



**Ciudad
de México**
Capital en Movimiento



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA**

**“INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL POR CANDIDA EN UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL PEDIATRICO IZTAPALAPA”**

TRABAJO DE INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA

**PRESENTADO POR
DRA. SUGEILY VALDELAMAR MENDOZA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA**

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. DIANA GRACIELA CASIANO MATIAS**

**ASESOR METODOLOGICO
DRA. CAROLINA SALINAS OVIEDO**

2009



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.

**“INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL POR CANDIDA EN
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL PEDIÁTRICO IZTAPALAPA”
AUTOR: DRA. SUGEILY VALDELAMAR MENDOZA**

Vo. Bo.

Dr. Luis Ramiro García López
Profesor Titular del Curso Universitario de
Especialización en Pediatría

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación

**“INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL POR CANDIDA EN
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL
HOSPITAL PEDIÁTRICO IZTAPALAPA”
AUTOR: DRA. SUGEILY VALDELAMAR MENDOZA**

Vo. Bo.

Dra. Diana Graciela Casiano Matías
Director de Tesis
Médico Pediatra Neonatólogo
Jefe del Servicio de Neonatología
Hospital Pediátrico Iztapalapa

Vo. Bo.

Dra. Carolina Salinas Oviedo
Asesor Metodológico
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital Materno Infantil Cuauhtepc

AGRADECIMIENTOS

*A **Dios** por darme la vida, estar conmigo y permitirme llegar al punto en el cual veo culminado uno de mis mayores anhelos en la vida: ser **PEDIATRA**.*

*A mis **PADRES** por todo su amor, cariño y apoyo incondicional, por todos sus esfuerzos y sacrificios que representan lo que ahora soy, los quiero con todo mi corazón.*

*A mis **HERMANOS** Laura y Nestor, porque el tiempo me ha hecho valorar aun mas lo que tengo, son uno de mis grandes motivos para seguir adelante y superarme día con día.*

*A la Dra. **Diana Graciela Casiano**, más que directora de tesis, una gran persona y gran amiga, gracias por todo su apoyo a lo largo de estos 3 años.*

*A la Dra. **Carolina Salinas**, por su dedicación e interés en realizar investigación de calidad en nuestra institución, gracias por su tiempo, apoyo y orientación para este proyecto.*

*A todos mis pequeños **PACIENTES**, por ser un libro abierto al conocimiento, gracias por hacer de la Residencia una de las etapas mas importantes de mi vida, con toda seguridad puedo decir que no hay nada mas gratificante que trabajar con, por y para los niños.*

Sugeify

INDICE

1. Resumen	
2. Introducción	
-Marco Teórico (Antecedentes).....	1
-Planteamiento del Problema.....	10
- Justificación.....	10
- Hipótesis.....	11
-Hipótesis de trabajo	
-Hipótesis nula	
-Objetivos.....	12
-Objetivo Especifico	
-Objetivos generales	
3. Material y Métodos.....	13
4. Resultados.....	19
5. Discusión	32
6. Conclusiones:.....	35
7. Referencias bibliográficas.....	37

INCIDENCIA DE SEPSIS NEONATAL POR CANDIDA EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL PEDIÁTRICO IZTAPALAPA

AUTOR: DRA. SUGEILY VALDELAMAR MENDOZA

1. Resumen

INTRODUCCIÓN: Las infecciones por hongos han aumentado significativamente en los últimos veinte años, y entre estas, las infecciones por *Candida* constituyen una causa emergente en unidades de cuidados intensivos neonatales. En relación a sepsis intrahospitalaria toma gran importancia el uso de catéteres, ventilación mecánica, uso de sondas y de nutrición parenteral. El manejo de candidiasis comprende el uso de diversos antifúngicos, de acuerdo a la etiopatogenia. Anfotericina B es el fármaco más utilizado para candidiasis y otras infecciones por hongos. Sin embargo se observa multirresistencia que ha obligado al desarrollo de nuevos antifúngicos. Caspofungina, antifúngico del grupo de las equinocandinas se encuentra como una opción terapéutica eficaz con mínimos efectos adversos. Se realiza la presente investigación con el objetivo de conocer ¿Cuál es la incidencia, morbimortalidad y factores asociados en relación a sepsis neonatal por *Candida* en recién nacidos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa, en el periodo comprendido de febrero del 2007 a febrero del 2008?.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se emplearon expedientes del Archivo Clínico del Hospital Pediátrico Iztapalapa, con los cuales se conformó la Cedula de Recolección de datos. Se realizó un estudio epidemiológico, observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo que incluyó a 30 pacientes recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con diagnóstico de Sepsis Neonatal por *Candida*, en el periodo comprendido de febrero de 2007 a febrero 2008.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: La sepsis neonatal por *Candida* aumenta su incidencia de forma significativa en los últimos años en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa. El recién nacido es más susceptible a la infección tanto por su sistema inmune inmaduro como por los procedimientos invasivos a los que se ve sometido. Gran parte de los pacientes ingresan dentro de la primera semana de vida. Se encontró a *Candida* sp como el agente etiológico aislado con mayor frecuencia en un 47%, seguido de *Candida albicans* en 40% y *Candida tropicalis* 13%. Predominio del sexo masculino en un 53%. Los factores asociados principalmente son: prematuridad, accesos venosos centrales (onfaloclasia en su mayoría), así como empleo de múltiples esquemas antimicrobianos y nutrición parenteral total en un 47%. La tasa de incidencia encontrada fue de 9.2%, tasa de morbilidad del 20%, mortalidad del 18.4%, letalidad del 20%. Se proponen una serie de estrategias para disminuir incidencia y morbimortalidad del grupo de pacientes en riesgo.

PALABRAS CLAVE: sepsis neonatal, *Candida*, prematuridad, accesos venosos centrales, anfotericina B, fluconazol, caspofungina, nutrición parenteral total.

2. Introducción

Marco Teórico (Antecedentes)

Las infecciones por hongos han aumentado significativamente en los últimos veinte años, y entre estas, las infecciones por *Cándida* constituyen una causa emergente en unidades de cuidados intensivos neonatales. El recién nacido es más susceptible a la infección tanto por su sistema inmune inmaduro como por los procedimientos invasivos a los que se ve sometido. La frecuencia de infecciones en el neonato es de 1 a 5 por 1000 recién nacidos. Los datos más recientes reportan 5.9 muertes por 100,000 niños. La sepsis temprana, es en realidad una afección que se presenta como fulminante, multisistémica los primeros días de vida y sigue la historia de complicaciones obstétricas como: Ruptura prematura de membranas, corioamnioitis, fiebre materna periparto, y la mayoría de los recién nacidos es prematuros o de bajo peso al nacimiento. Las bacterias causantes de la infección se adquieren al paso del canal del parto durante el nacimiento. La mortalidad es variable y va de 5 a 10%. En la sepsis tardía, las bacterias responsables se adquieren tanto del canal del parto, como de materiales contaminados después del nacimiento, la mortalidad es mucho menor que en la sepsis temprana y va de 2 a 6%.(8).

La sepsis neonatal es un síndrome caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado de bacteremia en el primer mes de vida.

Dos patrones de infección neonatal se desprenden de esta definición: a) La sepsis temprana: que va del nacimiento a los 3 días de vida y b) La sepsis tardía: de los tres días en adelante(3).

