

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDEMIA EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

T E S I S D E P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R L A E S P E C I A L I D A D D E
N E O N A T O L O G I A
P R E S E N T A :
D R A . M A R I A D E L O U R D E S V A L A D E Z T E L L E Z

ASESORA: DRA. MARIA LUISA GARCIA FIGUEROA MONTES DE OCA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



IMSS

MEXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



[Signature]
DR. JOSÉ LUIS MATAMOROS TAPIA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".



[Signature]
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

[Signature]
DR. CARLOS ANTONIO TAPIA ROMBO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGIA
HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

[Signature]
DRA. MA. LUISA GARCIA FIGUEROA MONTES DE OCA
ASESORA DE TESIS, MEDICO ADSCRITO ALSERVICIO
DE NEONATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO LA RAZA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Valadez Teller María de Lourdes
FECHA: 05/Julio/07
FIRMA: *[Signature]*

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por el privilegio de la vida y acompañarme todos los días, permitiéndome ser mejor.

A MI FAMILIA:

Por su confianza, apoyo y comprensión es esta ardua tarea

A MIS SOBRINOS:

Por ser el la motivación constante para seguir adelante en mi superación personal y profesional.

A LA DRA. MARIA LUISA GARCIA FIGUEROA MONTES DE OCA:

Por su dedicación, empeño y paciencia en la asesoría de este trabajo.

A LOS PACIENTES:

Gracias por sus enseñanzas diarias y por que sin ustedes no habría sido posible este trabajo.

INDICE

TEMA	PAGINA
TÍTULO.....	3
RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	39

FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDEMIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

RESUMEN

Título: Factores de riesgo para candidemia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

Objetivo: Conocer cuáles son los factores de riesgo más frecuentes en recién nacidos que desarrollaron candidemia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza. En el periodo comprendido de 15 de septiembre de 2002 al 15 de febrero del 2004.

Diseño: Casos y controles anidados en una cohorte. Retrospectivo, transversal, observacional, comparativo.

Material: Registros de los recién nacidos con diagnóstico de candidemia, Sepsis y Sepsis sin germen aislado de la cohorte (Utilidad de la prueba de blanco de calcofluor en sedimento urinario vs. prueba de blanco de calcofluor en extendido leucocitario para el diagnóstico de candidosis sistémica en el recién nacido) en el periodo comprendido de 15 de Septiembre del 2002 al 15 de febrero del 2004.

Método: Se recolectaron los factores de riesgo en una hoja de colección de datos, de cada uno de los pacientes.

Resultados: Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 23 recién nacidos con candidemia para el grupo de casos, 46 recién nacidos para el grupo control (23 recién nacidos con diagnóstico de sepsis y 23 con sepsis sin germen aislado) 37 (53.6%) recién nacidos fueron del sexo femenino y 32 (46.4%) del sexo masculino. La mediana para la edad gestacional fue de 33.5 (rango de 26 a 39 semanas) para el grupo control y de 31 (rango 28 a 39 semanas) para el grupo de casos.

La mediana para la edad al ingreso del estudio fue de 10 días para el grupo de casos y 4 días para el grupo control. La media para el peso al nacimiento fue de $1,638 \pm 797.5$ g (de 760 a 3,100 g) para el grupo de casos y de $1,841 \pm 853$ g (de 760 a 3,825 g) para el grupo control. Entre las variables que se consideraron probables factores de riesgo más frecuentemente reportados fueron: Antibióticos entre 95.7 a 97.8%, catéteres entre 73.9 a 97.8%, ventilación mecánica entre 91.3 a 95.6%, hospitalización prolongada entre 56.5 a 89.1%, nutrición parenteral entre 52.2 a 91.3%, para casos y controles respectivamente. Con los resultados obtenidos se calculó Odds Ratio (OR) resultando las siguientes variables como factores de riesgo para candidemia, con significancia estadística: letargia (OR 8.1; P 0.00) y cirugía (OR 5.12; P 0.005).

Conclusiones: El único factor de riesgo para candidemia encontrado fue la cirugía, el dato clínico más asociado a candidemia fue letargia. Los pacientes con peso extremo (< 1000 g) con candidemia tuvieron el doble de frecuencia que los pacientes control. Las otras variables como uso de antibióticos, catéteres, nutrición parenteral, ventilación mecánica, trombocitopenia, neutropenia, hospitalización prolongada, esteroides, edad cronológica, edad gestacional, apnea y dificultad respiratoria, no fueron significativos. Esto se debe a que el número de episodios de Candidemia en nuestra muestra es pequeña, por lo que se requiere un grupo de estudio con un tamaño de muestra mayor, para tener OR con significancia estadística.

ANTECEDENTES

La candidemia es una infección oportunista que en la última década ha incrementado hasta en un 90% la morbi-mortalidad de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN); es causada por levaduras del género *Candida*, que habitualmente se encuentra en tejidos superficiales: mucosas, piel y uñas.

Existen 3 variedades morfológicas de *Candida*: 1) clamidospora se observa en infección sistémica en el tejido humano, 2) blastosporas (células de levadura) suelen encontrarse en superficies corporales y en líquidos, causan reacciones tóxicas e inflamatorias y pueden invadir otros tejidos y 3) pseudomicelios o hifas, que se encuentran después de que se inicia la colonización e invasión. *C. albicans* es la especie más frecuente de *Candida* encontrada en humanos, pero *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* y *C. lusitaniae* se han encontrado también como causa de enfermedad en humanos (1,2).

Frecuentemente es aislada de boca y orofaringe desde los primeros días de vida y se considera germen de la flora normal, cuando hay alteraciones de la homeostasis del huésped este germen tiende a invadir tejidos adyacentes o bien se disemina por los fluidos corporales. La invasión por *Candida* en recién nacidos (RN) pretérmino, es favorecida por la inmunodeficiencia relativa con que cursan estos pacientes y se manifiesta por disminución de la función de células T y granulocitos (los neutrófilos del neonato tienen menor capacidad que los del adulto para ejercer quimiotaxis, fagocitosis y destrucción intracelular de *Candida*), además de tener deficiencias de múltiples factores del complemento y deterioro de la vía alterna. Así mismo la

disrupción de las barreras cutáneas ayuda a la invasión de este germen cuando hay alteración de la homeostasis del huésped puede ser patógeno como: en la diabetes mellitus, tratamientos antibacterianos y/o administración de inmunosupresores por tiempo prolongado, así como padecimientos que alteran la inmunidad del individuo como enfermedades oncológicas y hematológicas (2).

La candidemia nosocomial ocurre en grupos de pacientes con alto riesgo como: prematuridad, bajo peso al nacer, pacientes que ameritan tratamiento quirúrgico (cirugía cardiotorácica y/o abdominal principalmente) y RN que permanecen en UCIN (3).

