

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Caracterización de los Neonatos diagnosticados con
candidiasis invasiva egresados del Servicio de Cuidados
Intensivos Neonatales del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos
Sáenz Herrera, entre los años 2005 y 2009.**

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del
Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en
Pediatría.

Dr. Juan Carlos Zúñiga Madrigal

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2019**

Investigadores

- Investigador principal:

- Dr. Juan Carlos Zúñiga Madrigal
Ex residente de Pediatría
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Médico del Servicio de Pediatría y Neonatología
Hospital de San Carlos
Correo electrónico: jankzm@yahoo.com

DEDICATORIA

A mi madre y padre, así como a mi esposa, hija e hijos, por todo sus esfuerzos y sacrificios a mi lado en esta carrera.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, quien sacrificó parte de su valioso tiempo para brindarme desinteresadamente su apoyo y conocimiento, guiándome en la realización de este proyecto de graduación.

A todas aquellas personas que con su experiencia, conocimiento y apoyo me han ayudado a crecer como persona y como profesional.

FECHA 21 de noviembre 2019

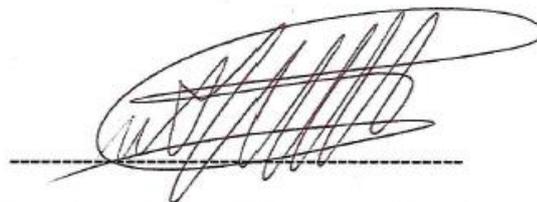
Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "**Caracterización de los Neonatos diagnosticados con candidiasis invasiva egresados del Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, entre los años 2005 y 2009.**", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños, con el código **CLOBI-HNN-013-2010**.

Sin otro particular, se suscribe atentamente

A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, hand-drawn oval. The signature is written over a horizontal dashed line.

Dr. Juan Carlos Zúñiga Madrigal

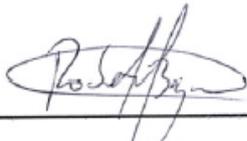
Cédula: 303390146

Código Médico: MED6837

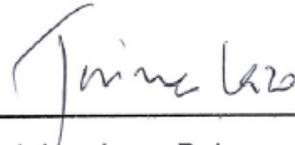
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION

**Caracterización de los Neonatos diagnosticados con
candidiasis invasiva egresados del Servicio de Cuidados Intensivos
Neonatales del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz
Herrera,
entre los años 2005 y 2009.**

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en
Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría



Dr. Roberto Bogarín Solano
Especialista en Pediatría
Sub-Especialista en Endocrinología pediátrica
Coordinadora Posgrado Pediatría



Dr. Jaime Lazo Behm
Especialista en Pediatría
Sub-Especialista en Neonatología
Tutor académico



Dr. Juan Carlos Zúñiga Madrigal
Autor principal

TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores.....	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
RESUMEN	viii
Antecedentes	viii
Pacientes y Métodos	viii
Resultados	viii
Conclusiones.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	xii
LISTA DE GRÁFICOS	xiii
Capítulo I Marco Teórico	1
1.1 Introducción	1
1.2 Generalidades: Candidiasis Invasiva en Neonatos	1
1.3 Epidemiología:.....	2
1.4 Historia y Antecedentes:.....	2
1.5 Patogénesis:.....	3
1.6 Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico:.....	4
1.7 Tratamiento:	5
1.8 Pronóstico:	6
1.9 Objetivos	7
Objetivo general:.....	7
Objetivos específicos:	7
Capítulo II: Marco Metodológico	8
2.1 Pacientes y Métodos	8
2.2 Selección de la muestra y Población	8
2.3 Aspectos éticos:	8
2.4 Fuentes de Financiamiento.....	9
Capítulo III: Resultados	10
Capítulo IV Discusión	13
Conclusiones	21
Recomendaciones	22
Bibliografía	23
Anexos.....	26
Hoja de Recolección de Datos	33

RESUMEN

Antecedentes

La sepsis neonatal tardía por especies de *Candida* es una de las complicaciones más serias en los servicios de cuidado intensivo neonatal, especialmente en recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer.

El objetivo principal de esta investigación es describir las características de los recién nacidos con infecciones sistémicas por especies de *Candida* en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN) del Hospital Nacional de Niños, que permita dimensionar este problema, para ayudar a tomar acciones preventivas y monitorear su evolución a través del tiempo.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, de la población neonatal diagnosticada con candidiasis invasiva egresados del Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Nacional de Niños durante el período 2005-2009. Los pacientes se reclutaron utilizando la base de Documentos Médicos y Estadística del HNN en el periodo mencionado. La información se recolectó en un instrumento diseñado para el propósito y se analizó con el sistema Microsoft Excel de Windows XP.

Resultados

Durante el período estudiado se identificaron 25 casos de candidiasis invasiva, específicamente 3 durante el 2005 e igual cantidad en el 2006, 5 en el 2007 y 7 casos tanto en el 2008 como en el 2009.

El 68% de los pacientes fueron prematuros, con una edad gestacional (EG) promedio de 33 semanas. El 72% de los pacientes eran de bajo peso al

nacer (BPN: < 2500 gramos), un 44% de muy bajo peso al nacer (MBPN: <1500 gramos) y un 24% de extremado bajo peso al nacer (EBPN: < 1000 gramos).

El 72% de los pacientes tenía el antecedente de intubación endotraqueal (IET) y el 88% tenía el antecedente de nutrición parenteral (NPT).

Un 92% de los pacientes, tuvo algún tipo de Catéter Venoso Central (CVC), predominando los de Inserción Periférica (PICC) en 18 pacientes (82%). El tiempo promedio de permanencia de todos los tipos de catéter venoso central fue de 22 días.

