



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Colonización por *Cándida ssp* en el recién nacido con
peso menor a 1500gr”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA

PRESENTA:

Dr. Rubén Campos González

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Colonización por *Cándida ssp* en el recién nacido con peso menor a 1500gr”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA

PRESENTA:

Dr. Rubén Campos González

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL HIES

DRA. ELBA VAZQUEZ PIZAÑA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
Y CALIDAD DEL HIES

DR. CARLOS ARTURO RAMIREZ RODRIGUEZ
DIRECTOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR

Agosto 2012

Agradezco a mis profesores titulares y compañeros residentes por hacer de la residencia una experiencia inolvidable.

A mis padres por los valores que me inculcaron para hacer frente a los retos que me ofrece la vida.

A mis hermanos, con los cuales he compartido momentos inolvidables en cada etapa de la vida.

A Cecilia, mi esposa, gracias por tu comprensión y apoyo incondicional en esta etapa de formación. Por ser el motor para poder lograr mis metas a futuro.

Dedicado a **Rubén Emiliano**, “la personita” que diario me presenta nuevos retos a vencer como padre.

Indice

Introducción

Resumen

Planteamiento del problema

Marco teórico

9

Epidemiología

10

Fisiopatología

11

Cuadro clínico

13

Diagnostico

14

Tratamiento

15

Pronostico

19

Objetivos

20

Justificación

21

Material y métodos

22

Resultados

25

Discusión

26

Conclusión

28

Recomendaciones

29

Anexos

31

Bibliografía

33

Introducción

En años recientes, se ha incrementado la tasa de incidencia en las infecciones sistémicas de origen micótico. Observándose un aumento del 2.2% a 12.9% en pacientes con peso muy bajo al nacer (<1500gr), y del 5.5% a 16.5% en paciente con peso extremadamente bajo (<1000gr). Algunos estudios demuestran un rango del 22.8% de infección micótica invasiva asociada a pacientes prematuros con estancia hospitalaria mayor a 7 días. Además, se relaciona con un 22 a 34% de diseminación a órgano. Las infecciones por hongos, fundamentalmente por *Cándida ssp.*, han emergido como una causa importante de infecciones hospitalarias en los recién nacidos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Las fuentes de candidiasis en las UCIN son frecuentemente endógenas, seguidas por la colonización de los neonatos con hongos; aproximadamente 10 % de estos se infectan en la primera semana de vida y hasta 64 % a las 4 semanas de estadía hospitalaria. Los pacientes de bajo peso al nacimiento se encuentran en mayor riesgo de desarrollar infecciones por *Cándida albicans*. La literatura apoya el uso de fluconazol profiláctico para este grupo de pacientes, lo que muestra una reducción de enfermedad sistémica por *Cándida* estadísticamente significativa, pero habrá que considerar la emergencia de cepas resistentes a fluconazol como *Cándida glabrata* y *Cándida krusei*. El diagnóstico precoz de infección diseminada por *Cándida ssp.*, constituye un reto, no solo por las dificultades de confirmación en el laboratorio, a esto se agrega una presentación clínica sutil e indistinguible de otras condiciones; Considerándose subestimada, ya que, de inicio se piensa en etiología más común, como los agentes bacterianos.

RESUMEN

Introducción: Las infecciones por hongos, fundamentalmente por *Cándida ssp.*, han emergido como una causa importante de infecciones hospitalarias en los recién nacidos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Objetivo: Determinar el tiempo promedio en que se colonizan por *Cándida ssp* los pacientes con peso menor a 1500gr que ingresan en el servicio de neonatología del HIES

Métodos: Estudio transversal y descriptivo de recién nacidos obtenidos en el HIMES por vía cesárea o vaginal, con un peso menor a 1500gr, en el periodo comprendido del 01 de Marzo al 01 de Junio del 2012. Tamaño estimado de la muestra: 42 pacientes. Variable dependientes: Tiempo promedio de la colonización por *cándida ssp*. Variable: Independientes: Edad gestacional, Peso al nacer, Vía de nacimiento, Sitio colonizado (faringe, piel, tracto digestivo), Especie de *Cándida* aislada. Las muestras se procesan en medio Agar Sabouraud. Reportándose en formato oficial, especie de *Cándida* aislada incluyendo antibiograma.

Resultados: El total de los cultivos realizados en los 42 pacientes, se reportan sin desarrollo para *Cándida ss*.

Conclusiones: Se demostró a través de cultivos seriados, que no hay evidencia de colonización por *Cándida ssp* dentro de los primeros 5 días de vida extrauterina.

Palabras clave: Colonización por *Cándida*

Planteamiento del problema

La colonización por *Cándida* spp en prematuros con peso menor a 1500gr, ocurre con elevada frecuencia. Su prevalencia es mayor a la de otros agentes como *Pseudomonas* y *Klebsiella*. Asociándose a predisposición para desarrollo de candidiasis sistémica, la cual presenta elevada mortalidad, reportándose en diferentes casuísticas hasta del 25%. El tiempo en que ocurre la colonización saprofita por *Cándida* ssp, es un predictor importante para patología invasiva; Sin embargo, no existe evidencia concluyente acerca del tiempo en que se presenta, por lo que no hay criterios estandarizados en el HIES para el inicio de protocolos profilácticos.

Marco teórico

Las infecciones por hongos, fundamentalmente por *Cándida ssp.*, han emergido como una causa importante de infecciones hospitalarias en los recién nacidos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). De hecho, las especies de *Cándida* son los hongos patógenos más frecuentemente aislados en las infecciones oportunistas y pueden producir toda una variedad de manifestaciones clínicas localizadas o generalizadas [1].