En los últimos 15 años los avances en cuidados perinatales como la administración de esteroides prenatales, la terapia con surfactante y las nuevas modalidades de apoyo respiratorio, han permitido mayor supervivencia y disminución de la mortalidad en RN con peso muy bajo al nacer (PMBN), menor de 1,500g y con peso extremadamente bajo al nacer (PEBN), menor de 1,000g, por lo tanto la candidemia se ha incrementado dentro de las infecciones nosocomiales, siendo una infección grave, difícil de diagnosticar y frecuentemente refractaria al tratamiento (4,5,6).

Se han realizado diversos estudios, donde se reporta aumento en la incidencia de candidemia entre un 3 a 5%, con mortalidad entre 38 a 70% (7-10). Leibovitz en un estudio realizado en la UCIN del Hospital Kaplan en Israel de 1980 a 1989 identifican a 25 pacientes con *Candida* representando el 1.4% de todas las admisiones; 16 de los 25 casos (64%) en pacientes PMBN, se aisló *C. albicans* en 16 pacientes (64%), *C. stellatoidea* en 6 pacientes (24%), *C. parapsilosis* y *C. krusei* en 1 paciente cada una, con mortalidad del 20%, atribuyendo la muerte a

Candida en 3 pacientes (12%) (11). Rabalais en un estudio realizado en Hospital pediátrico en Louisville KY de 1986 a 1993 reportaron un 1% de los RN adquirieron candidemia durante la hospitalización, la incidencia de candidiasis invasiva en RN con peso mayor de 2,500 g. fue menor que la reportada en RN con PMBN (0.6% contra 3 a 7%). La mortalidad fue del 59% durante su estancia en UCIN, la mortalidad por *Candida* fue del 17% y *C. albicans* se aisló en un 53%, *C. parapsilosis* en 35%, *C. glabrata* en 6%; encontraron que la causa principal de hospitalización prolongada en RN con peso muy bajo al nacer fue la inmadurez pulmonar, mientras que en los mayores de 2,500 g fue malformaciones congénitas mayores (12). Mac Donald y col. reportaron que el índice de candidemia nosocomial ascendió de 12 infecciones por 1000 días-paciente en 1989 a 276 infecciones por 1000 días-paciente en 1993 (3). En un estudio epidemiológico nacional de micosis realizado en diversos centros entre los principales: Las Universidades de Columbia, Atlanta, Iowa y Los Ángeles de 1993 a 1995, se reportan 42 casos por candidemia en unidades quirúrgicas (9.8 por 1,000 admisiones), en UCIN 35 casos (12.3 por 1,000 admisiones). En UCIN se aisló *C. albicans* 63%, *C. parapsilosis* 29%, *C. glabrata* 26% y 3% *Candida* no fue especificada. Se encontró *Candida* dentro de las 5 principales causas de infección hospitalaria y la cuarta causa de infección en UCIN, determinándose que *Candida* es la mayor causa de mortalidad y morbilidad (13). Saiman y col reportaron candidemia en 5.5% en RN PEBN, 3.1% en RN con PMBN, y solamente 0.26% con peso mayor o igual a 2,500 g. La mortalidad fue de 22.9%(14). Kossoff de 1981 a 1995 encontró 111 casos de candidemia en 107 RN en la UCIN, con una prevalencia de 12.1 por 1,000 admisiones. El porcentaje de

candidemia incrementó 11 veces en 15 años, la tasa de 24.8 por 1,000 admisiones en el periodo comprendido de 1986 a 1990, incremento a 98.9 por 1,000 admisiones de 1991 a 1995, con una mortalidad por candidemia del 14%. Concluyeron que el incremento en la incidencia de candidemia en UCIN se correlaciona con el incremento en sobrevida en RN PMBN y PEBN (6). En la UCIN del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en la Ciudad de San Luis Potosí México se refiere una incidencia de 26 casos por 100 egresos por año en el periodo comprendido de Mayo de 1994 a abril de 1995, mencionando que *C. albicans* es el segundo germen aislado en hemocultivos (15).

Los factores de riesgo para candidemia en RN de acuerdo a su frecuencia son: uso de **Catéteres** centrales (arteriales y/o venosos), umbilicales, femorales, braquiales, etc., considerados como puerta de entrada a procesos infecciosos al interrumpir la barrera cutánea. En pacientes con candidemia se reporta del 66 al 100% cuando permanecen instalados mas de una semana (2, 3, 9 -11, 17,18).

Nutrición parenteral total: es otro factor de riesgo para candidemia en UCIN, UTIP. Los hongos tienden a crecer en soluciones hipertónicas, en la mayoría de los estudios se presentó entre 50 al 100% (2, 3 ,5, 9 -12).

Intralipid: las emulsiones grasas favorecen el desarrollo de hongos, el deficiente manejo de las grasas puede contaminar el 100% de muestras (10,11).

Edad gestacional: de los neonatos estudiados con septicemia por Candida, el grupo de prematuros extremos ocupa un 80 % (2, 6 ,7, 9,14,17).

Ventilación mecánica: la intubación endotraqueal es un factor de riesgo ya que la cánula evita el movimiento mucociliar, facilita la colonización bidireccional en el

tracto respiratorio. Con un tiempo de estancia promedio de 7 a 77 días, se reportan frecuencias de 70 al 100% (2,7, 9,12,14,17).

Antibióticos: La supresión de la flora bacteriana por antibióticos permite la proliferación excesiva de *Candida*, frecuencia de 45 a 100%, siendo más esperado con el uso de antibióticos por tiempo prolongado (por más de 21 días), y en quienes recibieron varios esquemas antimicrobianos (hasta 6 esquemas) (2, 3, 7,9,11,12,14,17).

Hospitalización prolongada: es común la infección por *Candida* en pacientes que permanecen de 14 a 132 días hospitalizados en promedio (30 días \pm 14 días) (2,9 - 12, 14, 18).

Dificultad respiratoria: neonatos con candidiasis presentaron dificultad respiratoria previa en 50 al 100% de los casos (10,11).

Trombocitopenia: se menciona en diferentes estudios que con cifras menores de 75,000 y en otros menores a 50,000 la frecuencia varía entre 16 a 90% (6, 10,11).

Esteroides: la inhibición inmunitaria causada por exposición a altas dosis de glucocorticoides facilita la proliferación de *Candida*, se reporta con frecuencia hasta de un 50% (2,6 ,18).

Cirugía: la infección sistémica por hongos ocurre con mayor frecuencia en RN de término con anomalías congénitas, que requieren cirugía abdominal o cardiotorácica, además de hospitalización en UCIN y realización de procedimientos invasivos como: diálisis peritoneal, hemodiálisis, aplicación de sondas, con frecuencias del 40 al 54% (2,3,12).