El antecedente de cirugía se presentó en 13 pacientes (52%), con un promedio de 25 días post operatorios al momento del diagnóstico de la fungemia.

Todos los pacientes cultivaron especies de *Candida* en sangre y 2 lo hicieron también en líquido cefalorraquídeo (8%). La especie aislada en LCR en los dos casos fue *C. parapsilosis*.

La incidencia general de compromiso del SNC (meningitis o ventriculitis) en estos pacientes con fungemia fue del 16% (4 casos; 2 sin aislamiento del germen en LCR). Las especies responsables de la candidemia concomitante fueron *C. parapsilosis* en 3 casos y *C. tropicales* en uno.

La especie de *Candida* más frecuentemente aislada en sangre fue *C. parapsilosis*, en 14 casos (56%), seguida de *C. albicans* en 8 casos (32%) y *C. tropicalis* en un caso (4%).

En relación a los hallazgos de laboratorio, 19 pacientes (76%) presentaron trombocitopenia y 5 hiperglicemia (20%).

Los pacientes fueron tratados con monoterapia de anfotericina B en 16 casos (64%), caspofungina en 3 casos (12%) y 6 casos (24%) recibieron ambos antifúngicos.

La mortalidad general fue del 40% (10 casos); 67% en los menores de 1000 gramos, 40% en los con peso entre 1000 y 1500 gramos, 28% en los de peso entre 1500 y 2500 gramos y 28% en los casos con peso superior a 2500 gramos.

En relación a la especie, se registró una mortalidad del 50% entre los casos de *C. parapsilosis* (7 de 14 casos) y 37,5% en los casos de *C. albicans*. En los pacientes con compromiso de SNC la mortalidad fue del 75% (3 de 4 casos).

Conclusiones

Aunque en números absolutos la infección invasiva por especies de *Candida* no parece ser frecuente en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Nacional de Niños, si representan un grave problema, debido a la alta mortalidad asociada (40%), especialmente en los recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer (<1000 gramos).

LISTA DE ABREVIATURAS

SECIN: Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal

HNN: Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera

EG: Edad Gestacional

BPN: Bajo Peso al Nacer

MBPN: Muy Bajo Peso al Nacer

EBPN: Extremado Bajo Peso al Nacer

IET: Intubación Endotraqueal

NPT: Nutrición Parenteral Total

CVC: Catéter Venoso Central

PICC: Catéter Central de Inserción Periférica

SNC: Sistema Nervioso Central

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

IMI: Infección Micótica Invasiva

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CLOBI: Comité Local de Bioética e Investigación

CENDEISS: Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social

UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

TABLAS

Tabla 1. Edades de ingreso, al diagnóstico y de estancia hospitalaria.	26
Tabla 2. Casos de Candidiasis sistémica por cada año de estudio.	26
Tabla 3. Clasificación del recién nacido con candidemia por peso al nacer. .	26
Tabla 4. Clasificación del recién nacido con candidemia por edad gestacional.	27
Tabla 5. Intubación más ventilación y duración en días.	29
Tabla 6. Nutrición parenteral (NPT) y duración en días.	29
Tabla 7. Cateter Venoso Central y duración en días.	29
Tabla 8. Tipos de Cateter Venoso Central.	30
Tabla 9. Cateter Venoso Umbilical y duración en días.	30
Tabla 10. Antecedente de cirugía previa y días de postoperatorio.	30
Tabla 11. Sitios de aislamiento de Candida.	31
Tabla 12. Alteraciones de laboratorio asociadas a candidiasis sistémica.	31
Tabla 13. Mortalidad según peso al nacer.	32
Tabla 14. Mortalidad según especie de Candida.	32

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Clasificación del recién nacido con candidemia por edad gestacional al nacer.....	27
Gráfico 2. Clasificación del recién nacido con candidemia por peso al nacer.	28
Gráfico 3. Tipo de parto	28
Gráfico 4. Especies de <i>Candida</i> aisladas.....	31
Gráfico 5. Tratamiento.	32

Capítulo I Marco Teórico

1.1 Introducción

La sepsis neonatal tardía por especies de *Candida* es una de las complicaciones más serias en los servicios de cuidado intensivo neonatal ⁽¹⁾. Al ser el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Nacional de Niños un centro de referencia nacional, este concentra las patologías neonatales más complejas, especialmente las que requieren de resolución quirúrgica. Por tanto el SECIN no escapa de esta problemática, especialmente debido a estancias hospitalarias prolongadas y la utilización de múltiples terapias invasivas, como ventilación asistida, accesos vasculares centrales, nutrición parenteral y procedimientos quirúrgicos.

El objetivo principal de esta investigación es describir las características de los recién nacidos con infecciones sistémicas por especies de *Candida* en el SECIN, que permita dimensionar este problema, para ayudar a tomar acciones preventivas y monitorear su evolución a través del tiempo.

1.2 Generalidades: Candidiasis Invasiva en Neonatos

La sepsis es una complicación frecuente en la unidad de cuidado intensivo neonatal. Es más común en la los niños más pequeños y prematuros, en los que la presentación clínica puede ser sutil e inespecífica ⁽¹⁾.

La infección sistémica por hongos puede ser definida como el aislamiento de un hongo o su demostración histopatológica en un tejido normalmente estéril, como sangre, líquido cefalorraquídeo u orina (recogida por punción suprapúbica o cateterismo vesical estériles, con un crecimiento de 10.000 organismos fúngicos por ml). Estos criterios se ajustan a las directrices en los documentos de consenso internacional ^(1,2,3,4).