Las fuentes de candidiasis en las UCIN son frecuentemente endógenas, seguidas por la colonización de los neonatos con hongos; aproximadamente 10 % de estos se infectan en la primera semana de vida y hasta 64 % a las 4 semanas de estadía hospitalaria [1].

Se conoce que los recién nacidos pretérmino con bajo peso son especialmente vulnerables a esta enfermedad devastadora, pues normalmente tienen comprometida la integridad de la piel, enfermedades del tracto gastrointestinal, malnutrición crónica, catéteres venosos centrales, intubación endotraqueal por largo tiempo y otras situaciones que aumentan el peligro de contraerla [2].

Los pacientes de bajo peso al nacimiento se encuentran en mayor riesgo de desarrollar infecciones por *Cándida albicans*. La literatura apoya el uso de fluconazol profiláctico para este grupo de pacientes, lo que muestra una reducción de enfermedad sistémica por *Cándida* estadísticamente significativa, pero habrá que considerar la emergencia de cepas resistentes a fluconazol como *Cándida glabrata* y *Cándida krusei* [1] [2].

Se denomina Candidemia al aislamiento de cualquier especie de *Cándida* en al menos una muestra de hemocultivo. Candidiasis diseminada, sistémica o invasiva si se obtiene aislamiento en al menos una muestra de hemocultivo o en cualquier fluido biológico estéril, asociado a manifestaciones clínicas generalizadas o focalizadas. Candidiasis por colonización de catéter vascular y por ultimo Candidiasis congénita, la cual su presentación es rara pero puede estar asociada a corioamnionitis y nacimiento pretermino, encontrándose en diversos estudios una incidencia de colonización micotica vaginal entre el 25-43% [3].

Se han identificado más de 200 especies, pero solo 12 son causales de sepsis neonatal. *Cándida albicans* es la única especie que habita en forma normal y exclusiva tracto digestivo, responsable de un alto porcentaje de candidiasis superficiales y sistémicas (65.5%). Otras especies menos frecuentes han sido descritas en diversos cuadros clínicos: *C. parakrussei*, presente en cuadros cutáneos y viscerales. *C. tropicalis* asociada a procesos digestivos, vaginales, broncopulmonares, viscerales. *C. krusei* en cuadros vaginales. *C. parapsilosis* aislada en manos del personal a cargo de los pacientes. *C. glabrata*, *C. lusitanae*, entre otras [3].

Epidemiología.

En años recientes, se ha incrementado la tasa de incidencia en las infecciones sistémica de origen micotico. Observándose un aumento del 2.2% a 12.9% en pacientes con peso muy bajo al nacer (<1500gr), y del 5.5% a 16.5% en paciente con peso extremadamente bajo (<1000gr). Algunos estudios demuestran un rango del 22.8% de infección micotica invasiva asociada a pacientes prematuros con estancia hospitalaria mayor a 7 días.

Además, se relaciona con un 22 a 34% de diseminación a órgano. Los hongos, particularmente la *Cándida ssp.* son la tercera causa más frecuente de sepsis de inicio tardío en los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer, con una incidencia total de 1,5-15 % y elevada mortalidad global y atribuible [2] [5] [6].

Se ha demostrado que *Cándida ssp.* coloniza rápidamente piel, membranas y mucosas en un 40 a 60% de los pacientes en condición crítica, progresando a infección invasiva. Siendo la colonización por *cándida* el predictor mas importante de enfermedad invasiva, por tal motivo, reduciendo la colonización temprana por *Cándida* se puede prevenir el desarrollo de candidiasis sistémica en el recién nacido pretermino. Recientes estudios se han enfocado al manejo con fluconazol de forma profiláctica para disminuir la incidencia de colonización e infección invasiva por *Cándida ssp.* en recién nacidos pretermino [2].

Fisiopatología

Los hongos del género *Cándida* son potencialmente patógenos o levaduras de reproducción asexual, actualmente con 81 especies reconocidas y la más importante, la *Cándida albicans*, única que vive de forma normal y exclusiva en el tubo digestivo y responsable, en un porcentaje elevado, de las candidiasis superficiales y sistémicas.

Otras especies menos frecuentes han sido descritas en diversos cuadros clínicos. La distinción entre ellas se realiza teniendo en cuenta sus propiedades biológicas, manifestadas en el análisis micológico (aspecto de las colonias, fermentación de distintos azúcares y crecimiento en determinados cultivos, por citar algunos) [3].

Desde el punto de vista morfológico puede presentarse en 2 formas: la levaduriforme y unicelular y la micelar o filamentosa pluricelular; la primera se observa en los frotis cuando está en estado saprofitico.

La forma unicelular, o mejor, pseudomicelar, consiste en una estructura filamentososa sin los tabiques propios de los verdaderos micelios; las levaduras la adquieren cuando las células hijas no se separan de sus progenitoras, sino que alcanzan forma alargada y, en puntos concretos, dan lugar a una agrupación de células redondeadas (blastoporas) que al desprenderse originan otros ejemplares.[3][6]

La *Cándida albicans*, además de su acción patógena propia como célula biológicamente extraña al organismo, ejerce sus efectos nocivos a través de una actividad enzimática (sacarolítica y proteolítica) y tóxica (en especial por endotoxinas liberadas tras la muerte y fragmentación celular). Desde el punto de vista inmunológico, *Cándida* estimula especialmente la inmunidad celular y cuando esta falla, se producen infecciones con mayor frecuencia [6].

La invasión sistémica de *Cándida ssp*, se asocia a varios factores de riesgo, entre los cuales se encuentran:

- Colonización micótica de múltiples sitios.
- Intubación endotraqueal prolongada.
- Enfermedades gastrointestinales o cirugía.
- Uso de antimicrobianos de amplio espectro (especialmente cefalosporinas de tercera generación).
- Uso de bloqueadores de los receptores de histamina de tipo 2 e inhibidores de la bomba de protones.
- Uso prolongado de nutrición parenteral (retardo de la nutrición enteral).