En los últimos años, la participación de agentes Gram positivos y básicamente *S. aureus*, *S. coagulasa negativa* y *Enterococcus sp.* ha incrementado en forma importante por arriba incluso de las enterobacterias, sobre todo en sepsis intrahospitalaria , en la cual toma gran importancia el uso de catéteres, ventilación mecánica, uso de sondas y de nutrición parenteral, además de ser cada vez más frecuente la etiología micótica, del género *Candida*.

Como ya se ha mencionado, la presentación clínica de sepsis neonatal, suele ser en la mayoría de los casos inespecífica, y por lo tanto difícil de diagnosticar y muy fácilmente atribuible a otras patologías propias del recién nacido.

Las más frecuentes son apnea, ictericia, intolerancia al alimento, distensión abdominal, irritabilidad, vómito, dificultad respiratoria, hepatomegalia y esplenomegalia, cianosis, alteraciones en la coloración de piel (palidez y piel marmórea, lesiones cutáneas hipercrómicas, abscesos), convulsiones y edema.

Así mismo, existen consideraciones especiales que hacer en este aspecto, ya que la sepsis de presentación temprana es un cuadro extremadamente fulminante, en la cual el neonato en la mayoría de los casos prematuro y con antecedentes maternos infecciosos importantes, presenta gravedad desde el nacimiento, y la característica clínica más común casi siempre es la dificultad respiratoria, datos de hipoperfusión e hipovolemia. La sepsis tardía también presenta datos de dificultad respiratoria, un poco menos grave y fulminante que la anterior, pudiendo presentar cualquier manifestación clínica arriba mencionada.

El diagnóstico se realiza inicialmente como sospecha: Se toman en cuenta factores como: antecedentes maternos (uso de antimicrobianos, infecciones diagnosticadas, datos de corioamnioitis, datos histopatológicos placentarios de infección, fiebre materna periparto, Catéteres de larga permanencia, múltiples punciones por toma de muestras, ventilación mecánica y con nutrición parenteral.

El diagnóstico claro y definitivo, se realiza mediante el aislamiento del microorganismo, de sitios considerados como estériles: Sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, o de abscesos si se toma por técnica de punción-aspiración. Otros como el aspirado bronquial y el aspirado gástrico, deben tomarse con reserva, aparentemente son útiles en las primeras 8 horas de vida, posteriormente no son valorables, por la colonización propia del recién nacido.

El laboratorio también es un auxiliar importante en el diagnóstico de ellas las alteraciones hematológicas, como leucopenia, o leucocitosis, (la primera con peor pronóstico que con la segunda), anemia, y alteraciones plaquetarias son encontradas con frecuencia.

La proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, se ha encontrada elevada en estudios en los que se valora infección bacteriana en el recién nacido, aunque existen otras patologías del recién nacido en los que se puede encontrar elevada (enfermedad hemolítica, SDR, aspiración de meconio).

La candidiasis es la infección por hongos más frecuente en el recién nacido. Es causada por *Candida albicans*, aunque otros tipos, como *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y otras, pueden causar 30-50% de las septicemias por este hongo. (2). *Cándida* puede adoptar al menos tres formas: blastosporas, clamidosporas y pseudomicelios o hifas. Las ultimas son filamentos originados de las blastosporas, se consideran la fase tisular y representar invasión mas que colonización, aunque también las blastosporas pueden ser virulentas e invadir los tejidos. Algunas especies de *Candida* no forman hifas pero sí son capaces de producir enfermedad. (2).

El paso inicial de la infección es la colonización, en particular a nivel digestivo, que puede alcanzar 60-85% de los neonatos para las 2 a 4 semanas de edad.

En las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales esta colonización es más rápida y por cepas distintas a *C. albicans*, asociándose a una morbimortalidad significativa, mas aun si se cuenta con factores de riesgo.(6)

Se han señalado dos formas principales de infección: la mucocutánea y la diseminada, las que pueden ser de origen congénito o neonatal y en ambas la más común es la neonatal. En el caso de candidiasis mucocutánea congénita se manifiesta desde el nacimiento o poco tiempo después con un eritema máculo-papulo-pustular que evoluciona a vesículas, bulas y descamación, o una dermatitis difusa que madura con erosiones y al final descamación.(2)

En la variedad neonatal se localiza en boca y periné, la mucosa de la boca y orofaringe presenta placas blanquecinas grisáceas que dejan una superficie inflamada, sin sangrado. La infección diseminada de adquisición neonatal, los pacientes tendrán manifestaciones generales inespecíficas: distermias, dificultad respiratoria, distensión abdominal, apnea, bradicardia, letargia, hipotensión, etc.

La afección al SNC se observa en un 10-30% de casos, incluye meningitis, abscesos cerebrales difusos y ventriculitis, con o sin hidrocefalia. La infección gastrointestinal puede simular una enterocolitis de cualquier origen.

La enfermedad diseminada se ha tratado de clasificar en: a) candidemia asociada a catéter, cuando se aísla el hongo en sangre, en un recién nacido con catéter vascular, sin signos clínicos. Y b) candidemia o infección verdadera cuando hay afección de órganos o que el hongo se aísla en ausencia de un catéter vascular o persista en sangre después de retirarlo.(1)

El diagnóstico se realiza por clínica y aislamiento de candida en sangre, que no debe tomarse como probable contaminación, ni adoptar una conducta expectante, se deben repetir los cultivos y valorar la aplicación de tratamiento apropiado. Es común la asociación de candidiasis al cuadro clínico de un paciente con evolución incidiosa, sobre todo cuando se presenta trombocitopenia de forma recurrente. La trombocitopenia es un marcador muy específico de las sepsis neonatal por Candida. El recuento plaquetario es una prueba sencilla que facilita la orientación diagnóstica y la instauración de un tratamiento empírico precoz. (29) Se han intentado distintas pruebas: cutáneas, inmunológicas o serológicas para identificar los antígenos de Candida o la respuesta del organismo a la infección, sin que hasta el momento, al menos para el recién nacido, haya alguna más útil que el aislamiento. La infección sistémica por Candida ha aumentado y puede representar hasta el 10% de los casos de septicemia tardía o nosocomial, su frecuencia y gravedad es mayor a menor edad gestacional.(1)

El estudio de las infecciones nosocomiales micóticas es una prioridad. De acuerdo a estadísticas de estudios epidemiológicos realizados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para febrero del 2003 del total de cultivos analizados 51% de las especies aisladas se identifican como no-albicans y 49% albicans, mostrando un incremento significativo en relación a 12 años previos.(4)

En el periodo comprendido de mayo 1999 a diciembre 2004, con el objetivo de realizar un análisis de los diversos factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida*, el Hospital Infantil de México Federico Gómez efectuó un estudio retrospectivo de serie de casos, observando incremento en las tasas de infección, siendo de tipo nosocomial 88.8%.

El grupo de edad con mayor mortalidad se encontró en neonatos con principales factores asociados a ésta fueron el antecedente de plaquetopenia y neutropenia, además del uso de antibióticos.(5)

El manejo de candidiasis comprende el uso de diversos antifúngicos, de acuerdo a la etiopatogenia. Anfotericina B es el fármaco más utilizado para candidiasis y otras infecciones por hongos (9) (10) El tratamiento de las micosis ha ido evolucionando desde los antifúngicos considerados de “primera generación”, derivados de productos naturales o de la actividad metabólica de determinados microorganismos hasta los de segunda generación”, en los que predomina la síntesis química.