Hasta la década de 1980, la recuperación de las especies de *Candida* en sitios normalmente estériles del cuerpo de lactantes de alto riesgo, fue con frecuencia menospreciada como contaminación. Esa demora en el

diagnóstico a menudo condicionaba morbilidad significativa, enfermedad multifocal, o incluso la muerte, resultados que todavía ocurren hoy en día ⁽⁵⁾.

La infección puede ser congénita o adquirida (adquirida tanto en sentido vertical como horizontalmente), pero la congénita es muy poco común ^(6,7).

1.3 Epidemiología:

A pesar de su alta morbilidad y mortalidad, la investigación clínica de la candidiasis neonatal aún consiste fundamentalmente de informes de casos y revisiones retrospectivas. *Candida albicans* causa más del 90% de las infecciones humanas por hongos y está implicada en alrededor del 75% de las infecciones neonatales, con *C.tropicalis* y *C. parapsilosis* responsables de la mayoría restante (otras especies son *C. lusitaniae* y *C. glabrata*). Infecciones fúngicas no causadas por *Candida* son raras, con la excepción de las causadas por *Malassezia furfur* ^(1 2, 8).

En Estados Unidos de América (EUA), el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales reporta especies de *Candida* con una incidencia que varía del 7 a 12% entre sus Hospitales. Aproximadamente el 2.4% de las sepsis neonatales tempranas resulta de especies de *Candida*, pero del 10 a 12% de las sepsis tardías o nosocomiales son causadas por las mismas. En la mayoría de Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN), *Candida* se encuentra entre los tres más frecuentes microorganismos causantes de infección nosocomial ⁽⁸⁾.

1.4 Historia y Antecedentes:

La infección micótica sistémica era raramente descrita antes de 1980, pero la infección micótica invasiva (IMI) por *Candida* sp se ha convertido en un problema creciente en los últimos 20 años (1). En las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) los hongos son el tercer agente causal más frecuente de sepsis tardía en recién nacidos prematuros ^(7,9,10).

Como antecedentes de estudios preliminares relacionados en Costa Rica, en 1988 se realizó la primera revisión publicada sobre la candidiasis sistémica

en recién nacidos, evaluando retrospectivamente en 23 casos, su frecuencia, sus características en cuanto a la presentación clínica, el tipo de factores de riesgo, la evolución y el manejo de éste tipo de infecciones (San Gil E, Odio C). En este se identificaron como factores de riesgo: el uso de antibióticos de amplio espectro en 100% de los pacientes, catéteres intravenosos y/o intrarteriales en 100%, recién nacidos de pretérmino 78%, colonización mucocutánea previa 65%, tubo endotraqueal por ≥ 48 horas 65%, alimentación parenteral 52% y peso menor a los 1.500 g en 39% de los casos. Otros factores de riesgo con menos frecuencia fueron: sondas de tórax en 26%, cirugía previa 22%, catéter vesical y ventriculostomía en 4% de los neonatos. Solo 10 de los 23 recién nacidos fueron tratados con antimicóticos, observándose una respuesta clínica al tratamiento en un día del mismo en todos ellos. Fallecieron 8 (35%) pacientes, pero en ningún caso se atribuyó la muerte a la candidiasis ⁽¹⁴⁾.

1.5 Patogénesis:

La patogénesis de candidiasis invasiva envuelve una secuencia de eventos común en todos los casos de riesgo: colonización resultante de la adhesión del germen a la piel o epitelio mucoso (particularmente del tracto gastrointestinal), penetración de la barrera epitelial, y desarrollo de infección local o extensamente diseminada; la diseminación a órganos viscerales profundos resulta de la diseminación hematógena. Sin embargo, no todo paciente colonizado desarrolla una infección por *Candida* ^(5,9,18).

Los factores de riesgo descritos para el desarrollo de Candidiasis en neonatos incluyen: prematuridad (especialmente menores de 28 semanas), muy bajo peso al nacer (<1500g), antibioticoterapia de amplio espectro prolongada, catéteres invasivos, terapia con esteroides, neutropenia, hiperglicemia, nutrición parenteral, cirugía abdominal, enterocolitis aguda necrotizante, perforación intestinal espontánea, cirugía cardíaca, hospitalización prolongada ^(1,8,18).

1.6 Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico:

Las especies de *Candida* son responsables de una variedad de infecciones en neonatos, con un espectro de presentación clínica que va desde una dermatitis en el recién nacido de término sano hasta enfermedad sistémica que compromete la vida en el infante extremadamente prematuro. Las formas primarias de candidiasis en neonatos son infecciones mucocutáneas, candidiasis congénita, candidemia relacionada a catéteres, y candidiasis diseminada o sistémica. La presentación clínica del neonato con candidemia puede variar grandemente, porque esta depende de la extensión de la enfermedad sistémica. La presentación clínica más común es fácilmente confundible con una sepsis bacteriana, incluyendo signos como letargia, intolerancia de la vía oral, hiperbilirrubinemia, apneas, empeoramiento o desarrollo de dificultad respiratoria, e inestabilidad cardiovascular. El infante pretérmino puede tornarse críticamente enfermo, requiriendo una significativa escalonada de soporte cardiorespiratorio. Raramente ocurre fiebre. Hallazgos nuevos de intolerancia a carbohidratos y trombocitopenia son presentaciones comunes, que pueden persistir hasta que se hayan instaurado una adecuada terapéutica y control de la infección. Leucocitosis con una predominancia de neutrófilos o neutropenia puede ser vista. El neonato también se puede presentar con compromiso específico de sus órganos, tales como una insuficiencia renal, meningitis, endoftalmitis, endocarditis u osteomielitis, confirmando la diseminación ^(1,5,9,18). El diagnóstico de candidiasis sistémica es difícil, pues en muchas ocasiones el cultivo es negativo y un porcentaje significativo tiene bacteremia concomitante. La mayoría de especies de *Candida* son identificables por crecimiento en medios de cultivo bacteriológico estándar con proceso aeróbico. Previamente se recomendaba monitorizar los cultivos por más de 10 días, para asegurar el adecuado crecimiento lento de las especies de *Candida*. Sin embargo, en un reporte, 90% de los cultivos por especies de *Candida* fueron positivos para las 72 horas. Múltiples o repetidos cultivos sanguíneos aumentan la probabilidad de

obtener un resultado positivo. El diagnóstico diferencial incluye primariamente otros microorganismos responsables de sepsis nosocomial (5,9,18).