Aminofilina: usada en la mayoría de los casos para tratar la apnea del prematuro,

parece inhibir la actividad candidica de los neutrófilos humanos (2,7).

Apnea: Se refiere en pacientes con apnea hasta un 62.5% (10).

Letargia: se reporta solamente en 12% de los casos (11).

Bloqueadores H2: se asocia al incremento del pH gástrico y favorece el sobrecrecimiento de microorganismos patógenos Gram negativos y *Candida* en el tracto gastrointestinal (14).

La candidemia se llega a presentar en pacientes con **neutropenia** y/o con función defectuosa de los neutrófilos (2,16).

La candidemia es indistinguible de la septicemia bacteriana ya que los signos y síntomas son iguales: inestabilidad de la temperatura, irritabilidad, distensión abdominal, intolerancia a los carbohidratos, rash, letargia, deterioro respiratorio (hipoxemia y apnea) y trombocitopenia; la candidemia puede causar meningitis, absceso renal, absceso esplénico, absceso hepático, endoftalmitis, osteomielitis y dermatitis invasiva (7,9 -11,14).

El hemocultivo es el estudio diagnóstico más usado, sin embargo el crecimiento en el medio de cultivo puede ser lento ocasionando que en el 50% de los casos sea detectado por autopsia. Otras pruebas que se usan para el diagnóstico son: determinación de anticuerpos por ELISA (19,20); el uso de la técnica de extendido leucocitario (Buffy-coat) con tinción de blanco de calcofluor es usado actualmente para diagnóstico de candidemia mostrando que es económico, sencillo de realizar y relativamente eficiente (20); el uso de pruebas de nucleótidos específicos para especies de *Candida* y amplificación de DNA (reacción en cadena de polimerasa, PCR) podrían ofrecer un diagnóstico preciso de candidiasis sistémica neonatal en un futuro próximo (21).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte (utilidad de la prueba de blanco de calcofluor en sedimento urinario vs. prueba de blanco de calcofluor en extendido leucocitario para el diagnóstico de candidosis sistémica en el recién nacido), se revisaron los registros y se seleccionaron aquellos que contaron con diagnósticos de candidemia, sepsis y sepsis sin germen aislado durante su estancia en UCIN, en el periodo comprendido de 15 de Septiembre del 2002 al 15 de Febrero del 2004, buscando específicamente los siguientes factores de riesgo: 1.- Hospitalización prolongada: todo aquel paciente que permaneció en el hospital por más de 7 días. 2.- Neutropenia: Menos de 1,500 neutrófilos totales. 3.- Nutrición parenteral: Pacientes que hayan recibido nutrimentos por vía parenteral por más de 3 días durante su estancia en el servicio, 4.- Esteroide: Todo aquel paciente que recibió esteroide inhalado o sistémico por más de 3 días. 5.- Antibiótico: Pacientes que hayan recibido más de un esquema antimicrobiano. 6.- Tratamiento prolongado con antimicrobianos: Todo recién nacido con más de 14 días con tratamiento antimicrobiano. 7.- Catéter: Paciente con uso de catéter intravascular por más de 3 días. 8.- Ventilación mecánica: recién nacido que permaneció con ventilación mecánica asistida por más de 3 días. 9.- Cirugía: paciente que haya sido sometido a cirugía (torácica o abdominal). 10.- Dificultad respiratoria: recién nacidos con datos clínicos y / ó gasométricos de hipoxia por mas de 72 hrs. 11.- Apnea: Pacientes que cursaron con periodos de apneas con sospecha de sepsis. 12.- Letargia: recién nacidos que cursaron con

hipoactividad o sueño profundo y prolongado. 13.- Trombocitopenia: Cuenta plaquetaria menor de 50,000 trombocitos/mm³. 14.- Esquemas de tratamiento antimicrobiano: Número de esquemas antimicrobianos que recibieron al momento de su ingreso al estudio. Definiendo a el grupo de casos a aquellos recién nacidos con diagnóstico de candidemia comprobado por hemocultivo y/o prueba de blanco de calcofluor positivo en sangre y/o en orina. Para el grupo control: recién nacidos con diagnóstico de sepsis por hemocultivo positivo y sepsis sin germen aislado cuya evolución clínica respondió favorablemente al tratamiento con antibióticos.

Se empleó estadística descriptiva para la frecuencia de variables, moda, media, mediana y desviación estándar para su análisis estadístico, dependiendo del tipo de variable (ordinal o nominal).

RESULTADOS

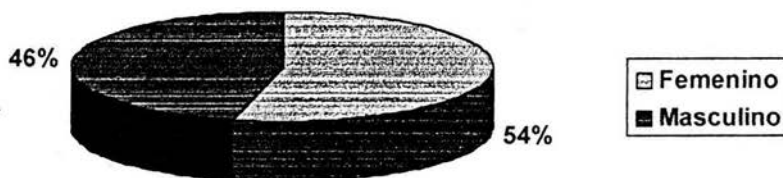
Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 23 recién nacidos con candidemia para el grupo de casos, 46 recién nacidos para el grupo control (23 recién nacidos con diagnóstico de sepsis y 23 con sepsis sin germen aislado) 37 (53.6%) recién nacidos fueron del sexo femenino y 32 (46.4%) del sexo masculino.

Tabla y Gráfica 1.

Tabla 1. Frecuencia por sexo

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
FEMENINO	13	(56.5)	24	(52.2)
MASCULINO	10	(43.5)	22	(48)

Gráfica 1 Frecuencia por sexo



La mediana para la edad gestacional fue de 33.5 (rango de 26 a 39 semanas) para el grupo control y de 31 (rango 28 a 39 semanas) para el grupo de casos.

La mediana para la edad al ingreso del estudio fue de 10 días para el grupo de casos y 4 días para el grupo control. La media para el peso al nacimiento fue de $1,638 \pm 797.5$ g (de 760 a 3,100 g) para el grupo de casos y de $1,841 \pm 853$ g (de 760 a 3,825 g) para el grupo control. Tabla 2.

Tabla 2. Datos de 23 recién nacidos con Candidemia y 23 Controles.