Hasta hace pocos años el tratamiento de las micosis sistémicas graves ha estado limitado al uso de la anfotericina B, el fluconazol, el itraconazol y la 5-fluorocitosina, con los problemas de toxicidad y resistencia (intrínseca, primaria o secundaria) que aparecen con algunos. Por ello, ha sido y sigue siendo necesaria la búsqueda de nuevos compuestos, más activos o mejor tolerados (25).

El desarrollo de nuevos antifúngicos se ha realizado en tres direcciones:

1) nuevos compuestos poliénicos o nuevas formulaciones menos tóxicas de los ya conocidos; 2) nuevos azoles, derivados de los existentes, con mayor actividad y mejor tolerados; 3) búsqueda de antifúngicos con nuevas dianas de actuación.

Entre las dificultades para encontrar nuevos antifúngicos destaca el hecho de que tanto las células fúngicas como las del huésped son eucariotas, con características bioquímicas similares, con lo cual hay una gran probabilidad de provocar efectos indeseables sobre el huésped. Por tanto, la diana debe ser lo más selectiva y lesiva posible para el crecimiento de la célula fúngica, y además, los nuevos antifúngicos deben ser activos a concentraciones que no causen efectos secundarios importantes.

Los inhibidores de la síntesis del glucano, cuyo primer representante aprobado para uso clínico es la *caspofungina*, constituyen un grupo de antifúngicos con un nuevo mecanismo de acción: la inhibición de la síntesis del β -1,3-Dglucano.

Esta molécula es un componente esencial de la pared celular, ausente en las células de los mamíferos, lo que implicaría una menor toxicidad y la ausencia de resistencia cruzada con otros antifúngicos. La eficacia preclínica de la caspofungina sobre levaduras y hongos filamentosos ha sido demostrada en diversos modelos animales de infecciones fúngicas (25). Al igual que el resto de los componentes del grupo de las equinocandinas, la caspofungina actúa impidiendo la síntesis del β -(1,3)-D-glucano mediante inhibición no competitiva de la β -(1,3)-D glucano sintasa. (26)

Esta inhibición produce un doble efecto, fungistático y fungicida. El efecto fungistático es el resultado de la inhibición de la síntesis de la pared celular, reduciendo el crecimiento fúngico, mientras que el efecto fungicida se debe a los cambios en la integridad de la pared que le hacen perder su resistencia mecánica, siendo entonces más sensible a los cambios de presión osmótica, lo que conduce a la destrucción celular.

-Planteamiento del problema:

¿Cuál es la incidencia, morbimortalidad y factores asociados en relación a sepsis neonatal por candida en recién nacidos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa, en el período comprendido de febrero del 2007 a febrero del 2008?

- Justificación

Las infecciones por hongos han aumentado significativamente en los últimos veinte años, y entre estas, las infecciones por Cándida representan un problema emergente en unidades de cuidados intensivos neonatales. A lo largo del tiempo se ha observado que el recién nacido es más susceptible tanto por su sistema inmune inmaduro como por los procedimientos invasivos a los que se ve sometido durante su estancia intra hospitalaria. (8) Se realiza el presente protocolo de estudio con la finalidad de conocer la incidencia, y factores asociados a candidiasis neonatal, para una vez identificados realizar propuestas y estrategias que contribuyan a disminuir la morbimortalidad de nuestros pacientes.

Hipótesis

-Hipótesis de trabajo:

1. La sepsis neonatal por *Candida* aumenta su incidencia de forma significativa en los últimos años
2. Se estima a *Candida sp* como el agente etiológico aislado con mayor frecuencia.
3. Los factores asociados a Sepsis neonatal por *Candida* son: prematurez, accesos venosos centrales así como empleo de múltiples esquemas antibióticos y nutrición parenteral.

Hipótesis nulas:

1. La sepsis neonatal por *Candida* no aumenta su incidencia en forma significativa en los últimos años
2. Se estima que *Candida sp* no es el agente etiológico aislado con mayor frecuencia.
3. Los factores asociados a Sepsis neonatal por *Candida* no son: prematurez, accesos venosos centrales así como empleo de múltiples esquemas antimicrobianos y nutrición parenteral.

-Objetivos:

Objetivo general:

Conocer la incidencia, morbimortalidad y factores asociados en relación a sepsis neonatal por *Candida* en recién nacidos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa, en el período comprendido de febrero del 2007 a febrero del 2008

Objetivos específicos:

1. Conocer la incidencia sepsis neonatal por *Candida* en recién nacidos
2. Determinar la asociación entre prematuridad y sepsis neonatal por *Candida*
3. Determinar los agentes causales aislados con mayor frecuencia
4. Determinar factores epidemiológicos particulares en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa
5. Analizar la eficacia terapéutica de los diversos esquemas antifúngicos
6. Conocer la morbilidad y mortalidad de sepsis neonatal por *Candida*
7. Realizar estrategias preventivas para disminuir la incidencia de sepsis neonatal por *Candida*.

3. Material y Métodos

Se realizó la revisión de expedientes clínicos en el Archivo del Hospital Pediátrico Iztapalapa, del periodo comprendido del mes de febrero del año 2007 a febrero del año 2008. Se encuentra un total de 325 pacientes ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, 65 de ellos cuentan con diagnóstico inicial de sepsis neonatal, de los cuales 30 se trataban de sepsis neonatal por *Candida*, corroborándose mediante cultivos, los cuales a su vez constituyen la muestra del protocolo de investigación. En base a los datos anteriores se conformó la Cedula de recolección de datos, que a continuación se muestra:

Cédula de recolección de datos Archivo Hospital Pediátrico Iztapalapa

Pacient	Edad al ingreso	Sexo	Peso al nacimiento	Semanas de gestación	Estancia intrahosp	Dx inicial de sepsis	Antimicrob	Antimicótico	Acceso venoso central	Nutrición parenteral	Cultivos	Germen aislado	Condición de egreso
1	10/30	M	1,950	36	23d	si	AA	ANFO	VYD	Si	uro	Candida sp	mejoría
2	11/30	M	3,100	37	15d	si	AA CD	ANFO FLUC	VYI	Si	hc	Candida sp	mejoría
3	28/30	M	2,700	39	28d	no	DA VI	FLUC	VYD	Si	Hp uro	Candida sp.	Defunción
4	25/30	F	2,900	39	33d	si	DA C	ANFO	VYD	Si	Uro Cp hc	Candida sp	defunción
5	11/30	M	3,200	39	237	si	DA C VI	ANFO	ONF VYD	Si	Hc	Candida sp Candida tr	defunción
6	1/30	F	1,803	35	32d	no	AA CD	ANFO	ONF	No	Hc hp	Candida sp	mejoría
7	2/30	F	2,850	34	12d	no	AA	ANFO	VYD	No	Hc hp	Candida sp	mejoría
8	3/30	F	3,250	38	25d	no	AA CD	ANFO	ONF VYD	No	hc	c. tropicalis	mejoría
9	6/30	M	1,650	31	50	si	AA CD VI	ANFO	ONF VYD VYI	Si	Uro hc	c. albicans	Defunción
10	5/30	M	1,500	34	48	si	DA VI	ANFO	ONF VYD VYI	Si	Hc hp	c. albicans c. tropicalis	Mejoría