1.7 Tratamiento:

La “Pediatric Infectious Disease Society” recomienda que, hasta que los datos de seguridad adicionales estén disponibles en el recién nacido, la Anfotericina B continúe siendo el agente de primera elección en la sepsis neonatal por hongos. Además de un mayor costo, no hay un aumento de la eficacia ni disminución de la duración del tratamiento con preparados liposomas de Anfotericina B, a pesar de su capacidad de ofrecer una dosis cinco veces más alta. (11).

Se ha demostrado que la Anfotericina B tiene menos toxicidad en el recién nacido y es eficaz sin la adición de 5-FC (Flucytosine) en los casos de meningitis. Los preparados de anfotericina liposomal son útiles en los casos que no responden o en los infantes que tienen insuficiencia renal significativa. Como alternativa, el fluconazol es eficaz en las infecciones causadas por *C. albicans*, *C parapsilosis* y especialmente *C. lusitaniae* que tienen una resistencia inherente a la Anfotericina B. Los medicamentos más nuevos, los azoles, que tienen una eficacia mayor contra las especies fúngicas no-*albicans*, puede mostrar utilidad en el recién nacido, pero debe ser estudiado en ensayos multicéntricos de mayor tamaño (10).

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo encontró que la profilaxis con fluconazol por vía intravenosa en recién nacidos prematuros <1.000 g con un catéter venoso central o tubo endotraqueal, hasta que los niños ya no requieran el acceso por vía intravenosa o alcanzados 6 semanas de edad postnatal, fue eficaz en la prevención de la sepsis por hongos. Estudios adicionales en poblaciones más grandes se necesitan para explorar si la quimioprofilaxis antimicótica u otras estrategias pueden ser eficaces en la prevención de la infección por hongos en recién nacidos de alto riesgo. Una estrategia de profilaxis efectiva podría disminuir la elevada mortalidad y la morbilidad asociadas con la infección por hongos en los lactantes de alto riesgo

(12,13). Hasta que otros estudios sean completados, el uso rutinario de profilaxis antimicótica no se recomienda (10).

En el 2004 se publicó en “Pediatric Infection Disease Journal” por la Dra. Odio et. al, un estudio retrospectivo de diez recién nacidos con candidiasis invasiva (uno de término y nueve pretérminos), analizando en todos ellos la característica común de haber iniciado un tratamiento convencional con Anfotericina B sin adecuada respuesta y que posteriormente fue suspendido para darles caspofungina, la cual se concluyó que fue eficaz, segura y bien tolerada como terapia alternativa para candidiasis persistente y progresiva (15).

Existe otra publicación en el país al respecto, que se trata de un reporte de un caso y revisión de candidiasis invasora en un neonato pretérmino de 33 semanas, complicada con vegetación intracardiaca y meningitis fúngica, las cuales resolvieron luego de tratamiento con caspofungina (16).

La sepsis por *Candida* sigue siendo una causa de morbilidad y mortalidad significativa en la población neonatal. Ante ello, el reconocimiento temprano de la infección, la eliminación de los catéteres centrales, y la iniciación de la terapia antifúngica son imprescindibles para el tratamiento. Después de 30 años de uso, la Anfotericina B continúa siendo el estándar de oro para la terapia (9,10,18,21).

1.8 Pronóstico:

A pesar de los avances actuales en el cuidado neonatal y la terapia antifúngica, el pronóstico para un infante que desarrolla una infección fúngica invasiva es todavía muy variable, pero generalmente pobre. Las tasas de mortalidad van desde 20 a 50% y con morbilidad acompañante significativa. Factores determinantes para el pronóstico final incluyen el grado de prematuridad, extensión de la diseminación, severidad de la invasión y la rapidez de instauración de terapia anti fúngica y de soporte (6,18,19).

1.9 Objetivos

Objetivo general:

Describir las características de los pacientes diagnosticados con candidiasis invasiva en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN) del Hospital Nacional de Niños.

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia de la candidiasis invasiva en general y según clasificación por peso en el SECIN.
2. Describir la frecuencia de los factores de riesgo identificados según la literatura para candidiasis invasiva en la población estudiada.
3. Describir alteraciones en los exámenes de laboratorio y las localizaciones de la infección.
4. Describir el tratamiento antifúngico utilizado en esta población.
5. Determinar la mortalidad general, según peso y germen.
6. Comparar las características de los pacientes estudiados con la literatura mundial.

Capítulo II: Marco Metodológico

2.1 Pacientes y Métodos

Tipo de Investigación:

Este estudio es de carácter retrospectivo y descriptivo basado la revisión de expedientes clínicos y registro de laboratorio, con análisis de los mismos mediante una hoja de recolección de datos previamente estructurada.

2.2 Selección de la muestra y Población

Criterios de Inclusión:

- Pacientes egresados del Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal (SECIN) con el diagnóstico de candidiasis invasiva en el período de estudio citado. La lista de pacientes a estudiar se identificó mediante la información obtenida a través del Departamento de Estadística y Documentos Médicos del HNN, así como de las estadísticas propias del servicio y del Laboratorio de Bacteriología.