Cuadro clínico

El diagnóstico precoz de infección diseminada por *Cándida ssp.*, constituye un reto, no solo por las dificultades de confirmación en el laboratorio, a esto se agrega una presentación clínica sutil e indistinguible de otras condiciones; Considerándose subestimada, ya que, de inicio se piensa en etiología más común, como los agentes bacterianos.

La candidiasis congénita cutánea, se presenta raramente, solo reportándose en la literatura cerca de 100 casos, encontrándose como característica, eritema papular difuso que aparece en las primeras 24 horas de vida. Adquiriéndose de forma ascendente del canal vaginal hacia el útero en presencia de membranas intactas. Las lesiones pustulosas, evolucionan de forma rápida dentro de las primeras 2 semanas de vida extrauterina a pústula, vesícula y descamación. Este tipo de rash se asocia mayormente a cultivos positivos para *Cándida ssp.* en líquido cefalorraquídeo, sangre y orina de forma temprana. Como factor de riesgo para candidiasis congénita se relacionan el uso de dispositivos intrauterinos y colocación de cerclaje cervical. Su presencia se asocia a trabajo de parto prematuro y ruptura prematura de membranas [3] [7].

La piel, es el punto de entrada más importante para *Cándida ssp.*, siendo la invasión múltiple a través de colocación de sondas, catéter periférico o central el sitio de entrada principal. Como factores de riesgo se encuentran: prematuridad extrema, peso muy bajo al nacer, nacimiento por vía vaginal, hiperglicemia materna, administración de esteroides antenatales.

Se pueden documentar, una variedad de signos clínicos inespecíficos, que se asocian a Candidiasis sistémica: Alteración respiratoria, hipotermia, residuo gástrico, hipoactividad, apnea, bradicardia, distensión abdominal, intolerancia a la vía oral, trombocitopenia de intensidad variable. Meningoencefalitis, se encuentra en un 15% de la candidiasis diseminada, presentando una disminución importante por el uso de antimicóticos ante la sospecha de infección por *Cándida ssp.* Las infecciones del tracto urinario y riñón, puede manifestarse con elevación creatinina sérica, hipertensión o masa palpable en flanco; la candiduria puede ser el primer signo de infección sistémica en el neonato. La endocarditis se ha documentado en 5% o menos de los casos. Se puede presentar complicaciones oticas, ceguera, endoftalmitis, se asocia a retinopatía del prematuro.

Un deterioro clínico súbito, sin causa aparente y presentando factores de riesgo, asociado a manejo con antibióticos de amplio espectro, es sugestivo de infección micotica sistémica [6].

Diagnostico

En la presentación mucocutanea, el diagnostico es clínico; Sin embargo el diagnostico precoz de candidiasis sistémica mediante exámenes complementarios es difícil, por lo que se requiere de un alto índice de sospecha. La presencia de infección sistémica es común a pesar de contar con cultivos negativos. Por el contrario, no debe considerarse contaminación las especies de *Cándida* aislada en hemocultivos, situación que se presenta en 10% de neonatos prematuros, motivo por el cual debe de investigarse en forma integral con la finalidad de buscar evidencia de infección micotica sistémica [6] [8].

La presentación de candidiasis sistémica puede estar en el 40% de los prematuros con biometría hemática en rangos normales para la edad. Los diferentes grados de intensidad en la trombocitopenia, se ha encontrado hasta el 84% de los pacientes con peso muy bajo al nacer; demostrándose descensos plaquetarios más dramáticos en la infección por *Cándida albicans* comparada con otras especies.

Cándida ssp. crece en varios medios de cultivo tradicional, el mayormente utilizado es en medio sabouraud, pero los rangos de positividad, aun en casos fuertemente sugestivos de candidiasis son usualmente bajos; Algunos autores refieren menos del 50% de hemocultivos positivos a *Cándida ssp.* en neonatos con candidiasis sistémica comprobada con necropsia. En neonatos prematuros, la sensibilidad de los hemocultivos también es baja; Uno de los factores que pueden influir en esta reducida sensibilidad es el volumen de sangre recolectada, ya que la oportunidad para detectar un microorganismo en 1ml de sangre es de 65% o menos, otro factor importante es el bajo rango de replicación que pueden reducir los niveles de crecimiento en los medios de cultivo e incrementar el tiempo necesario para establecer el diagnóstico [6] [10].

El método de lisis-centrifugación ha notificado sensibilidades mayores, así como reducir el tiempo necesario para identificar *Cándida ssp.* y permite estimar el número de colonias formadas de unidades de microorganismos por mililitro de sangre, sin embargo es un procedimiento intensivo y costoso [7].

Tratamiento

La candidiasis sistémica es una enfermedad iatrogénica de los cuidados intensivos neonatales modernos que merecen atención urgente tanto por su prevención como por su tratamiento efectivo encaminado a minimizar la morbilidad y mortalidad entre los

neonatos. En forma general, se denominan 3 situaciones importantes para el manejo preventivo que podrían reducir la incidencia de las infecciones invasivas micóticas en los neonatos con muy bajo peso al nacer [8]

- Tomar medidas generales de control de las infecciones (lavado de las manos y la manipulación aséptica de los catéteres vasculares).
- Evitar los factores de riesgo modificables, en particular la prescripción racional de los antimicrobianos, minimizar la duración de la nutrición parenteral y la intubación endotraqueal, así como los supresores de la acidez gástrica.
- Aplicar la profilaxis específica con tratamiento antimicótico sistémicos o tópicos no absorbibles.