11	8/30	M	2,400	37	10	si	DA VI	FLUCO	VYD	No	uro	Candida sp	mejoría
12	4/30	F	1,725	35	19	si	DA C	FLUCO	ONF	No	uro	c. albicans	mejoría
13	7/30	M	1,810	35.1	20d	no	DA C	FLUC	VYD	No	Uro hc	c. albicans	mejoría
14	2/30	F	1,175	32.3	120d	si	AA CD VI	ANFO FLUC CASP	ONF VYD,I VA VFD	Si	Uro Hc, hp cp	Candida sp c. tropic	mejoría
15	2/30	F	1,800	34	21	no	AA	No	no	No	cp	Candida sp c. albicans	Mejoría
16	11/30	M	2,600	39	11	no	DA	No	no	No	cp	Candida sp	Mejoría
17	21/30	F	3,590	38	24	Si	DA	No	no	N0	cp	c.albicans	Mejoría
18	10/30	M	3,800	38	16	Si	DA	No	no	No	cp	c. albicans	Mejoría
19	7/30	M	2,200	39.1	9	si	AA	FLUCO	no	No	uro	c. albicans	Mejoría
20	6/30	F	3,150	38	7	si	DA	no	no	No	cp	Candida sp	Mejoría
21	10/30	M	2,475	39	52d	Si	DA C VI	CASP	VYD VYI	Si	Cp Uro hc	c. albicans	Mejoría
22	6/30	M	2,900	39	28d	S	DA C	FLUC	ONF	Si	Hc, hp uro	c. albicans	Defunción
23	15/30	M	1,630	34	36d	N	CD VI	FLUC	VYD VYI	Si	uro	c.albicans	Mejoría
24	17/30	F	2,300	36	8d	S	DA VI	FLUC	VA	No	cp	Candida sp	Defuncion
25	2/30	M	2,900	37	47d	S	AA CD VI	FLUC ANFO	ONF VYI	Si	Hc hp	Candida sp	Mejoría
26	15/30	F	3,760	40	11d	S	DA	N	N	No	Cp	c. albicans	Mejoría
27	0/30	F	3,560	39	25d	S	AA CD	FLUC	ONF	Si	uro	Candida sp	Mejoría
28	0/30	F	1,825	33	2d	S	AA	N	ONF	No	cp	Candida sp	Mejoría
29	3/30	M	2,890	37	26d	S	AA CD	ANFO	VYD	No	Hc	c. albicans	mejoría
30	6/30	F	3,350	39	15d	n	DA VI	ANFO	ONF VYD	Si	hp	Candida sp	Mejoría

La información se procesó mediante una base de datos en programa Excel.

Diseño del estudio: Se realizó un estudio epidemiológico, observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo que incluyó a 30 pacientes recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con diagnóstico de Sepsis Neonatal por Cándida, en el periodo comprendido de febrero de 2007 a febrero 2008.

VARIABLE (Índice/ indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFIC	FUENTE (forma genérica)	ANÁLISIS/ CONTROL
Sepsis neonatal	No se requiere de clasificación metodológica por ser un estudio descriptivo	síndrome clínico caracterizado por la presencia de los signos sistémicos de infección acompañados de bacteriemia durante el primer mes de vida.	Cualitativa nominal	Cultivos: Positivos negativos	Cédula de recolección de datos basada en expedientes clínicos	%
Candidiasis neonatal		Infección por hongos más frecuente en el recién nacido	Cualitativa nominal	Si, No		%
Sexo		características fenotípicas y genotípicas de los individuos	Cualitativa nominal	Masculino Femenino		%
Edad gestacional		Tiempo medido en semanas desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer embarazada .hasta la fecha en que se efectúa la medición. Un embarazo de gestación normal es de aproximadamente 40 semanas, con un rango normal de 38 a 42.	Cuantitativa continua	Rango de 31 a 40 semanas de gestación		MTC, MD
Peso del Recién Nacido		Propiedad característica de un cuerpo, que está relacionada con el número y clase de las partículas que lo forman. Se mide en kilogramos (kg)	Cuantitativa continua	Rango de 1,175 a 3,800		MTC MD
Prematurez		Se aplica al recién nacido menor de 37 semanas de gestación.	Cuantitativa continua	Menores de 37 semanas de gestación		MTC MD
Trombocitopenia		cualquier situación con un recuento plaquetario inferior a 100.000/mm ³ , es decir, la disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales. En términos generales los valores normales se ubican entre 150.000 y 400.000 plaquetas por cada milímetro cúbico.	Cuantitativa continua	mm ³		MTC MD

Definición del Universo:

Criterios de Inclusión: Todos los recién nacidos de ambos sexos, independientemente de la edad gestacional, con diagnóstico de sepsis por candida, que hayan ingresado a unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa, en el periodo comprendido de febrero 2007 a febrero del 2008.

Criterios de Exclusión: Todos los recién nacidos con diagnóstico de sepsis por cualquier otro germen.

Criterios de Interrupción: Recién nacidos que no cuenten con datos completos en expediente clínico así como recién nacidos trasladados a otra unidad hospitalaria.

Criterios de Eliminación: Recién nacidos con diagnóstico clínico de sepsis por candida descartado por cultivos.

de variables: Se analizaron aquellos factores q se consideraban asociados a la presencia de Sepsis neonatal por cándida, especificados en la siguiente tabla.

Para llevar a cabo el análisis estadístico de las variables cuantitativas mencionadas anteriormente se emplearon las siguientes medidas de resumen:

Medidas de tendencia central (MTC):

- Moda
- Mediana
- Media.

Medidas de dispersión (MD):

- Rango
- Desviación estándar
- Varianza.

En relación al análisis de variables cualitativas empleamos razones, tasas y proporciones, con datos referidos en siguiente capítulo.

4. Resultados

El análisis de las diversas variables arrojó los siguientes datos:

La edad de pacientes recién nacidos al momento de su ingreso hospitalario es la variable inicial para el presente estudio, ya que se ha observado que la mayoría de los casos de sepsis se presentan en etapas tempranas, es decir dentro de las primeras 72 horas.

Tabla 1. Edad de Recién nacidos a su ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Rango de edad al ingreso	0-7 días	8-14 días	15-21 días	>21 días	TOTAL
Número de pacientes	17	7	4	2	30
Porcentaje equivalente	57%	23%	13%	7%	100%

Fuente: Cédula de recolección de datos de expediente clínico, Hospital Pediátrico Iztapalapa

En la tabla anterior se observa que la mayor parte de los recién nacidos, es decir un 56.6%, ingresaron en su primera semana de vida, en su totalidad procedentes de Hospitales Generales y Hospitales Maternos Infantiles de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, con diagnóstico inicial de sepsis neonatal temprana, historial de procedimientos invasivos previos (en su mayoría con acceso venoso central), lo cual obliga al uso de esquemas antimicrobianos de amplio espectro.