Criterios de exclusión:

- Pacientes cuyo expediente no se localizó o se encontró incompleto para el análisis de las variables que se desean estudiar en este proyecto.

2.3 Aspectos éticos:

Este estudio se realizó de acuerdo a las guías nacionales, internacionales e institucionales correspondientes a la investigación observacional y de las buenas prácticas clínicas. La identidad de los pacientes fue estrictamente confidencial y se tomaron las medidas necesarias para que no se afectara su integridad personal. Por ser un estudio retrospectivo de revisión de expedientes

clínicos, no se requirió de ningún consentimiento informado. Número de Protocolo del Comité Local de Bioética del Hospital **CLOBI-HNN-013-2010**.

2.4 Fuentes de Financiamiento

Esta investigación no cuenta con medios de financiamiento externo y no representa gastos extras para el HNN ó CCSS puesto que consiste únicamente en revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores, así como aquellos relacionados con la presentación final de los resultados. Se hizo el informe trimestral de avance de resultados de acuerdo a la normativa del CLOBI-HNN y el CENDEISSS.

Capítulo III: Resultados

Este estudio se llevó a cabo obteniendo un listado, extraído del registro oficial de egresos del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional de Niños de los pacientes egresados durante el período del 2005 al 2009, con los diagnósticos de candidemia, fungemia, septicemia por *Cándida*, o meningitis por *Cándida*. Además, se realizó un control cruzado con las estadísticas de Infecciones Nosocomiales del Servicio de Neonatología y con depurados de listas del Servicio de Bacteriología que demostraban el aislamiento de alguna especie de *Candida* en cultivos provenientes de éste mismo Servicio (Neonatología). Se obtuvo una lista inicial de 41 pacientes con el diagnóstico presuntivo de Candidemia, de los cuales se descartaron 8 casos en los que no se trataba de una septicemia ni meningitis por *Cándida* sino del aislamiento de este germen en otros sitios (orina y piel). Se desecharon otros 2 pacientes por no poder extraerse de su expediente datos importantes para la investigación, otros 3 casos se descartaron por haber sido depurado el expediente médico y 3 más porque a pesar de estar internados en el servicio de Neonatología sobrepasaban al momento del diagnóstico el criterio de inclusión de edad. Al final se contó con un total de 25 casos de candidiasis invasiva, específicamente 3 durante el 2005 e igual cantidad en el 2006, 5 en el 2007 y 7 casos tanto en el 2008 como en el 2009.

La edad promedio de ingreso al Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal del HNN fue 11 días (rango de 0 a 74 días). El 44% de los pacientes eran de sexo femenino y 56% del sexo masculino.

El diagnóstico de candidiasis invasiva se realizó en promedio a los 29 días de estancia hospitalaria. Rango

Al evaluar algunos antecedentes prenatales, se observó que el 96% de las madres de los pacientes tenían entre 15 a 35 años, habiendo solo una madre de menos de 15 años. Promedio de edad y rango de la madre. El 84% de los pacientes tuvo un control prenatal adecuado (de 4 o más citas), y no se conocía en ningún caso de antecedentes maternos de patología durante el embarazo. El 96% de las madres de los pacientes no había recibido antibióticos en días previos al parto.

El 68% de los pacientes fueron prematuros (17 casos). La edad gestacional (EG) promedio fue de 33 semanas (rango 26 a 41 semanas).

El 72% de los pacientes eran de bajo peso al nacer (BPN: < 2500 gramos), un 44% de muy bajo peso al nacer (MBPN: <1500 gramos) y un 24% de extremado bajo peso al nacer (EBPN: < 1000 gramos) (ver tabla 3).

El 72% de los pacientes nació por la vía vaginal (18).

Todos los pacientes recibieron antibioticoterapia de amplio espectro previo al diagnóstico de candidemia. Los antibióticos más frecuentemente recibidos fueron amikacina (en el 88% de los pacientes), oxacilina (56%), ampicilina (44%), cefotaxime (40%) y vancomicina (36%).

El 72% de los pacientes (18 casos) tenía el antecedente de intubación endotraqueal (IET), por un promedio de 33 días. rango

El 88% de los pacientes (22 casos) tenía el antecedente de nutrición parenteral (NPT), por un promedio de 24 días. rango

Un 92% de los pacientes (23 casos), tuvo algún tipo de Catéter Venoso Central (CVC), predominando los de Inserción Periférica (PICC) en 18 pacientes (82%). Cuatro de estos últimos tuvieron previamente un Catéter Venoso Umbilical (CVU).

El tiempo promedio de permanencia de todos los tipos de catéter venoso central fue de 22 días. Los PICCs se utilizaron en promedio 26 días y los CVU 7 días.

El antecedente de cirugía se presentó en 13 pacientes (52%), con un promedio de 25 días post operatorios al momento del diagnóstico de la fungemia.

La candida cutánea se registró en sólo 5 pacientes (20%).

Todos los pacientes cultivaron especies de *Candida* en sangre y 2 lo hicieron también en líquido cefalorraquídeo (8%).

La incidencia general de compromiso del SNC en estos pacientes con fungemia fue del 16% (4 casos; 2 sin aislamiento del germen en LCR). Las especies responsables fueron *C. parapsilosis* en 3 casos (incidencia del 21% para este germen) y *C. tropicales* en uno (incidencia del 100% para este germen).