Se plantea que la demora o el fracaso en el inmediato retiro o reemplazo del catéter venoso central en los neonatos con candidemia, incrementa el riesgo de infección prolongada, mortalidad y trastornos del neurodesarrollo, irreversibles a largo plazo. El comienzo precoz de la terapia antimicótica profiláctica podría reducir la morbilidad, mortalidad y la estadía de los pacientes críticamente enfermos, pero el amplio uso de estos agentes pueden desequilibrar el riesgo de toxicidad, los costos y la emergencia de resistencia. La terapia antifúngica empírica debe ser considerada en los pacientes críticamente enfermos con factores de riesgo para la candidiasis invasiva y sin otras causas conocidas de fiebre. La terapia empírica con fluconazol debe ser considerada en los pacientes no críticos con colonización de especies de *Cándida*, sensible a los azoles o sin exposición previa a estos. La profilaxis rutinaria con fluconazol de 3 ó 6 mg/kg, 2 veces por semana, durante 6 semanas, reduce la incidencia de candidiasis sistémica en los neonatos prematuros y con peso extremadamente bajo al nacer, sin embargo, difiere

la literatura en el tiempo de inicio de esta, ya que se encuentra íntimamente relacionada a la colonización por *Cándida* ssp., se inicia sobre el 3er o 7mo día de vida extrauterina, teniéndose como posibles complicaciones: hepatotoxicidad, resistencia a fluconazol. En cuanto al manejo específico de Candidiasis sistémica, Durante décadas, la anfotericina B, ha constituido la terapia de elección contra las infecciones micóticas invasivas. Desafortunadamente, con frecuencia, no ha sido bien tolerado y se asocia a reacciones adversas agudas relacionadas con la infusión, así como nefrotoxicidad; Se recomienda utilizarlo a dosis: 0,5-0,7 mg/kg diario es recomendado para los neonatos con candidiasis diseminada, aunque pueden usarse dosis de hasta 1mg/kg para infecciones por *Cándida* ssp. menos susceptibles a esta droga como la *Cándida glabrata* y *Cándida krusei*. Si no está involucrado el tracto urinario, pueden usarse formulaciones lipídicas de Anfotericina con formulación lipídica de: 3-5 mg/kg diario. A finales de las décadas de los 70 y 80, el desarrollo de los azoles como: miconazol, ketoconazol, fluconazol e itraconazol. constituyendo una opción terapéutica alternativa para el tratamiento de la candidiasis. El fluconazol, está lejos de tener baja toxicidad, es un compuesto sintético, de la familia de los azoles, que inhibe la enzima responsable de la síntesis de ergosterol en la membrana de la pared celular fúngica. Tiene la ventaja adicional de encontrarse disponible como formulación oral, aunque también en presentación parenteral, además de ser bien absorbido por el tracto gastrointestinal. Las fluctuaciones en el pH gástrico y la presencia de comida no modifican la absorción de este medicamento, el cual muestra poca afinidad para acoplarse a las proteínas plasmáticas, pues son rápidamente distribuidas en los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, y es una terapia apropiada para neonatos con infecciones sanguíneas y del tracto urinario en los cuales

la meningitis no haya sido aún diagnosticada. El fluconazol es una alternativa razonable a dosis: 12 mg/kg diario; La duración de la terapia recomendada es de 3 semanas en neonatos con fluidos corporales estériles y/o urocultivo positivo de *Cándida ssp.*, debiéndose realizar punción lumbar y un examen de retina preferiblemente por un oftalmólogo; también se indicarán ecografía del tracto genitourinario, hígado y bazo, si los resultados de los cultivos de fluidos corporales son persistentemente positivos. [8][9][11]

Las equinocandinas son un nuevo agente antimicótico que inhibe la síntesis del β -(1,3)-D-glucano en la pared celular del hongo. Estos compuestos son fungicidas in vitro contra *Cándida albicans* y *Cándida ssp no albicans*. Existen 3 agentes disponibles para el uso clínico: caspofungin, micafungin y anidulafungin. Presentan una actividad fungicida significativa contra todas las especies de *Cándida*. En estudios clínicos aleatorios se ha demostrado éxito en 75 % de los pacientes aproximadamente. Por la eficacia y el perfil de seguridad favorable, las equinocandinas son útiles para la terapia inicial en los pacientes con historia reciente de exposición a los azoles, gravedad de la infección, inestabilidad hemodinámica, alergia o intolerancia a los azoles o anfotericina B, alto riesgo de infección con *Cándida glabrata* o *C. krusei*. La flucitocina (5-fluorocitocina) es raramente usada para el tratamiento de los neonatos con muy bajo peso al nacer, por su potencial toxicidad, ausencia de formulación parenteral y la preocupación por la resistencia que rápidamente podría desarrollarse cuando es usada como monoterapia. A pesar de que la flucitocina alcanza buenos niveles en el líquido cefalorraquídeo, se usa combinada con anfotericín B para la terapia de la meningitis micótica [9].

Los algoritmos terapéuticos en neonatos y pacientes inmunocomprometidos sugieren administrar la terapia antimicótica tan pronto como sea sospechada la enfermedad, con el fin de minimizar la progresión de la sepsis y al daño orgánico profundo. La adopción de medidas terapéuticas empíricas similares ha sido propuesta para los neonatos con muy bajo peso al nacer. Se recomienda que en neonatos con candidiasis sistémica documentada la terapia antimicótica continúe por 2 semanas luego de la obtención del primer hemocultivo negativo y que en los recién nacidos con meningitis micótica el tratamiento se extienda hasta más de 4 semanas [11].

Pronostico

La candidiasis sistémica, se correlaciona en la mayoría de las casuísticas con una mortalidad que excede el 25%, además de complicaciones como endocarditis y endoftalmitis. La participación del sistema nervioso central en la candidiasis sistémica neonatal usualmente se manifiesta como una meningoencefalitis y debe asumirse que está presente en los neonatos con candidemia, dada la alta incidencia de esta complicación, los trastornos neurológicos son comunes en los sobrevivientes, por tanto, es importante un cuidadoso seguimiento de los parámetros del neurodesarrollo [6].