	CASOS				CONTROL			
	MEDIA	SD	RANGO	MEDIANA	MEDIA	SD	RANGO	MEDIANA
SEMANAS *			28 – 39	31			26 – 39	33.5
EDAD (días) *			1 – 60	10			1 – 26	4
PESO NACIMIENTO (g)	1,638	797.5	760 – 3,100	1,275	1,841	853	760 – 3,825	1,685
PESO INGRESO (g)	1,463	816.4	690 – 3,765	1,100	1,741	822.6	760 – 3,800	1,482

* Por ser variables ordinales discontinuas, solo se considero la mediana

Los recién nacidos (RN) menores de 28 semanas fueron: 4 pacientes (17.4%) para el grupo de casos y 6 pacientes (13%) para el grupo control; en recién nacidos entre 29 y 37 semanas: 16 pacientes (16.7%) para el grupo de casos y 34 pacientes (63.9%) para el grupo control; en RN con más de 38 semanas: 6 pacientes (13%) para el grupo de casos y 6 pacientes (13%) para el grupo control. Tabla.3

Tabla 3 De acuerdo a edad gestacional

SEMANAS	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
< 28 Semanas.	4	(17.3)	6	(13)
29 – 37 Semanas	16	(69.7)	34	(74)
> 38 Semanas	3	(13)	6	(13)

La media para el peso al nacimiento fue de 1,773 ± 834 gramos (rango de 760 a 3,825 gramos); la frecuencia en RN menores de 999 gramos: 6 pacientes (26%) para el grupo de casos y 6 pacientes (13%) para el grupo control; en RN entre 1,000 g y 1499 gramos: 8 pacientes (34.8%) para el grupo de casos y 19 pacientes (41.3%) para el grupo control; en RN entre 1,500 y 2,499 gramos: 3 pacientes (13%) para el grupo de casos y 10 pacientes (21.7%) para el grupo control; en RN entre 2,500 y 3,999 gramos: 6 pacientes (26%) para el grupo de casos y 11 pacientes (23.9%) para el grupo control. Tabla 4.

Tabla 4. Peso al nacimiento.

PESO	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
< 999 g	6	(26)	6	(13)
1000 – 1499 g	8	(34.8)	19	(41.3)
1500 – 2499 g	3	(13)	10	(21.7)
2500 – 3999 g	6	(26)	11	(23.9)

La mediana para la edad al ingreso al estudio fue de 6 días (rango de 1 a 60 días); en las primeras 24 horas de vida: 4 pacientes (17.4%) para el grupo de casos y 10 pacientes (21.7%) para el grupo control; Entre la primera y segunda semana de vida: 15 pacientes (65.1%) para el grupo de casos y 30 pacientes (65.1%) para el grupo; con más de 29 días al ingreso a la UCIN: 3 pacientes (13%) para el grupo de casos y ningún paciente para el grupo control. Tabla 5.

Tabla 5. Edad al ingreso

EDAD	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
1 día	4	(17.4)	10	(21.7)
2 – 7 días	6	(26)	18	(39.1)
8 – 14 días	9	(39.1)	12	(26)
15 – 21 días	1	(4.3)	4	(8.7)
22 – 28 días	0		2	(4.3)
29 – 35 días	2	(8.7)	0	
> 64 días	1	(4.3)	0	

Los antibióticos se administraron entre un 95.7 y 97.8% para casos y controles respectivamente, entre las variables que se consideraron probables factores de riesgo más frecuentemente reportados fueron: catéteres entre 73.9 a 97.8%, ventilación mecánica entre 91.3 a 95.6%, hospitalización prolongada entre 56.5 a 89.1%, nutrición parenteral entre 52.2 a 91.3%, para caso y controles respectivamente. Tabla 6

Tabla 6. Variables de estudio.

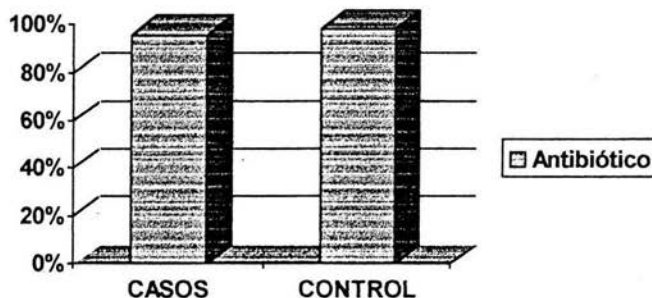
VARIABLES DE ESTUDIO	CONTROL		CASOS	
	No.	(%)	No.	(%)
ANTIBIOTICO	45	(97.8)	22	(95.7)
CATER	45	(97.8)	17	(73.9)
VENTILACION MECANICA	44	(95.6)	21	(91.3)
NUTRICION PARENTERAL	42	(91.3)	12	(52.2)
HOSPITALIZACION PROLONGADA	41	(89.1)	13	(56.5)
ESTEROIDES	40	(87)	12	(52.2)
DIFICULTAD RESPIRATORIA	36	(78.2)	18	(78.3)
LETARGIA	17	(36.9)	19	(82.6)++
TROMBOCITOPENIA	15	(32.6)	5	(21.7)
APNEA	11	(23.9)	6	(26)
CIRUGIA	6	(13)	10	(43.5)++
NEUTROPENIA	5	(10.8)	0	
TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PROLONGADO	1	(2.17)	3	(13)

La variable más frecuentemente es el uso de antibióticos en 22 pacientes (95.7%) en el grupo casos y 45 pacientes (97.8%) para el grupo control siendo en ambos grupos similares. Tabla y Gráfica 7.

Tabla 7. Antibiótico

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
ANTIBIOTICO	22	(95.7)	45	(97.8)

Gráfica 7

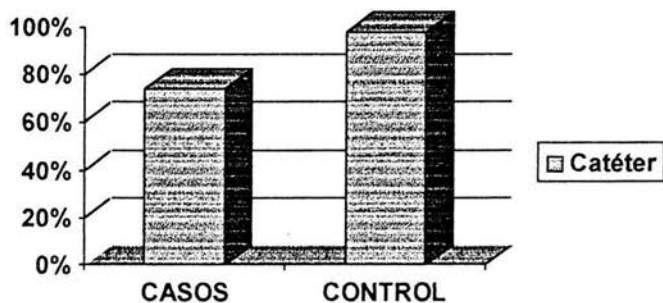


La segunda variable es la presencia de catéteres; siendo más frecuente en el grupo control con 97%. Tabla y Gráfica 8.

Tabla 8. Catéter

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
CATETER	17	(74)	45	(97)

Gráfica 8

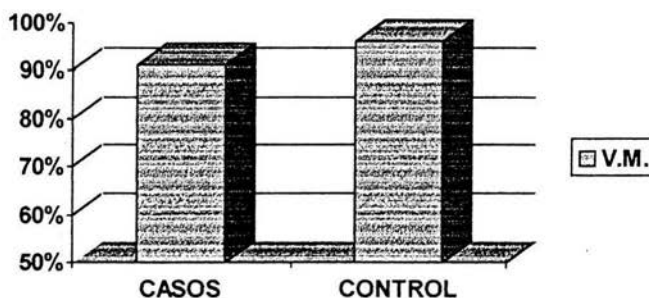


Ventilación mecánica es otra variable con alta frecuencia siendo del 91.3% en el grupo de casos y de 95.6% para el grupo control. Tabla y Gráfica 9.