La especie de *Candida* más frecuentemente aislada fue *C. parapsilosis*, en 14 casos (56%), seguida de *C. albicans* en 8 casos (32%) y *C. tropicalis* en

un caso (4%). Se registraron 2 casos de candidiasis mixtas, con *C. albicans* más *C. parapsilosis* en uno de ellos y *C. albicans* más *C. guilliermondii* en el otro.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, 19 pacientes (76%) presentaron trombocitopenia, 5 hiperglicemia (20%) y solo uno neutropenia (4%).

Los pacientes fueron tratados con monoterapia de anfotericina en 16 casos (64%), caspofungina en 3 casos (12%) y 6 casos (24%) recibieron ambos antifúngicos. La anfotericina se aplicó como monoterapia por un promedio de 12 días, la caspofungina por 13 días y los pacientes que recibieron ambos tratamientos recibieron en promedio la anfotericina por 13 días y la caspofungina por 17 días.

La mortalidad general fue del 40% (10 casos). Al estratificar los pacientes por peso al nacer, la mortalidad fue del 67% para los menores de 1000 gramos (4 de 6 casos), 40% en los de peso entre 1000 y 1500 gramos (2 de 6 pacientes), 28% en los que pesaron entre 1500 y 2500 gramos (2 de 7 casos) y 28% en los casos con peso superior a 2500 gramos (2 de 7 casos).

En relación a la especie, se registró una mortalidad del 50% entre los casos de *C. parapsilosis* (7 de 14 casos) y 37,5% en los casos de *C. albicans* (3 de 8 casos). No se registró mortalidad en las candidiasis sistémicas por *C. tropicalis* ni en los dos casos de candidiasis mixta.

En los pacientes con compromiso de SNC la mortalidad fue del 75% (3 de 4 casos).

Capítulo IV Discusión

La candidiasis sistémica es cada vez más reconocida como causa de sepsis nosocomial en las unidades de cuidados intensivos neonatales, especialmente en recién nacidos de bajo y de extremadamente bajo peso al nacer ⁽¹⁾.

En un estudio estadounidense de Kossoff E. y colaboradores, realizado durante un período de 15 años (1981 a 1995) en la UCIN de The Children's Hospital of The King's Daughters, se registraron ciento once casos de candidemia, representando el 1% de todos los pacientes de la Unidad durante el período de estudio. La tasa de candidemia en dicha UCIN aumentó de 2.5 casos por 1000 admisiones desde 1981 a 1985, a 4.6 por 1000 admisiones de 1986 a

En estos años de estudio, se egresaron anualmente del SECIN respectivamente 888, 733, 833, 903 y 782 pacientes, lo cual arroja una incidencia en aumento de los casos de candidemia que fue correspondientemente del 0.34%, 0.41%, 0.6% 0.77% y 0.9%, con una incidencia promedio de candidiasis sistémica durante el período de estudio del 0.6% de todos los pacientes egresados del SECIN. Si comparamos esta incidencia con el estudio previamente mencionado, es de rescatar que nuestra unidad tenga una incidencia menor, a pesar de tener una alta frecuencia de pacientes quirúrgicos, que por ende suman múltiples factores de riesgo para sepsis nosocomial, como lo es el ser ampliamente invadidos y de forma prolongada.

Como antecedentes de estudios preliminares relacionados en Costa Rica, en 1988 se realizó la primera revisión publicada sobre la candidiasis sistémica en recién nacidos, donde fueron evaluados retrospectivamente 23 casos (San Gil E, Odio C). En este se identificaron como factores de riesgo: el uso de antibióticos de amplio espectro en 100% de los pacientes, catéteres intravenosos y/o intrarteriales en 100%, recién nacidos de pretérmino 78%, colonización mucocutánea previa 65%, tubo endotraqueal por ≥ 48 horas 65%, alimentación parenteral 52% y peso menor a los 1.500 g en 39% de los casos. Otros factores de riesgo con menos frecuencia fueron: cirugía previa 22%, catéter vesical y ventriculostomía en 4% de los neonatos. Solo 10 de los 23 recién nacidos fueron tratados con antimicóticos, observándose una respuesta clínica al tratamiento en

un día del mismo en todos ellos. Fallecieron 8 (35%) pacientes, pero en ningún caso se atribuyó la muerte a la candidiasis ⁽¹⁴⁾.

Las especies de *Candida* son organismos comensales, colonizando la piel humana, el tracto gastrointestinal, y el tracto genitourinario femenino ⁽¹⁾. En el caso de nuestros pacientes, la *Candida* cutánea se registró en sólo 5 pacientes (un 20%). La *Candida* es adquirida por los neonatos sobre todo durante su paso por el canal de parto, ya que por encima del 33% de las embarazadas tienen su vagina colonizada por especies de *Candida*. Baley et al demostraron que la colonización fúngica ocurría en 27% de los recién nacidos con MBPN, y la infección invasiva ocurrió en 8% de esos pacientes colonizados ⁽¹⁾. En nuestro caso el 72% de los pacientes nació por la vía vaginal.

Estudios que evalúan la colonización gastrointestinal documentan que aproximadamente el 5% de los neonatos están colonizados con *Candida* al ingreso a las UCIN; por arriba del 50% están colonizados para el final de la primera semana y casi tres cuartas partes para el final del primer mes de vida. La fuente de las especies infectantes de *Candida* puede ser de la flora endógena del infante o de transmisión nosocomial ^(1,5,18).

En nuestro estudio, la estancia hospitalaria promedio al diagnóstico de candidemia fue 29 días, ello concuerda con una tendencia de la candidemia a desarrollarse con más frecuencia en pacientes con una estancia prolongada, lo cual propicia un mayor tiempo de exposición a la colonización de los neonatos por especies de *Candida*.