Objetivos

Objetivo general:

Determinar el tiempo promedio en que se colonizan por *Cándida ssp* los pacientes con peso menor a 1500gr que ingresan en el servicio de neonatología del HIES

Objetivos específicos:

- Identificar las diferencias en el tiempo promedio que se colonizan de acuerdo a: sitio de cultivo, edad gestacional, peso, especie de *Cándida* aislada
- Determinar la tasa de incidencia y la de mortalidad en pacientes colonizados por *Cándida ssp*.

Justificación

Este proyecto contribuirá a identificar con precisión el tiempo promedio en que ocurre la colonización por diversas especies de *Cándida*, lo que eventualmente servirá de base para establecer guías de atención profiláctica que pueden ayudar a disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal de este hospital.

Los recién nacidos con peso menor a 1500gr, son vulnerables a candidiasis sistémica, resultando en una enfermedad devastadora, pues normalmente se encuentra comprometida la integridad de la piel, enfermedades del tracto gastrointestinal, malnutrición crónica, catéter venoso central, intubación endotraqueal prolongada; Correlacionándose con una tasa de mortalidad que excede el 25% en la mayoría de las casuísticas, morbilidad elevada, ocasionando en la mayoría de los casos miocarditis y endoftalmitis. Así como frecuentes alteraciones en el neurodesarrollo de los sobrevivientes. Hasta la fecha, el servicio de neonatología del Hospital Infantil del estado de Sonora (HIES), no dispone de protocolos para profilaxis o detección oportuna de pacientes con riesgo de candidiasis sistémica.

Material y métodos

Universo de trabajo:

Recién nacidos obtenidos en el HIMES por vía cesárea o vaginal, con un peso menor a 1500gr, en el periodo comprendido del 01 de Marzo al 01 de Junio del 2012

Diseño del Estudio:

1.-Tranversal

2.-Descriptivo

Sitio del estudio:

Servicio de neonatología del Hospital Infantil del estado de Sonora (HIES); El cual cuenta con: 65 camas censables, distribuidos en 3 áreas: UCIN (21 camas), UTIN (26 camas), crecimiento y desarrollo (18 camas).

Muestra:

Se realizo un muestreo probabilístico, considerando el numero de ingresos al servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, con un nivel de confianza del 95%, un marco muestral de 1716 sujetos y una distribución de la respuesta del 10%.
Tamaño estimado de la muestra: 42 pacientes.

Criterios de inclusión:

Pacientes de ambos sexos, obtenidos por cesárea o vía vaginal en el HIMES con peso menor a 1500gr.

Criterios de exclusión:

- Muerte perinatal (fetal tardía)
- Paciente con criterios para apoyo de confort exclusivo.

- Pacientes que por falta de insumos, no se realice la primera toma de cultivos de acuerdo al protocolo.

Criterios de eliminación:

- Otras circunstancias no contempladas

Variables

- **Dependientes:**

- Tiempo promedio de la colonización por *Candida* ssp

- **Independientes:**

- Edad gestacional.
 - Peso al nacer.
 - Vía de nacimiento
 - Sitio colonizado (faringe, piel, tracto digestivo)
 - Especie de *Candida* aislada.

Metodología:

Se realiza el siguiente protocolo a los pacientes menores de 1500gr, obtenidos por vía vaginal o cesárea que ingresan al servicio de neonatología de HIES, mediante toma de muestra en piel, faringe y recto, utilizando medios de transporte tipo AMIES para el muestreo de faringe y tracto digestivo, así como caldo Casoy para muestreo en piel. La obtención de la muestra se lleva a cabo por personal asignado dentro del servicio de neonatología en el momento que el paciente ingresa, repitiéndose al 3er y 5to día de vida extrauterina. Se estableció un formato, en el cual se identifica al paciente, tipo de muestra, fecha y tiempo de vida en que se toma, se identifica el formato con el nombre

del protocolo. Las muestras se procesan por personal de laboratorio en turno, en medio Agar Sabouraud. Reportándose en formato oficial, especie de Cándida aislada incluyendo antibiograma. De no obtener aislamiento se reportara como muestra sin desarrollo. Los resultados fueron concentrados en documento tipo EXCEL.