Se derivan las siguientes medidas de resumen:

Moda: 2 días

Media: 8 días (8.4)

Mediana: 6 días

Rango: 28 días

Desviación estándar: 7.03

Varianza: 49.4

Gráfico 1. Edad de recién nacidos a su ingreso a UCIN

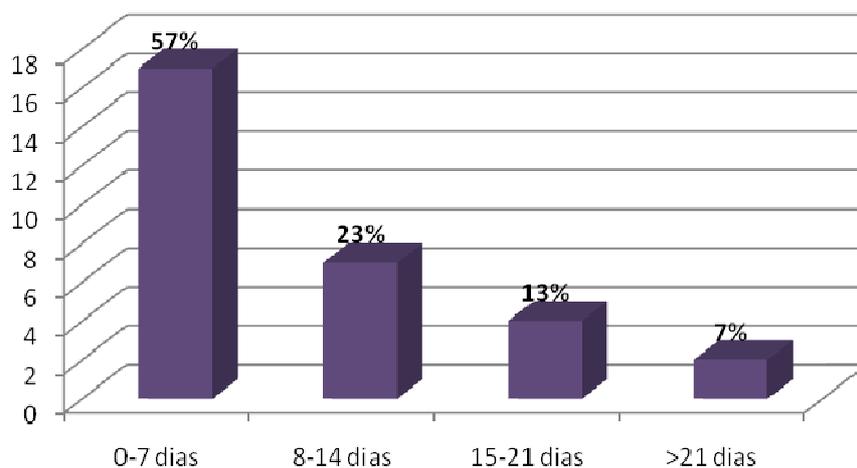


Tabla 2. Sexo de Recién Nacidos ingresados a

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Género	Masculino	Femenino	Total
Numero de pacientes	16	14	30
Porcentaje equivalente	53%	47%	100%

Fuente: Cédula de recolección de datos de expediente clínico, Hospital Pediatrico Iztapalapa

En la Tabla 2 se observa el predominio del sexo masculino en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal por *Candida* en un 53% (un total de 16 casos), a pesar de ello no se considera diferencia significativa con respecto al sexo femenino, coincidiendo con lo reportado en la literatura, siendo un factor indistinto en la predisposición a dicha patología.

Gráfica 2. Sexo de recién nacidos

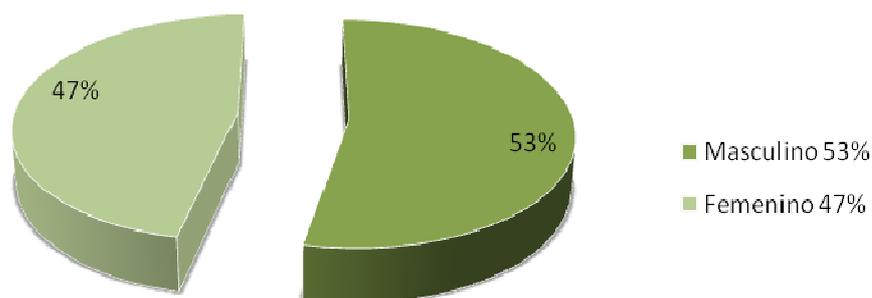


Tabla 3. Peso registrado al nacimiento

Peso al nacimiento	1000-1500gr	1500-2000gr	2000-2500gr	2500-3000gr	3000-3500gr	>3500gr	Total
Número de pacientes	1	9	4	7	5	4	30
Porcentaje equivalente	3%	30%	13%	24%	17%	13%	100%

Fuente: Cédula de recolección de datos de expediente clínico, Hospital Pediátrico Iztapalapa

Para el análisis del estado nutricional de los pacientes se toma como dato inicial el peso registrado al momento del nacimiento, en la tabla anterior se observa que el mayor porcentaje de pacientes se encuentran dentro del rango de 1500-2000gr, dato que guarda relación directa con la variable prematuridad, constituyendo un factor de riesgo para sepsis neonatal por candida, debido principalmente a la inmadurez del sistema inmunológico del paciente.

Medidas de resumen:

Moda: 2,900 kg

Media: 2,558 kg

Mediana: 2,600 kg

Rango: 2,625 kg

DE: 0.53

Varianza: 0.28

Gráfica 3. Peso registrado al nacimiento

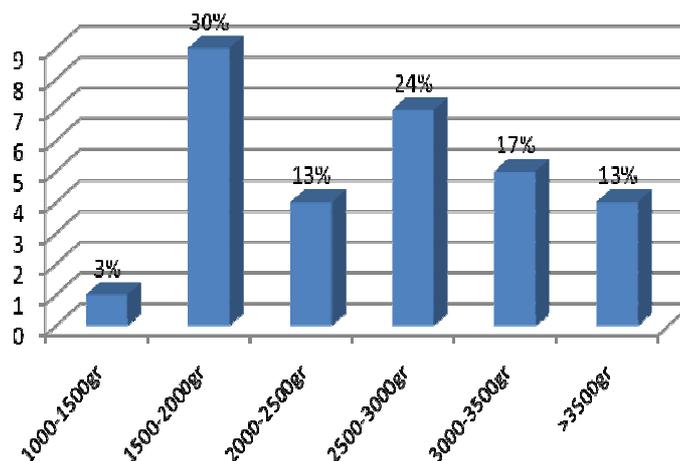


Tabla 4. Edad gestacional al nacimiento

Edad gestacional al nacimiento (semanas de gestación)	30-32 sdg	33-35sdg	36-38sdg	39-42sdg	>42sdg	Total
Número de pacientes	2	7	11	10	0	30
Porcentaje equivalente	7%	23%	37%	33%	0%	100%

Fuente: Cédula de recolección de datos de expediente clínico, Hospital Pediátrico Iztapalapa

La tabla 4 muestra la distribución de pacientes por edad gestacional calculada al momento del nacimiento, dato registrado en la Historia Clínica Neonatal de ingreso. Se encuentra un mayor porcentaje de pacientes en el grupo comprendido 36-38sdg,(37%) en relación a sepsis neonatal por candida. Sin embargo, si realizamos la sumatoria de pacientes menores de 36 semanas de gestación encontramos un 40% (12 casos), lo anterior coincide con lo reportado en la literatura, que refiere pacientes prematuros como los mas afectados en relación a sepsis neonatal por candida. Se desglosan las siguientes medidas de resumen:

Moda: 39 sdg

Media: 36 sdg (36.6)

Mediana: 37sdg

Rango: 9 sdg

DE: 5.64

Varianza: 31.8

Gráfico 4. Edad gestacional al nacimiento

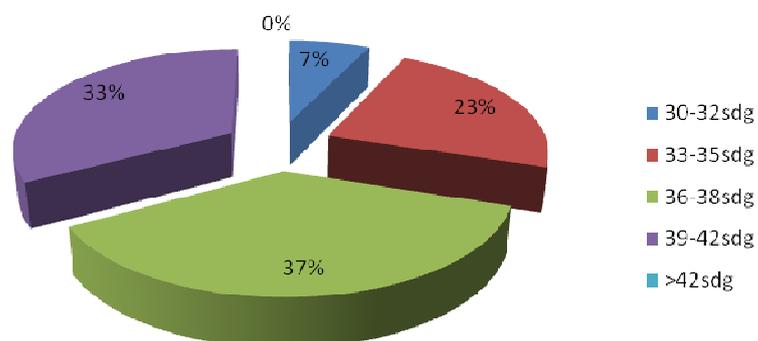


Tabla 5. Esquema antifungico empleado

Esquema antifungico	Anfotericina B	Fluconazol	Caspofungina	Tratamiento combinado	Ninguno	Total
Numero de pacientes	11	9	2	3	5	30
Porcentaje equivalente	37%	30%	7%	10%	16%	100%

Fuente: Cédula de recolección de datos de expediente clínico, Hospital Pediatrico Iztapalapa

La tabla anterior muestra los diversos esquemas empleados, siendo la primera elección Anfotericina B en un 37%, existen 2 casos en que se administró esquema combinado tratándose de candidiasis multirresistentes que requirió inclusive el uso Caspofungina, antifungico de nueva generación perteneciente al grupo de las equinocandinas con mínimos efectos adversos y eficacia terapéutica corroborada.

