnea, hiperglucemia, bradicardia, incremento de la dificultad respiratoria, inestabilidad de la temperatura, eritema generalizado, hipotensión _____

Signos y síntomas 5 días después del tratamiento _____

Edad de inicio de la sintomatología _____

Edad del diagnóstico _____

Fecha de término de antimicótico _____

Antimicótico usado _____

Fluconazol dosis por kilo día _____

Efectos adversos relacionados al uso de anfotericina b (hipokalemia, taquicardia exantema, hipotensión, fiebre, etc) _____

Uso de antihistaminicos o esteroides para disminuir los efectos adversos _____

Edad de egreso _____ Egreso lactantes _____

Fecha de egreso de la UCIN _____

Motivo de egreso y diagnósticos _____

Autopsia: si _____ no _____