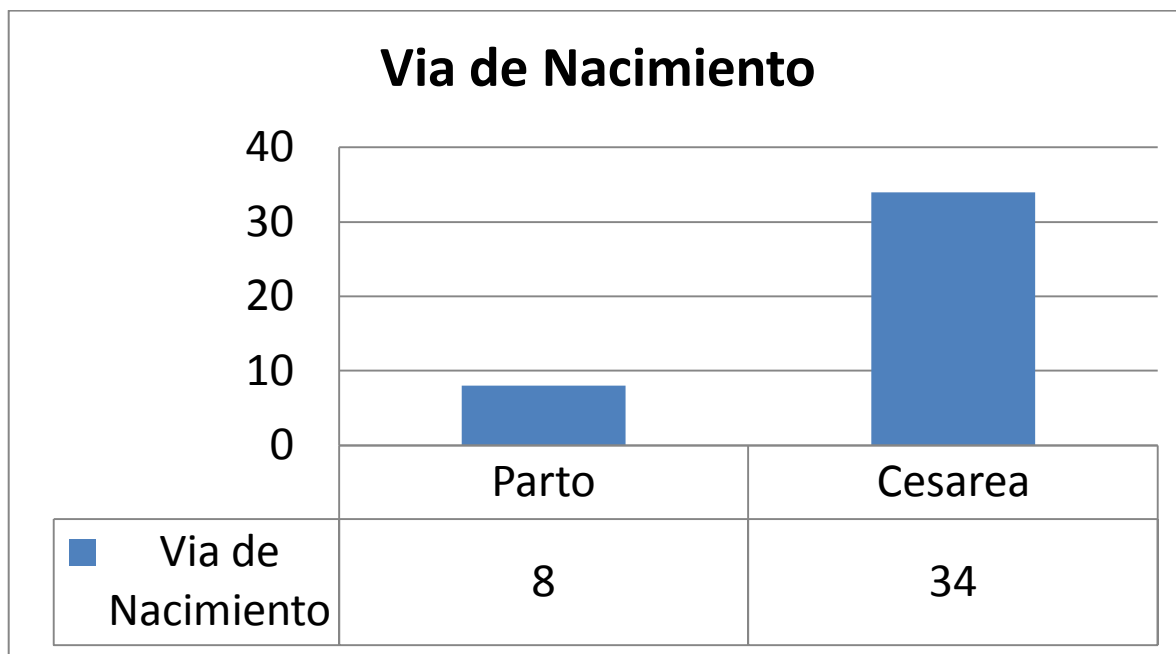
Resultados

Se obtuvo un muestreo de 42 pacientes prematuros, con un peso menor a 1500 gr, los cuales, 8 fueron obtenidos por vía vaginal (19%) y 34 por vía cesárea (81%). Una distribución porcentual en género del 57% para el sexo masculino y 43% para femenino. En cuanto al peso, se clasifico en grupos de: peso muy bajo al nacer, el cual se encuentran el paciente entre 1000 y 1500 gr, reportándose en un 55%, y pacientes con peso extremadamente bajo en el 45%. Esto con la finalidad de determinar qué grupo se encontraba más en riesgo de colonización temprana para *Cándida ssp.* y compararlo con los resultados descritos en la literatura.

Se clasificaron por semanas de edad gestacional en el momento del nacimiento, predominado los pacientes prematuros extremos con 28 semanas, en un total de 12 casos (28.5%). Con un margen de presentación en el total de los pacientes entre la semana 26 y 35 de gestación en el momento del nacimiento.

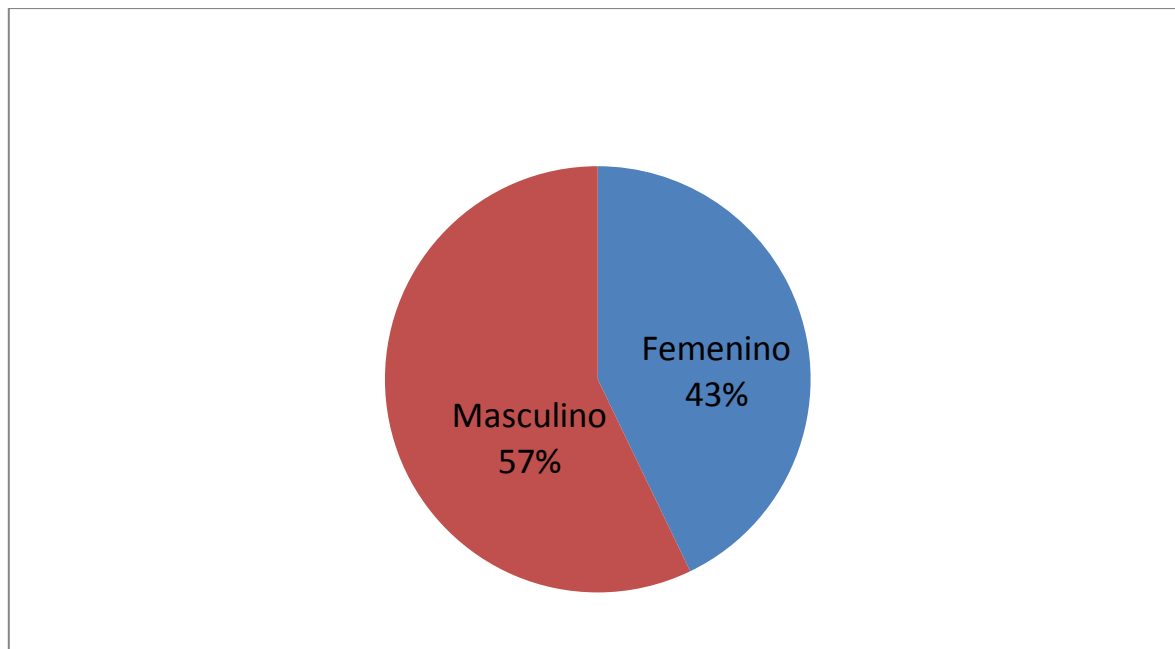
Se le realiza muestreo de piel, faríngeo y rectal con hisopo tipo AIMES y medio de transporte caldo Casoy. Se utiliza medio de cultivo Agar Sabouraud en los 42 pacientes al momento de ingresar al servicio de neonatología, 3ro y 5to día de vida extrauterina. Reportándose en todas las muestras sin desarrollo para *Cándida ssp.*