Gráfica 5. Esquema antigúngico empleado

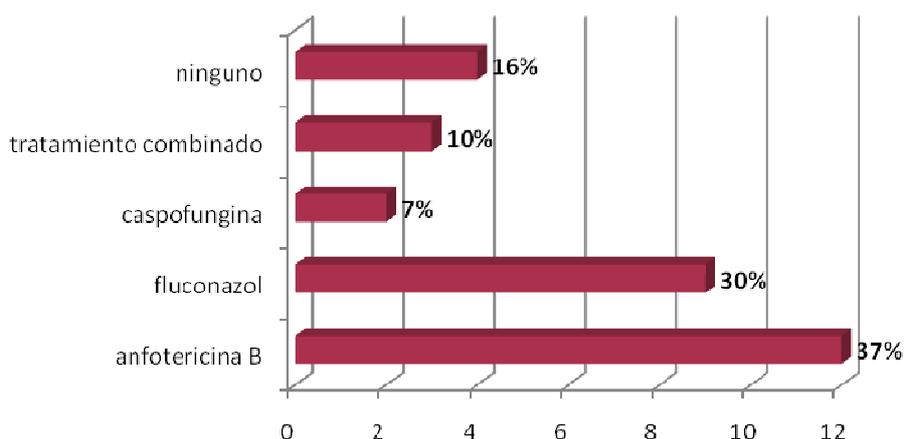


Tabla 6. Incidencia de sepsis neonatal por cándida

Mes de estudio	Numero de pacientes	Porcentaje equivalente
Febrero 07	4	13%
Marzo 07	3	10%
Abril 07	3	10%
Mayo 07	2	7%
Junio 07	3	10%
Julio 07	2	7%
Agosto 07	5	17%
Septiembre 07	1	3%
Octubre 07	0	0
Noviembre 07	2	7%
Diciembre 07	1	3%
Enero 08	3	10%
Febrero 08	1	3%
TOTAL	30	100%

Fuente: Cédula de recolección de datos de expediente clínico, Hospital Pediátrico Iztapalapa

De acuerdo a la tabla anterior la incidencia más alta se registrada en el mes de agosto de 2007, con un total de 5 casos que constituyen en 17% de la muestra en estudio. Del Total de casos registrados en dicho mes, se reporta Nótese que en el mes de octubre no se reporta ningún caso.



Tabla 7. Manejo de Nutrición Parenteral Total en pacientes con sepsis por *Candida*

	SI	NO	TOTAL
Nutrición parenteral total	14	16	30
Porcentaje equivalente	47%	53%	100%

Fuente: Cédula de recolección de datos de expediente clínico, Hospital Pediátrico Iztapalapa

Se observa el porcentaje mayor de pacientes sin empleo de Nutrición Parenteral Total, El 47% restante es un dato indirectamente relacionado a la presentación de sepsis neonatal por *Candida* asociado a la colonización de catéteres periféricos.

Gráfica 7. Manejo de Nutrición Parenteral Total en pacientes con sepsis por *Candida*

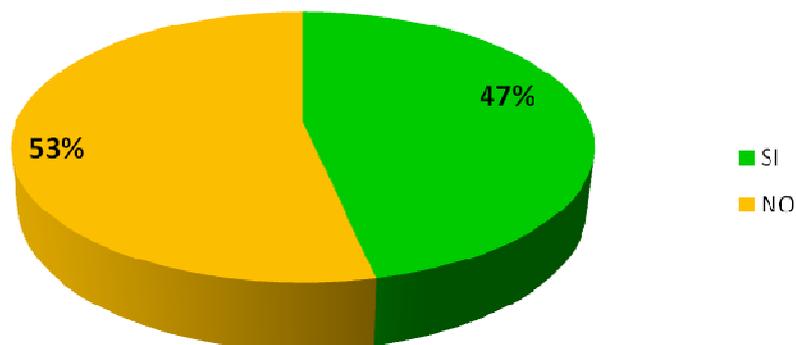


Tabla 8. Accesos venosos centrales empleados

en pacientes con sepsis por *Candida*

Acceso venoso central	Onfalocclisis	V. yugular derecha	V. Yugular Izquierda	V. Axilar	V. Femoral	Ninguna	Total
Número de pacientes	10	8	3	2	1	6	30
Porcentaje equivalente	33%	27%	10%	7%	3%	20%	100%

Fuente: Cédula de recolección de datos de expediente clínico, Hospital Pediátrico Iztapalapa

Los procedimientos invasivos constituyen uno de los factores más importantes asociados a candidiasis neonatal. En la tabla anterior se observa que en un 80% de pacientes se emplea acceso venoso central, siendo en su mayoría catéter de onfalocclisis, seguido de venodisección preferente en vena yugular derecha e izquierda. Un 20% de pacientes no requirieron de acceso venoso central.

Gráfica 8. Accesos venosos centrales empleados en pacientes con sepsis neonatal por *Candida*

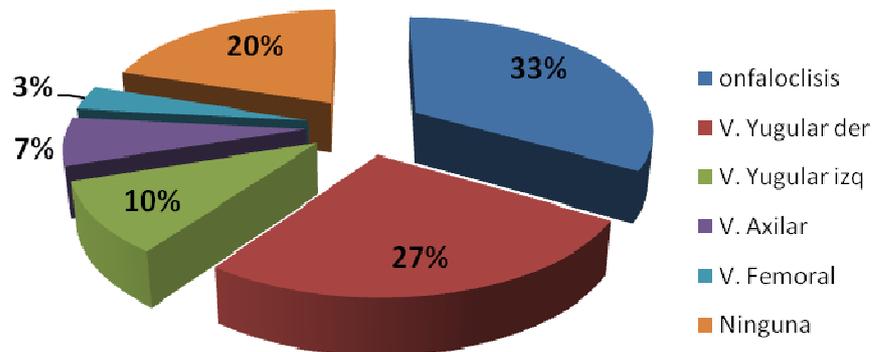


Tabla 9. Especies de candida aisladas con mayor frecuencia

Especies aisladas	Candida sp.	Candida albicans	Candida tropicalis	Total
Numero de pacientes	14	12	4	30
Porcentaje equivalente	47%	40%	13%	100%

Fuente: Archivo cultivos, laboratorio clínico, Hospital Pediátrico Iztapalapa

De acuerdo a los datos encontrados analizados en la tabla anterior, se corrobora la hipótesis de trabajo, siendo candida sp la especie aislada con mayor frecuencia (con un total de 14 casos), constituyendo un 47%, corroborada en su totalidad mediante hemocultivo central y periférico. Solamente 1 caso se registra como egreso por defunción.