Tabla 9. Ventilación Mecánica

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
VENTILACION MECANICA	21	(91.3)	44	(95.6)

Gráfica 9

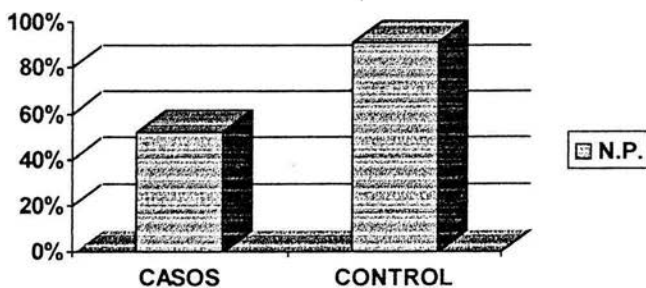


En nutrición parenteral se encuentra en 12 pacientes (52.2%) para el grupo de casos y es más frecuente en el grupo control en 42 pacientes (91.3%). Tabla y Gráfica 10.

Tabla 10. Nutrición Parenteral

	CASOS		CONTROL	
	NO.	(%)	No.	(%)
NUTRICION PARENTERAL	12	52.2	42	91.3

Gráfica 10

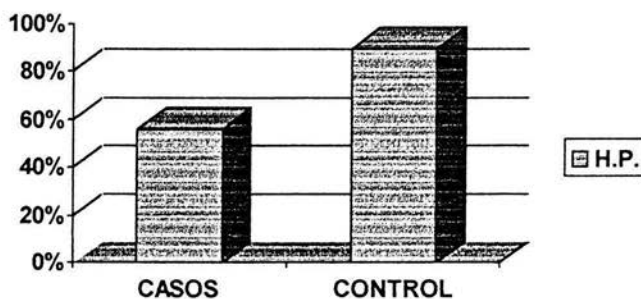


Hospitalización prolongada: se presentó con mayor frecuencia en el grupo control en 41 pacientes (89.1%); en el grupo de casos solo se presentó en 13 pacientes (56.5%). Tabla y Gráfica 11.

Tabla 11. Hospitalización prolongada

HOSPITALIZACION PROLONGADA	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
HOSPITALIZACION PROLONGADA	13	(56.5)	41	(89.1)

Gráfica 11

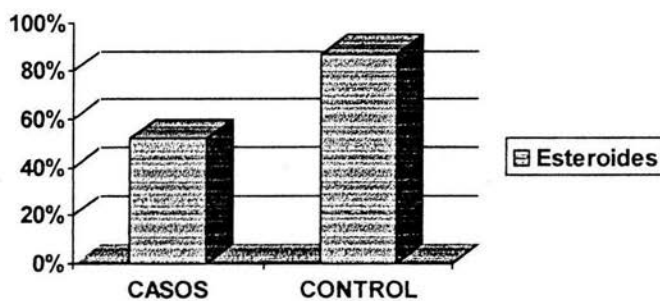


Los esteroides se presentaron en 40 pacientes (87%) en el grupo control y en 12 pacientes (52.2%) en el grupo de casos. Tabla y Gráfica 12.

Tabla 12. Esteroides

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
ESTEROIDES	12	(52.2)	40	(87)

Gráfica 12

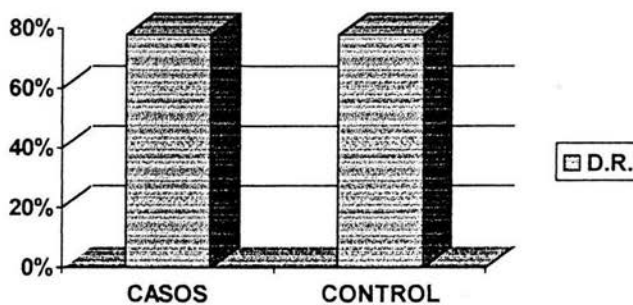


El factor dificultad respiratoria se presentó con una frecuencia similar en ambos grupos: en 18 pacientes (78.3%) para el grupo de casos y en 36 pacientes (78.2%) en el grupo control. Tabla y Gráfica 13.

Tabla 13. Dificultad respiratoria

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
DIFICULTAD RESPIRATORIA	18	(78.3)	36	(78.2)

Gráfica 13

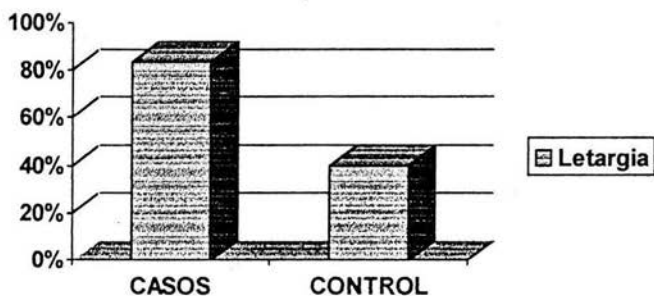


Letargia se encontró en 19 pacientes (82.6%) para el grupo de casos y en 17 pacientes (36.9%) para el grupo control. Tabla y Gráfica 14.

Tabla 14. Letargia

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
LETARGIA	19	(82.6)	17	(36.9)

Gráfica 14

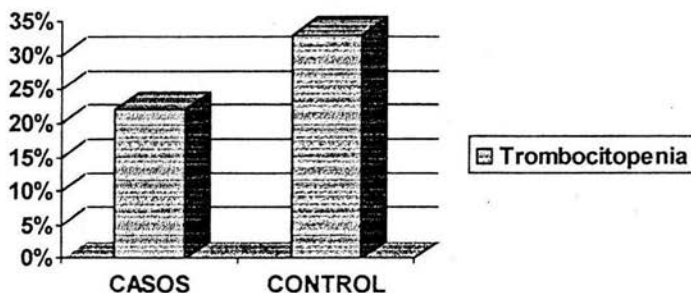


Trombocitopenia se reportó en 5 pacientes (21.7%) para el grupo de casos y en 15 pacientes (32.6%) para el grupo control. Tabla y Gráfica 15.

Tabla 15. Trombocitopenia

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
TROMBOCITOPENIA	5	(21.7)	15	(32.6)

Gráfica 15

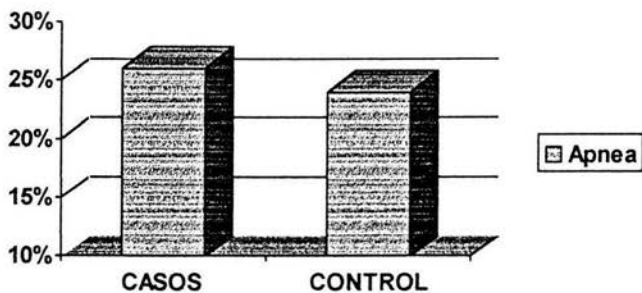


Apnea se presentó en 6 pacientes (26.1%) para el grupo casos y en 11 pacientes (23.9%) para el grupo control. Tabla y Gráfica 16.