Anexos



N=42

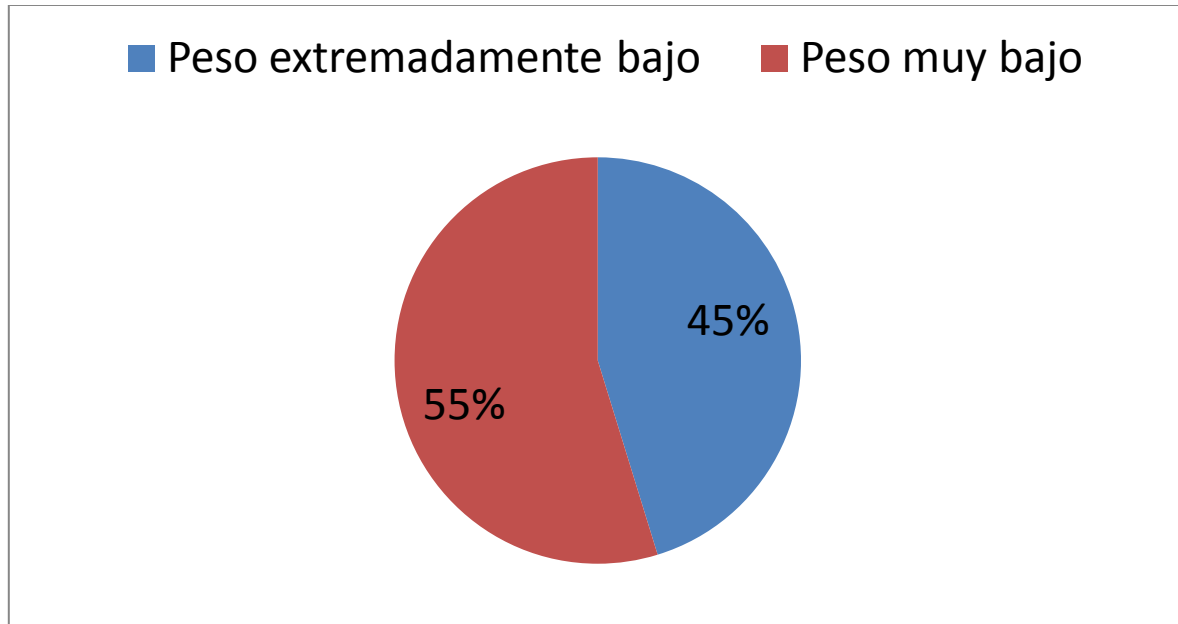
Fuente: base de datos



Anexo 2: División por genero de forma porcentual en recién nacidos con peso menor a 1500gr

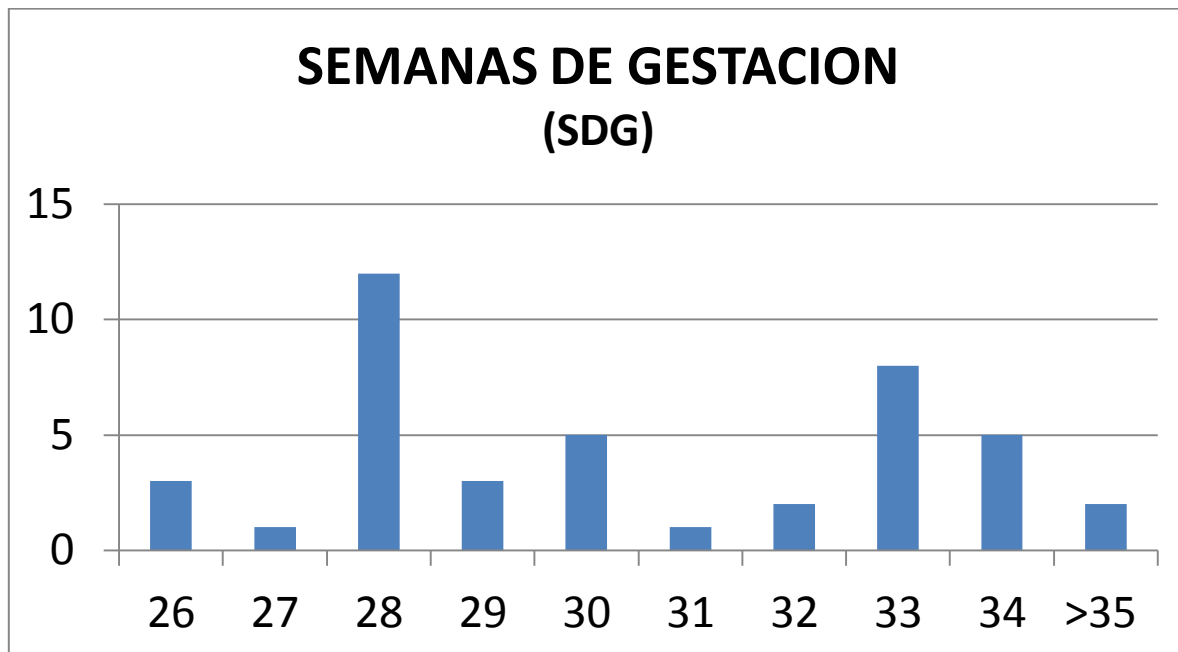
.N=42

Fuente: base de datos



Anexo 3: N: 42

Fuente: base de datos



N=42

Fuente: base de datos

Discusión

Existe un amplio debate en la literatura y muchos estudios acerca del tiempo de colonización por *Cándida ssp.* en el neonato con peso menor a 1500gr. Lo cual ocurre en un 40 a 60% de los pacientes que se encuentran en estado crítico, quedando vulnerables a desarrollar Candidiasis sistémica, pues normalmente tienen comprometida la integridad de la piel, enfermedades del tracto gastrointestinal, malnutrición crónica, catéteres venosos centrales, intubación endotraqueal por largo tiempo y otras situaciones que aumentan el peligro de contraerla. De igual manera, constituye un reto el diagnóstico precoz de infección diseminada por *Cándida ssp.*, no solo por las dificultades de confirmación en el laboratorio; A esto se agrega, una presentación clínica sutil e indistinguible de otras condiciones, por lo que se subestima su presentación. Se coincide en diferentes casuísticas, una mortalidad que sobrepasa el 25%; Además, importante morbilidad como endocarditis, endoftalmítis y alteraciones en el desarrollo. Es por ello, que se establecen protocolos para profilaxis de colonización temprana por *Cándida ssp.* y con ello disminuir de incidencia de Candidiasis sistémica a base de fluconazol a dosis de 3-5mg/kg/día durante 6 semanas: Sin embargo, este protocolo no es inocuo, asociándose al desarrollo de resistencia a los diferentes manejos para enfermedades micóticas sistémicas, hepatotoxicidad y costos económicos no justificados los servicios neonatales que cuentan con terapia intensiva. Por lo que, debe darse mayor enfoque a los estudios destinados a determinar el tiempo de colonización de los pacientes menores de 1500gr que ingresan a terapia intensiva. Tener mayor difusión del impacto que presenta esta enfermedad en relación a su elevada mortalidad al personal que se encuentra responsable del manejo de estos pacientes, y ofrecer medidas de