En las últimas dos décadas, ha habido un significativo aumento en la incidencia de candidiasis sistémica en los pacientes de UCIN, particularmente entre los de muy bajo peso al nacer. La candidemia o candidiasis diseminada usualmente está asociada con múltiples factores facilitadores de la infección invasiva y son infecciones del prematuro o niño de término enfermo que ha estado en la UCIN por más de 7 días. Sin embargo, la mayoría de casos ocurre entre los infantes de EBPN, quienes tienen una incidencia de candidemia que va del 5.5 al 16.5%. En nuestro estudio, de los 25 pacientes el 68% eran pretérminos (17 casos), con una edad gestacional promedio de 33 semanas. Además, el 72% de los pacientes eran de BPN (< 2500 gramos) y un 44% de MBPN (<1500 gramos). Estos resultados concuerdan con la tendencia de la candidemia a desarrollarse con mayor frecuencia en pacientes de bajo o muy

bajo peso al nacer, lo cual se explica porque la patogenicidad de microorganismos como *Candida* esta aumentada si las defensas del huésped están afectadas o si su proliferación se favorece; situación que se propicia en el prematuro dado que el paso transplacentario de IgG ocurre principalmente en el tercer trimestre, provocando que este carezca de estos anticuerpos pasivos contra *Candida*, y además, la función de sus neutrófilos está afectada y la función de las células T está reducida. Por otro lado, el pretérmino se ve repetidamente expuestos a múltiples procedimientos y soportes invasivos (como intubación prolongada, catéteres centrales, nutrición parenteral y cirugías entre otros) que lo hacen altamente vulnerable a la colonización e invasión por *Candida* (1,2,3,8).

La candidiasis diseminada se ha relacionado a la administración intravenosa de dexametasona e hidrocortisona, porque pueden producir inmunosupresión y tener efectos directos en la colonización y translocación desde el tracto gastrointestinal. Estudios in vitro han mostrado que *C. albicans* es más adherente a las monoplacas de los enterocitos de pacientes tratados con dexametasona que los que no han recibido este tratamiento (6,7,18). En el 96% de los pacientes de este estudio no se registró que hubiesen recibido esteroides postnatales, por lo que a pesar de lo antes mencionado, este no fue un factor relacionado a la candidemia de nuestros pacientes.

Como ya se discutió, los recién nacidos sobre todo prematuros y de muy bajo peso al nacer tienen un riesgo aumentado de desarrollar sepsis neonatal tardía, donde la candidiasis invasiva es una causa emergente, especialmente entre los niños que reciben agentes antimicrobianos de amplio espectro, los cuales se sabe que suprimen la flora bacteriana en piel y gastrointestinal normal, llevando a sobrecrecimiento de especies colonizantes de *Candida* y un concomitante mayor riesgo de translocación bacteriana y diseminación hematogena (1,8,17,18). En relación a estos, todos los pacientes del presente estudio habían recibido múltiples antibióticos de amplio espectro previo al diagnóstico de candidemia. Los antibióticos más frecuentemente recibidos fueron amikacina (en el 88% de los pacientes), oxacilina (56%), ampicilina (44%), cefotaxime (40%) y vancomicina (36%). Esto confirma que una disposición de utilidad y bajo costo para buscar prevenir el desarrollo de esta patología es el emplear y estandarizar protocolos de uso racional de antibióticos en esta población, y que además se ajusten a estudios de nuestra realidad a nivel de la

vigilancia de las infecciones nosocomiales. Esta medida ya se aplica en este SECIN, y es probable que sea un factor que ayuda a que la incidencia promedio de candidemia invasiva (0.6%) en este estudio sea inferior al reportado en otras unidades (1%) ⁽¹⁹⁾.

Con las mejoras en la tecnología, los abordajes más efectivos y agresivos de los recién nacidos de MBPN se han vuelto lo habitual. Concomitantemente, ha habido un aumento de los factores de riesgo para los neonatos de desarrollar candidemia, más notablemente por el uso prolongado de catéteres intravasculares, los cuales son verdaderas líneas de vida para los prematuros de MBPN, quienes requieren agentes inotrópicos y soporte nutricional parenteral. Debido a que los accesos venosos son a menudo muy difíciles de obtener y mantener en estos pacientes, los accesos intravasculares no son automáticamente rotados y frecuentemente se mantienen en el mismo lugar por semanas. Todos los catéteres en el espacio intravascular por más de un día comienzan a desarrollar una vaina de trombina con una sustancia matriz que provee un sitio óptimo para la acumulación de microorganismos; las especies de *Candida* se adhieren extremadamente bien a la superficie inerte de los catéteres ⁽¹⁸⁾.

Un 92% de los pacientes (23 casos), tuvo algún tipo de Catéter Venoso Central (CVC), predominando los de Inserción Periférica (PICC) en 18 pacientes (82%). Además, cuatro de estos últimos tuvieron previamente un Catéter Venoso Umbilical (CVU). Otros tipos de CVC utilizados fueron de tipo Femoral en 2 pacientes, Subclavio en otros 2 y un caso que tuvo inicialmente un CVU y luego un Catéter Femoral.

Luego de los argumentos patogénicos antes mencionados, es claro que la presencia de un CVC es un riesgo inminente para el desarrollo de una candidemia, el cual por tanto se aumenta a medida que se extiende la permanencia de estos dispositivos en el paciente ⁽¹⁸⁾. Esto concuerda con lo encontrado en este estudio, donde se determinó que el tiempo promedio de permanencia de todos los tipos de catéter venoso central fue de 22 días. Los PICC's se utilizaron en promedio 26 días y los CVU 7 días.

Además de los catéteres intravasculares, los tubos endotraqueales, catéteres o sondas urinarias, catéteres peritoneales, tubos de tórax o mediastinales pueden todos sobreinfectarse ⁽¹⁸⁾.