Tabla 16. Apnea

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
APNEA	6	(26.1)	11	(23.9)

Gráfica 16

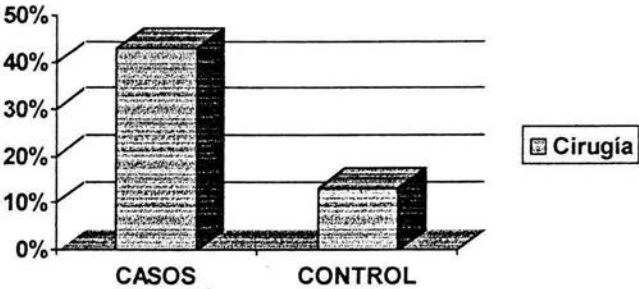


Cirugía se presentó más frecuentemente en el grupo de casos en 10 pacientes (43.5%) y en 6 pacientes (13%) para el grupo control. Tabla y Gráfica 17.

Tabla17. Cirugía

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
CIRUGÍA	10	(43.5)	6	(13)

Gráfica 17

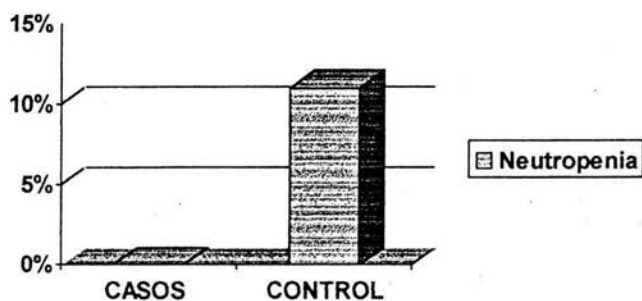


La neutropenia se presentó solamente en 5 pacientes (10.8%) en el grupo control, sin encontrarse en el grupo de casos. Tabla y gráfica 18.

Tabla 18. Neutropenia

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
NEUTROPENIA	0		5	(10.8)

Gráfica 18

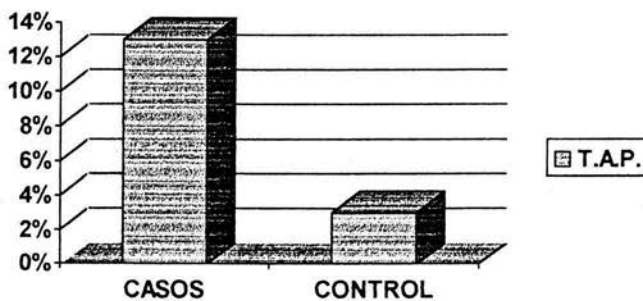


La variable que se presentó con menor frecuencia fue tratamiento antimicrobiano en 3 pacientes (13%) para el grupo casos y en 1 paciente (2.7%) para el grupo control. Tabla y Gráfica 19.

Tabla 19. Tratamiento antimicrobiano prolongado

	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PROLONGADO	3	(13)	1	(2.7)

Gráfica 19

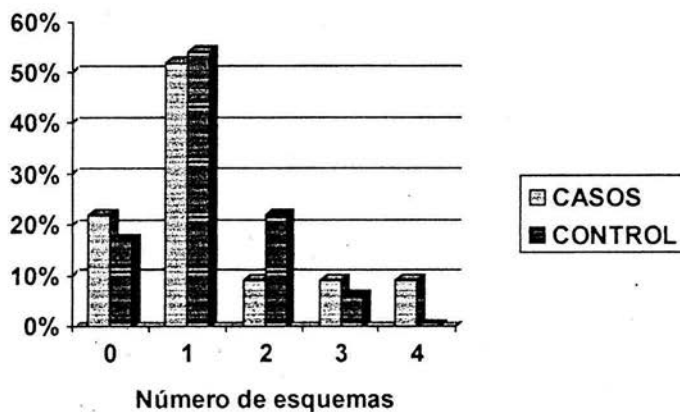


Otra variable que se considero es el número de esquemas de antimicrobianos utilizados. Tabla y Gráfica 20.

Tabla 20. Número de esquemas antimicrobianos

ESQUEMAS ANTIBIOTICO DE	CASOS		CONTROL	
	No.	(%)	No.	(%)
0 ESQUEMAS	5	(21.7)	8	(17.4)
1 ESQUEMA	12	(52.2)	25	(54.3)
2 ESQUEMAS	2	(8.7)	10	(21.7)
3 ESQUEMAS	2	(8.7)	3	(6.5)
4 ESQUEMAS	2	(8.7)	0	

Gráfica 20

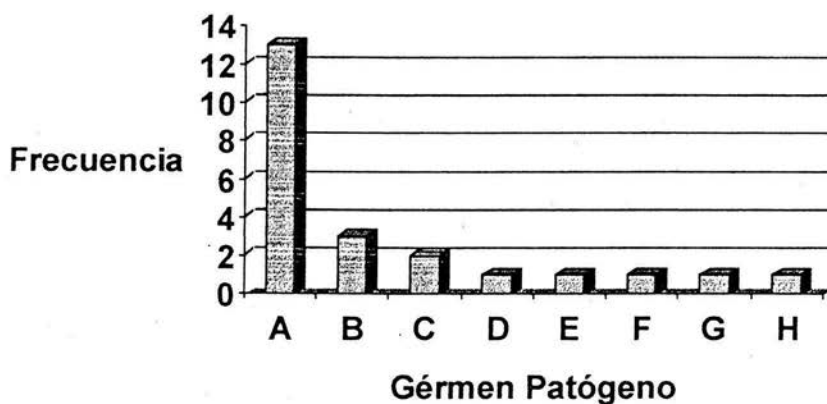


En el grupo control con diagnóstico de sepsis se aisló: *Staphylococcus coagulasa negativo* en 13 pacientes (56.5%), *Klebsiella pneumoniae* en 3 pacientes (13%), *Pseudomona sp.* en 2 pacientes (8.7%) y el resto Gram negativos. Tabla y Grafica 21.

Tabla 21. Gérmenes patógenos

GERMEN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
A. <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	13	56.5
B. <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	3	13
C. <i>Pseudomona sp.</i>	2	8.7
D. <i>Acinetobacter</i>	1	4.3
E. <i>Citrobacter</i>	1	4.3
F. <i>Eschericia coli</i>	1	4.3
G. <i>Enterobacter</i>	1	4.3
H. <i>Citrobacter más E. coli</i>	1	4.3

Gráfica 21



En el grupo de casos se encontró levaduras en extendido leucocitario en 13 pacientes (56.5%), en sedimento urinario en 14 pacientes (60.9%) y en hemocultivo en 9 pacientes (39.1%), considerando que en algunos pacientes se diagnosticó Candidemia en 1 o más muestras (sangre y/o orina). Tabla 22.