prevención a mayor conciencia, entre ellas, la más importante es el aseo de manos y utilizar métodos de barrera con guante estéril para su manipulación, al igual que tener en cuenta la presentación clínica variable de Candidiasis sistémica y tener oportunidad de brindar manejo específico de forma oportuna, con ello disminuir en lo posible la elevada mortalidad.

Conclusión

En el presente estudio, se presenta un muestreo probabilístico con un nivel de confianza del 95%, llevándose a cabo en un tiempo de 3 meses, en un total de 42 pacientes, los cuales se encontraban en condiciones clínicas, vía de obtención, edad gestacional y peso al nacimiento muy similar a los que otros estudios de diferente literatura presenta. El procedimiento para recolección de muestras fue supervisado por personal asignado del área de microbiología en el laboratorio de esta institución. El método de cultivo fue Agar sabouraud, reportándose todas las muestras obtenidas sin desarrollo para *Cándida* ssp. Demostrando, que en los pacientes ingresados al servicio de neonatología con peso menor a 1500gr, incluso en condición crítica, no se presenta colonización por *Cándida* ssp. en los primeros 5 días de vida extrauterina. Esto puede repercutir en el enfoque terapéutico brindado al paciente, y en especial, la sospecha de otros agentes etiológicos como causa principal de sepsis en este tiempo de vida extrauterina. Otra situación importante es que, difiere de la recomendación que reporta alguna literatura de iniciar manejo profiláctico con Fluconazol dentro de los primeros 5 días de vida en pacientes con peso menor a 1500gr que se encuentran en condición clínica crítica.

Recomendaciones

Metodológicas:

Realizar en una mayor cantidad de pacientes con estos mismos criterios de inclusión, estudios similares, además, se amplifique el número de meses, estando contemplados los de mayor afluencia en el servicio de neonatología, con la finalidad de que la muestra probabilista sea mayor en cuanto cantidad de pacientes se refiere. Continuar con investigación orientada al tiempo que se colonizan los pacientes prematuros con peso menor a 1500gr, agregándose la misma metodología, sin embargo, realizándose la toma de muestras posterior a los 5 días de vida extrauterina, intentando definir de forma más exacta el tiempo que son colonizados por *Cándida ssp*.

Investigación:

Llevar a cabo estudios, en donde se defina las especies de *Cándida* que mayormente se aíslan en las diferentes áreas de neonatología, así como la relación que conllevan con el antibiograma presentado en cada cultivo positivo que se reporte. Logrando definir el grado de resistencia que se ofrece a los diferentes agentes antimicóticos con los que cuenta el servicio.

Políticas de salud:

Consideramos el uso de fluconazol de forma profiláctica para *Cándida ssp*, un protocolo que será útil para disminuir riesgos de candidiasis sistémica, sus alta mortalidad y morbilidad, sin embargo, el definir de forma precisa el tiempo que ocurre la colonización en pacientes con características ya mencionadas, también reduciría el riesgo elevado de

generar resistencias a los agentes antimicóticos, así como posibles daños colaterales, entre ellos la hepatotoxicidad.

Bibliografía

1. Antifungal Therapy in Children With Invasive Fungal Infections: A Systematic Review. Christopher C. Blyth, MBBSab, Pamela Palasanthiran, MBBS. PEDIATRICS Volume 119, Number 4, April 2007
2. Fluconazole Prophylaxis Against Fungal Colonization and Invasive Infection in Very Low Birth Weight Infants. Tushar B Parikh, Ruchi N Nanavati. Indian pediatrics. Volume 44, November 17, 2007
3. Systemic infection by Candida in intensive care units. Review MsC, Yalili Pouymiro Brooks, MsC. Iarmila Pouymiro Brooks. MEDISAN 2011; 15(8):1141
4. Espectro clínico de la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico, Miguel Sánchez García, Rev Iberoam Micol 2006; 23: 8-11.
5. Invasive Fungal Infections in Pediatric Patients: Challenges to optimal Management. Theoklis E. Zaoutis, MD, MSCE. The Journal of Pediatrics. April 2010, Volumen 156, Num4.
6. Invasive Candida infections in the neonate. P. Brian Smith, William J. Steinbach. Drug Resistance Update (2005) 147-162.
7. Neonatal Candidiasis: Clinical manifestations, Management and prevention strategies. David A. Kaufman MD. jpediatrics(2009) Vol 156, No 4.
8. Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight: Risk factors, Mortality Rates and Neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. Daniel K Benjamin Jr. Barbara J Stoll. Pediatrics 2006, 117,84.
9. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. PB Smith, WJ Steinbach, CM Cotten. Journal of perinatology (2007) 27, 127-129.

10. Candida Meningitis In neonates: A 10-Year Review. Marisol Fernandez, Edina H Moylett, CID 2007,31.

11. Agentes antimicóticos sistémicos profilácticos para prevenir la mortalidad y morbilidad en neonatos de muy bajo peso al nacer Clerihew L, Austin N, McGuire W Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2