Gráfica 9. Especies de candida aisladas con mayor frecuencia

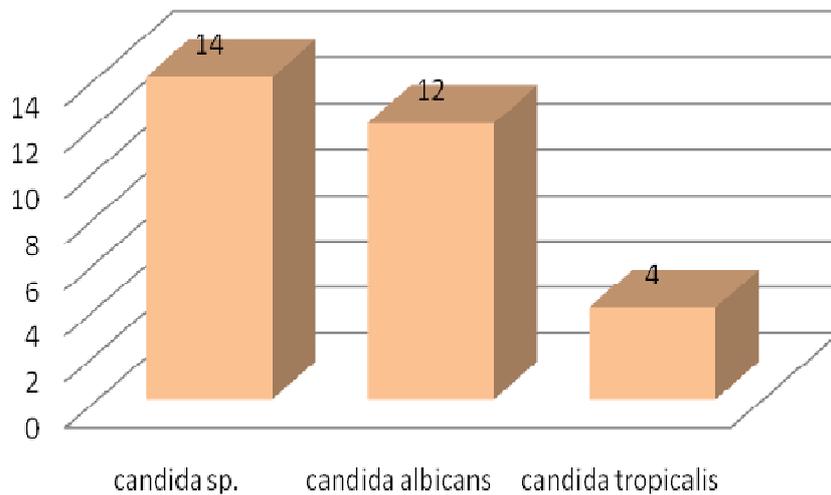


Tabla 10. Defunciones registradas en el periodo febrero 2007-2008 en Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa

Mes	No. defunciones
Febrero 2007	2
Marzo 2007	1
Abril 2007	1
Mayo 2007	0
Junio 2007	0
Julio 2007	0
Agosto 2007	1
Septiembre 2007	0
Octubre 2007	0
Noviembre 2007	1
Diciembre 2007	0
Enero 2008	0
Febrero 2008	0

Fuente: Cédula de recolección de datos de expediente clínico, Hospital Pediatrico Iztapalapa

En relación a los índices de mortalidad, encontramos un total de 6 defunciones, de las cuales un 30% se registran en la primera parte del periodo estudiado. Del total de casos existen 2 defunciones secundarias a choque séptico, 2 defunciones por complicaciones pulmonares y 2 defunciones por abdominales. Cabe mencionar que en 5 de los 6 casos se registra estancia intrahospitalaria de mas de un mes, multiples procedimientos invasivos y ventilación mecánica.

Se registran los siguientes índices:

Tasa de incidencia 9.2%

Tasa de morbilidad 20%

Tasa de mortalidad 18.4%.

**Grafica 10. Defunciones registradas en el periodo
Febrero 2007-2008.**

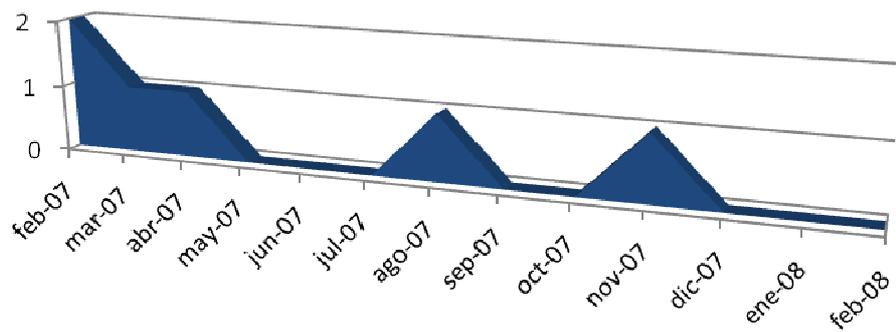


Tabla 11. Analisis de resultados	
Edad promedio de recién nacidos al ingreso UCIN	7 días
Sexo	53% masculino 47% femenino
Peso promedio registrado al nacimiento	2,558kg
Edad gestacional al nacimiento	36sdg
Esquema antifungico empleado	37% anfotericina B 30%fluconazol 16% ninguno 10% tratamiento combinado 7% caspofungina
Incidencia de sepsis neonatal por candida	Agosto 2007 5 casos (17%)
Trombocitopenia persistente	73% del total de casos
Manejo de nutricion parenteral total	53%si 47% no
Accesos venosos empleados	33% onfaloclis 27% venodiseccion yugular derecha 20% ninguna 10% venodiseccion yugular izquierda 3% venodiseccion femoral
Especies de candida aisladas con mayor frecuencia	47% candida sp 40% candida albicans 13% candida tropicalis
Tasa de incidencia	9.2%
Tasa de morbilidad	20%
Tasa de mortalidad	18.4%

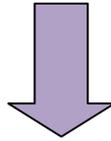
5. Discusión:

Las infecciones por *Cándida* constituyen una causa emergente en unidades de cuidados intensivos neonatales. El presente proyecto de investigación se realizó con el principal objetivo de conocer las características epidemiológicas que contribuyen a la presentación de dicha patología en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa. Se conjuntan una serie de factores causales: incluyendo antecedentes perinatales, características propias del paciente y factores ambientales.

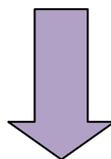
Se encuentra como primer variable a considerar los días de vida extrauterina al nacimiento, encontrándose el mayor porcentaje de pacientes ingresa dentro de sus primeros 7 días de vida, etapa de transición en la cual se considera una mayor susceptibilidad a la patología en estudio. En relación al sexo, el predominio es ligeramente mayor para el sexo masculino (53%), que de acuerdo a la literatura no se considera como un factor pronostico relevante en candidiasis neonatal. El estado nutricional del paciente se encuentra asociado a los antecedentes perinatales, al análisis encontramos la mayor proporción con un peso entre 1500-2000gr, que relacionado a su vez con el porcentaje de prematuridad de 40%, con una edad gestacional promedio de 36 semanas. La susceptibilidad encontrada para el proceso infeccioso es derivada de sistema inmunológico inmaduro, en conjunto a los procesos invasivos a los cuales se ve sometido el paciente en su estancia intrahospitalaria.

Las especies aisladas fueron: candida sp en un 47%, albicans e un 40% y tropicalis en un 13%, siendo el primer germen causal encontrado en 70% de las defunciones registradas. Los esquemas antifungicos empleados con mayor frecuencia: Anfotericina B, Fluconazol, con efectos adversos minimos, encontrando 2 casos de multirresistencia, representando un 7%, que a su vez requirieron del empleo de medicamentos antifungicos relativamente nuevos, como el caso de Caspofungina: equinocandina de mínimos efectos adversos y eficacia terapéutica comprobada, con el inconveniente del alto costo y disponibilidad en nuestras unidades medicas. La multirresistencia nos obliga cuestionar el manejo de esquemas antifungicos apropiados. Se observa una mayor incidencia de pacientes con sepsis neonatal por cándida en el mes de agosto 2007, con un total de 5 casos equivalentes al 17%, de los cuales el 6% (1caso) fallece por complicaciones abdominales asociadas. Cabe mencionar la mayor incidencia coincidir con brote registrado en unidad de cuidados intensivos neonatales, lo cual a su vez requirió del cierre temporal de la misma.

325 neonatos ingresados a
UCIN Hospital Pediatrico Iztapalapa
Febrero 2007-febrero 2008

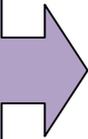


65 con dx inicial de sepsis neonatal

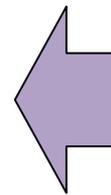


RN masculinos
53%

RN femeninos
47%



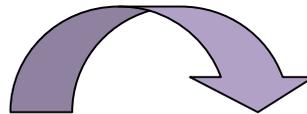
30 dx corroborado mediante cultivos:
sepsis neonatal por cándida



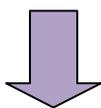
Tasa de incidencia
9.2%

Tasa de morbilidad
20%

Tasa de mortalidad
18.4%



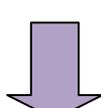
Candida sp
47%



Mejoría (11)
73%

Defunción (4)
27%

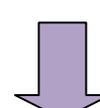
candida albicans
40%



Mejoría (10)
83%

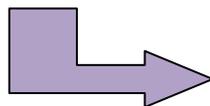
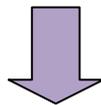
Defunción (2)
17%

candida tropicalis
13%

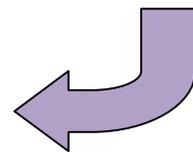


Mejoría (4)
100%

Defunción (0)
0%



Total defunciones: 6
20%



6. Conclusiones

La finalidad del presente estudio se cumple al conocer la incidencia de sepsis neonatal por candida en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico Iztapalapa.