Tabla 22. Diagnóstico de Candidemia

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
EXTENDIDO LEUCOCITARIO	13	56.5
SEDIMENTO URINARIO	14	60.9
HEMOCULTIVO	9	39.1

Con los resultados obtenidos se calculó Odds Ratio (OR) resultando las siguientes variables como factores de riesgo para candidemia, con significancia estadística: letargia (OR 8.1; P 0.00) y cirugía (OR 5.12; P 0.005). Tabla 23

Tabla 23

VARIABLE	OR	CI 95%	P
SEMANAS < 28	0.713	0.180 – 2.826	0.629
32 – 33	0.541	0.197 – 1.489	0.232
< 36	0.067	0.187 – 2.393	0.536
PESO < 1,000 gramos	0.425	0.120 – 1.507	0.178
< 1,500	0.540	0.195 – 1.496	0.23
< 2,500	1.123	0.355 – 3.551	0.84
EDAD < 15 días	1.404	0.354 – 5.568	0.629
Antibiótico	0.489	0.029 – 8.188	0.612
Catéter	0.630	0.007 – 0.562	0.002
Ventilación mecánica	0.477	0.063 – 3.626	0.466
Nutrición parenteral	0.133	0.039 – 0.459	0.001
Hospitalización Prol.	0.159	0.046 – 0.549	0.002
Esteroides	0.164	0.050 – 0.536	0.002
Dificultad respiratoria	1.000	0.297 – 3.365	1.000
Letargia	8.103	2.361 – 27.81	0.000+++
Trombocitopenia	0.574	0.179 – 1.844	0.348
Apnea	1.123	0.355 – 3.551	0.843
Cirugía	5.128	1.560 – 16.85	0.005+++
Neutropenia	0.641	0.533 – 0.770	0.101
Tratamiento ATB prol.	6.750	0.661 – 68.93	0.690
Esquemas de TX 2 – 3	3.018	0.615 – 14.81	0.160
SEXO	0.84	0.307 – 2.229	0.730

DISCUSION

La candidemia es una infección oportunista que en la última década ha incrementado hasta en un 90% la morbi-mortalidad de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (2); debido a los avances en cuidados perinatales como la administración de esteroides prenatales, la terapia con surfactante y las nuevas modalidades de apoyo respiratorio, han permitido mayor sobrevida y disminución de la mortalidad en RN con peso muy bajo al nacer (PMBN) menor de 1,500g y con peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) menor de 1,000g. Siendo una infección grave, difícil de diagnosticar y frecuentemente refractaria al tratamiento, si no se administra en forma temprana. El padecimiento afecta por igual a RN de uno y otro sexo (4,5,6), como en este estudio.

Encontramos que la frecuencia de candidiasis fue del 33.3% en menores de 30 semanas de edad gestacional, con una mediana de 31 semanas, límites de 28 a 39 semanas. Que comparado con la literatura es menor a lo referido por Smith, Chapman y Huang, quienes reportan 80, 83 y 100%, respectivamente (9,10,18).

En nuestro estudio los pacientes con peso menor de 1000g la frecuencia de presentación de candidemia fue 26% y el 13% en pacientes control; con OR de 2.193 y p no significativa (0.167) (IC 95% 0.711- 6.758), Baley y Jonson, en 1980; reportan en estudios separados Candidemia en 2.7 y 3% en RN con PMBN (7,8); menor a lo encontrado en nuestro resultado. Leibovitz y col. de 1980 a 1989 reportan Candidemia en un 64% RN PMBN (11), siendo su frecuencia mayor a la nuestra. En un estudio multicéntrico, que incluyo a 6 UCIN con 2847 pacientes y 35 casos de candidemia, Saiman reporto Candidemia en 5.5% en RN PEBN, 3.1% en

RN PMBN y 0.26% en mayores de 2,500g (14); el porcentaje encontrado por nosotros es mucho mayor.

Rabalais y col. mencionan en un estudio donde analizan la hospitalización prolongada, un incremento en Candidemia durante 1986 a 1993 de 3 a 7% en RN PMBN, considerando que la principal causa de este tipo de hospitalización fue la inmadurez pulmonar, los neonatos mayores a 2,500 g la frecuencia fue de 0.6% y la principal causa de hospitalización prolongada fueron malformaciones congénitas mayores (12). En el presente estudio no se analizó cual fue la principal causa de hospitalización prolongada.

Estudios previamente publicados era típico que la presentación ocurriera a una edad aproximada de 5 semanas de vida extrauterina, recientemente se ha reportado infección a edades más tempranas. En nuestro estudio la media para la edad fue de 8.5 días (rango de 1 a 60), presentándose más frecuentemente en la segunda semana de vida con 39.1%, coincidiendo con lo reportado por Saiman y col., quienes refieren un riesgo marcado para Candidemia por la relativa inmunodeficiencia en RN pretérmino, con una mayor incidencia durante la segunda semana de vida (14).

Las variables más representativas en pacientes con candidemia fueron: uso de antibiótico 95.7%, ventilación mecánica 91.3%, letargia 82.6%, catéteres 73.9%, nutrición parenteral 52.2%, dificultad respiratoria 78.3%, trombocitopenia 21.7%, esteroide 52.2%, cirugía 43.5%, siendo semejantes a lo reportado en numerosos estudios(2,3,7,9 -12,14,17,18) que se han realizado para determinar incidencia, mortalidad, epidemiología, microbiología y curso clínico en RN con Candidemia en

los cuales se mencionan como factores predisponentes más frecuentes: uso de catéteres centrales umbilicales arteriales y venosos, femorales, braquiales, entre 66 a 100%, nutrición parenteral entre 50 a 100%, intralipid hasta 100%, ventilación mecánica entre 70 a 100%, uso de antibióticos 45 a 100%, dificultad respiratoria 50 a 100%, trombocitopenia 16 a 90%, esteroides 50%, cirugía 40 a 54% y letargia 12%.

Sobre el uso de antimicrobianos además de ser una de las variables que con mayor frecuencia se presentó, observamos que al momento de ingresar los pacientes al estudio tenían 2 ó más esquemas de antimicrobianos administrados. Omitimos clasificar el uso de estos fármacos de acuerdo a familias: penicilinas, carbamapenems, aminoglucósidos, cefalosporinas, etc., como lo menciona Mac Donald en su estudio (3).

Nuestro estudio revela como factores más representativos asociados a Candidemia neonatal: letargia (OR 8.1, $p = 0.00$) y cirugía (OR 5.12, $p = 0.005$). Chapman menciona a la letargia como dato clínico frecuente en pacientes con candidemia (18), sin embargo no explica su fisiopatogenia y quedaría pendiente comprobar este dato y descartar alguna patología específica (encefalitis) que sea la condicionante de este hallazgo, no considerándose un factor de riesgo. La cirugía abdominal es mencionado por Saiman y col. con OR 2.84 y $p = 0.005$. Otros factores de riesgo para candidemia, que ellos consideran son: Hospitalización > 7 días (OR 5.3, $p = 0.019$), RN < 1,000 g (OR 3.82, $p = 0.024$), Intubación endotraqueal (OR 10.71, $p = 0.004$), catéter central (OR 3.94, $p = 0.004$), nutrición parenteral (OR 2.93, $p = 0.027$), bloqueadores H2 (OR 2.44, $p = 0.025$) (14),

variables que también consideramos nosotros pero que no tuvieron un OR con p significativa, probablemente porque nuestro tamaño de muestra es pequeño. En nuestro estudio los procesos quirúrgicos a los que se sometieron los pacientes fueron: 8 postoperados de persistencia de conducto arterioso, 1 de gastrostomía y 1 de angioplastia por cateterismo y colocación de catéter de Tenckhoff, mientras que en el estudio arriba referido fueron de cirugía abdominal. El riesgo de candidemia por cirugía puede estar en relación a múltiples causas, ruptura de las barreras cutáneas, inmunodepresión por estrés, multiinvasión por catéteres y sondas, etc.

Son escasos los estudios que evalúan los factores de riesgo para candidemia neonatal calculando una medida de asociación, como el OR, en la bibliografía consultada y referida solo existen dos citas, los estudios de Saiman y col., ya mencionado previamente, y Mac Donald y col. (3,14). Mac Donald en un estudio semejante al nuestro en tamaño de muestra encontró como factores nosocomiales de alto riesgo para candidemia a la nutrición parenteral con un valor de $p = 0.04$, uso de catéter venoso central (femoral) con una $p = 0.03$, subcutáneo con $p = 0.05$ y candiduria con $p = 0.001$ (3), lo cual no concuerda con los hallazgos de nuestro estudio, ya que estas variables no las encontramos significativas.

CONCLUSIONES

1. El único factor de riesgo para candidiasis encontrado fue la cirugía
2. El dato clínico más asociado a candidiasis fue letargia.
3. Los pacientes con peso extremo (< 1000g) con candidiasis tuvieron el doble de frecuencia que los pacientes control.
4. Las otras variables como uso de antibióticos, catéteres, nutrición parenteral, ventilación mecánica, trombocitopenia, neutropenia, hospitalización prolongada, esteroides, edad cronológica, edad gestacional, apnea y dificultad respiratoria; no fueron significativos. Esto se debe a que el número de episodios de Candidemia en nuestra muestra es pequeña, por lo que se requiere un grupo de estudio con un tamaño de muestra mayor, para tener OR con significancia estadística.

BIBLIOGRAFIA

1. - Millar JM. Chapter 14 Fungal Infectious in Remington JS, Klein JO. **Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant**. 1995 3a Ed. W.B. Saunders Company. pp 475-515.
- 2.- Baley J. **Candidiasis neonatal: el reto actual**. Clin Perinatol 1994: 269-86.
3. - Mac Donald L, Baker C, Chenoweth C. **Risk Factors for Candidemia in a Children's Hospital**. Clin Infect Dis. 1998; 26: 642-5.
- 4.- Rivera S, Fernández JM, Estrada JV, Álvarez E. **Letalidad y morbilidad en neonatos con peso menor de 1,000 g**. Rev Mex Pediatr 1995;62(3):88-93.
5. - Gould JB, Benitz WE, Liu H. **Mortality and Time to death in Very Low Birth Weigth Infants: California, 1987 and 1993**. Pediatrics 2000;105(3):p.e37.
6. - Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG, **Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases**. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 504-8.
7. - Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. **Diseminated Fungal Infections in Very-Low-Birth-Weigth Infants: Clinical Manifestations and Epidemiology**. Pediatrics. 1984;73:144-55.
- 8.- Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P. **Systemic Candidiasis in Very-Low-Birth-Weight Infants (<1500 grams)**. Pediatrics. 1984;73:138-143.
9. - Smith H, Congdon P. **Neonatal systemic candidiasis**. Arch Dis Child. 1985; 60: 365-9.
- 10.- Huang YC, Lin TY, Peng HL, Wu JH, Chang HY, Leu HS. **Outbreak of *Candida albicans* Fungaemia in a Neonatal Intensive Care Unit**. Scand J Infect Dis 1998;30:137-142.

11. - Leibovitz E, Iuster-Reicher A, Amitai M, Mogilner B. **Systemic Candidal Infections Associated with Use of Peripheral Venous Catheters in Neonates: A 9-Year Experience.** Clin Infect Dis. 1992; 14: 485-91.
12. - Rabalais GP, Samiec TD, Bryant KK, Lewis JJ. **Invasive Candidiasis in infants weighing more than 2005 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit.** Pediatr Infect Dis J. 1996;15:348-52.
- 13.- Rangel-Frausto S, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M et al. **National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS): Variations in Rates of Bloodstream Infections Due to Candida Species in Seven Surgical Intensive Care Units and Six neonatal Intensive care Units.** Clin Infect Dis. 1999;29:253-8
- 14.- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel S, Wiblin T, Dawson J et al. **Risk Factors for Candidemia in Neonatal Intensive Care Unit Patients.** Pediatr Infect Dis J, 2000; 19: 319-24.
- 15.- Tello-Zavala MC, Martínez-Guerrero R, Hernández-Sierra F, Torres-Ruvalcaba A, Lima-Rogel V. **Eficacia de la restricción de antimicrobianos de amplio espectro en la incidencia de candidemia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.** Bol Med Hosp Infant Mex. 1999;56:4-9.
- 16.- Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raa I, Pinzowski H, Vartivarian S. **The Epidemiology of Hematogenous Candidiasis Caused by Different *Candida Species*.** Clin Infect Dis. 1997;24:1122-8.
17. - Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K, Filka J, Uher J, Kurak J et al. ***Candida* fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis.** Pediatr Infect Dis J. 1998;17:1012-6.

- 18.- Chapman RL, Roger G. **Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis.** *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:822-7.
- 19.- Ascutto RJ, Gerber MA, Cates KL, Tilton RC. **Buffy Coat smears of blood through central venous catheters as an aid to rapid diagnosis of systemic fungal infections.** *J Pediatr.* 1985;106:445-7
- 20.- Díaz-Ponce F, Solorzano-Santos F, Ruiz-Rodríguez A, Sánchez-Huerta G, Rosas-Macedo S, Aleman-Velazquez P et al. **Indirect Immunofluorescent Assay (IFA) in Buffy Coat as a Rapid Diagnostic Test for Invasive Candidiasis.** *Arch Med Res.* 1995;26:S41-S46.
21. - Anker JN, Popele NM, Sauer PJJ. **Antifungal Agents in Neonatal Systemic Candidiasis.** *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995;39:1391-97.