Se observa, efectivamente, un aumento en la incidencia de forma significativa en los últimos años, además de ser *Candida sp* la especie aislada con mayor frecuencia en nuestra unidad, se asocian factores como: prematuridad (promedio de 36 semanas de gestación) , estado nutricional con una media de 2,558kg, procedimientos invasivos representados por el uso de catéteres venosos centrales y el uso de diversos esquemas antimicrobianos de amplio espectro, principalmente en pacientes con sepsis neonatal tardía.

Se encontró una tasa de incidencia del 9.2%, siendo la morbilidad del 20%, tasa de mortalidad del 18.4%, letalidad del 20%.. Nótese la tasa de mortalidad por arriba de lo reportado en la literatura, es decir un 5-10%. (8) Dichas cifras apoyan el concepto del sepsis neonatal por candida como un problema de salud pública emergente, que afecta directamente por aumento de mortalidad cada vez más significativa.

Concluimos además que existen tratamientos farmacológicos de vanguardia, además de Anfotericina B y Fluconazol, derivadas de los diversos casos reportados de multirresistencia, con el único inconveniente de costo, disponibilidad y difícil acceso en Hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Por lo anterior es de suma importancia contar con estrategias preventivas, de forma inicial realizar en todos nuestros pacientes un historial clínico detallado que nos facilite la información básica, un manejo estricto de las salas de cuidados intensivos neonatales, donde se haga incapié en las medidas de higiene en relación al manejo de pacientes, la capacitación continua del personal médico y paramédico, para así dar un seguimiento adecuado. Realizar supervisiones y toma de cultivos periódicos, con la normatividad correspondiente para evitar en la medida de lo posible resultados sesgados. No olvidar el manejo integral de nuestros pacientes, una visión multidisciplinaria en la cual personal médico y paramédico trabajen de forma conjunta con un mismo objetivo: disminuir los índices de mortalidad neonatal condicionado por sepsis fúngica, preservando así la salud de nuestros pacientes.

7. Referencias bibliográficas

1. Velázquez Quintana, Nora Ines, Yúñez Zarraga, José Luis, **Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro**, Boletín Médico del Hospital Infantil de México, enero-febrero 2007, vol 61, p.73-85.
2. Vargas Origel, Arturo, **Candidiasis neonatal**, Boletín Médico del Hospital Infantil de México, vol 60, septiembre-octubre 2003, p.543-555
3. Bustos B, Raul, Acuña G, María E, et al, **Infecciones por *Candida* en neonatología**, Revista chilena de pediatría, 77 (3); 254-258, 2006.
4. Sanchez Huerta, Gustavo, Díaz Ponce, Humberto, et al, **Epidemiología de las infecciones sistémicas por *Candida* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI**, Boletín Médico del Hospital Infantil de México, vol 61, julio-agosto 2004, p.289-295.
5. Resendiz Sánchez, Jesus, Morales Aguirre, José Juan, **Factores asociados a mortalidad por fungemias causadas por *Candida sp.*, en niños**; Boletín Médico del Hospital Infantil de México, marzo-abril 2007, vol 64, 91-98.
6. Theoklis E, Zaoutis, Kateri Heydon, et al, **Outcomes atribuable to neonatal candidiasis**, Clinical Infectious disease, 2007, 44:1187-1193.
7. Pia, S, Pannaraj, Thomas J. Walsh, **Advances in antifungal therapy, Concise reviews of pediatric infectious diseases**, The pediatric infectious disease journal, vol 24, number 10, October 2005, p.921-922.
8. Cloherty J.P, Eichenwald E.C, Stark A.R. **Manual de Cuidados Neonatales**, 4a ed. Barcelona: Masson: 2005.
9. Rodriguez, Dolores, Almirante Benito, Park J, Benjamin, et al, **Candidemia in neonatal intensive care units Barcelona**, Spain, The pediatric infectious disease journal,. Vol 25, number 3, march 2003, p.224-229.
10. Roilides E, Farmaki, Evdorida, **Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates**, European Journal clinical Infectious disease, 2004, october;23 (10): 745-750. **
11. Lumbreras, C, Lizosain, M., Aguado, J.M. **Antifúngicos de uso sistémico**. Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica 2003; 21: 366-380.
12. Young Thomas E., **Neofax 2007**, Twentieth edition, p.16-17.
13. PB Smith, W, J Steinbach, CM Coften, **Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant**, Journal of Perinatology, 2007- 27,127-129.Clinical report. **
14. Girija Natarajan, Mirjana Lulic-Botica, Chorechai Rongkavilit, **Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates**, Journal of perinatology, 2005-25 , 770-777, original article. **
15. Odio, Carla M, Araya, Roberto, Pinto Luis E, **Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis**, Pediatric infectious disease journal, 2004, 23(12): 1093-1097. **
16. Manzar, Sabin, **Efficacy and safety of caspofungina therapy in children with invasive fungal infections**, Pediatric infectious disease journal, 2006, 25(12) 1186-1188. **
17. Manzar Shabin , Kamat Medha, **Caspofungin for refractory candidemia in neonates**, Pediatric infectious disease journal, 2006 25(3) 282-283. **
18. Peregrino Bejarano, Leoncio, Villegas Silva, Raúl, et al, **Cefalotina y amikacina para tratamiento de sepsis neonatal de adquisición nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales**, Boletín Médico del Hospital Infantil de México, vol 61, septiembre-octubre 2004, p. 393-401
19. Peter G, Pappas, Coleman MF Rotstein, Robert F, Betts, et al, **Micafungin versus Caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis**, Clinical Infectious disease, 2007; 45: 883-893.
20. Weber, Martin , Carlin B. John, **Predictors of neonatal sepsis in developing countries**, Pediatric Infectious Disease Journal, 2003; 22:711-716.

21. Jeremy A, Franklin, McCormick, John, et al, **Retrospective study of safety of caspofungina in immunocompromised pediatric patients**, The pediatric infectious disease journal, vol 22, no 8, August 2008, 747-748.
22. Andreas H Groll, Thomas J Walsh, **Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections**, expert opinion on investigational drugs, august 2001, vol 10, no. 8, p.1545-1558.
23. Cancidas, **caspofungina, Información para prescribir**, Merck Sharp and Dome, MR, 2005.
24. Rodriguez N, Cruz, Rodriguez Morales, Alfonso, et al, **Aspectos microbiológicos de la candidiasis en neonatos**, 05, Academia, Venezuela, abril 2005.
25. Domedi, Alexis P, **Nuevos antifungicos: Las equinocandinas**, Revista Chilena de Infectología 2004; 21(2): 89-101.
26. Romero, E. Cantón, J. Pemán, **Antifúngicos inhibidores de la síntesis del glucano**, Revista Española Quimioterapia, Diciembre 2005; Vol.18 (Nº 4): 281-299.
27. Onishi, J., Meinz, M., Thompson, J. y cols. **Discovery of novel antifungal (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitors**. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 368-377.
28. Archivo clinico, **Hospital Pediátrico Iztapalapa**, Secretaría de Salud del Distrito Federal, Año 2007.
29. S Torres Claveras^a M Dupla Arenaz^a R Pérez Delgado^a Y Aliaga Mazas^a V Rebage Moisés^a. **Infecciones nosocomiales por Candida y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso**, Anales de Pediatría, Diciembre 2007, vol 67-06; 544-547.