Aun los prematuros de MBPN más sanos presentan a menudo intolerancia de la vía oral que pueden requerir nutrición parenteral total (NPT) prolongada por vías centrales, a pesar de la alimentación enteral ^(1,8,17). El uso de catéteres endovenosos es un riesgo adicional, especialmente con la infusión de soluciones parenterales con altas concentraciones de glucosa e intralipid. Como es reportado por la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Niñez y Desarrollo Humano de EUA, el odds ratio ajustado para un episodio de sepsis neonatal tardía en lactantes de MBPN recibiendo NPT por 8 a 14 días es de 3.1, aumentando a 4.0 para lactantes que la recibieron NPT por más de 22 días ^(18,20).

En nuestro caso, el 88% de los pacientes (22 casos) tenía el antecedente de nutrición parenteral (NPT), por un promedio de 24 días.

Como ya se mencionó antes, la patogenicidad de *Candida* esta aumentada si las defensas del huésped están afectadas y en estos casos los accesos intravasculares centrales así como la necesidad de cirugía violan su defensa primaria, la barrera de la piel intacta. Esta ya es de por sí deficiente en recién nacidos de extremadamente bajo peso (< 1000 gramos) y fácilmente dañada. Además, como ya se ha mencionado, *Candida* y sus especies son causantes importantes de sepsis neonatal que afecta más a los pacientes inmunocomprometidos, entre otros, a los postoperatorios (particularmente luego de procedimientos quirúrgicos gastrointestinales). De hecho, la cirugía abdominal y cardíaca se han asociado con un riesgo aumentado para la candidiasis diseminada, especialmente entre niños de término. ^(1,18,20). En nuestros pacientes, el antecedente de cirugía se presentó en 13 de ellos (52%), con un promedio de 25 días post operatorios al momento del diagnóstico de la fungemia.

Estudios de microscopía electrónica han demostrado que las especies de *Candida* son capaces de ocultarse como una película biológica en los alrededores del catéter, a menudo resultando en la formación de un trombo mural infectado extendido desde la punta del catéter y que provee así una barrera para las defensas del huésped y un lugar ideal para la proliferación de la fungemia por *Candida* e incluso foco de propagación embólica hacia otros órganos distantes. Una vez diseminada, las especies de *Candida* pueden invadir virtualmente

cualquier tejido y pueden incluso encontrarse microabscesos en riñón, retina y cerebro (6,18,19,20).

En relación a otros estudios, se describe que la más común forma de presentación de la candidiasis diseminada es con hallazgos de deterioro clínicos característicos de sepsis bacteriana, con un neonato críticamente enfermo. La intolerancia a carbohidratos de súbita aparición y la trombocitopenia son hallazgos comúnmente presentes, que pueden persistir hasta que una adecuada terapia haya sido instaurada y se contenga la infección. Esta asociación es tan fuerte que la presencia de hiperglicemia persistente con trombocitopenia en un neonato en una unidad de cuidado intensivo es casi diagnóstica de candidemia no tratada (17,18). Por otro lado, neutropenia es asociada más a menudo con enfermedad sistémica grave. En nuestro caso, 19 de los pacientes (un 76%) presentó plaquetopenia; mientras que ni hiperglicemia ni neutropenia concomitante se documentaron con frecuencia, pues sólo se presentaron en un 20% y 4% de los casos respectivamente.

Aunque hay más de 150 especies de *Candida*, menos de una docena son las que causan morbilidad y mortalidad en humanos y son *C. albicans* y *C. parapsilosis* las dos principales causas de candidiasis y candidemia neonatal. Se describe además que *Candida albicans* está implicada en alrededor del 75% de las infecciones neonatales, con *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* responsables de la mayoría restante (otras especies son *C. lusitaniae* y *C. glabrata*). *C. albicans* y *C. glabrata* son las especies más frecuentemente encontradas en los tractos gastrointestinal y genitourinario maternos. Aunque la transmisión vertical materna de *Candida* es más común, la adquisición de esta proveniente de los cuidadores puede ocurrir y es el modo primario de transmisión para *C. parapsilosis*. En un estudio se evaluaron a 19 madres y no se pudo demostrar el reservorio materno entre los lactantes colonizados por *C. parapsilosis*, mientras que esta especie de *Candida* es la más frecuentemente recuperada del estudio de las manos de cuidadores sanos. Por otro lado se refiere que *C. parapsilosis* es causa frecuente de candidiasis sistémica en neonatos de muy bajo peso (1, 2, 8, 9, 18).

La especie de *Candida* más prevalente en el presente estudio fue la *C. parapsilosis*, que cultivó en 14 de los casos (56%), seguida de la *C. albicans* con 8 casos (32%) y un caso de la especie *C. tropicalis* (4%). En otros estudios se

reporta mayor prevalencia de *C. albicans* en un 55 a 60 % de los casos seguida de *C. parapsilosis* en un 30 a 35% (18,19).

El reconocimiento temprano de la infección, la eliminación de los catéteres centrales, y el inicio de la terapia antifúngica son imprescindibles en el abordaje de la candidiasis diseminada. Después de más de 40 años de uso, la Anfotericina B continua siendo el estándar de oro para la terapia, seguida por la caspofungina como segunda línea. La “Pediatric Infectious Disease Society” recomienda que, hasta que los datos de seguridad adicionales estén disponibles en el recién nacido, la Anfotericina B continúe siendo el agente de primera elección en la sepsis neonatal por hongos. Además de un mayor costo, no hay un aumento de la eficacia ni disminución de la duración del tratamiento con preparados liposomas de Anfotericina B, a pesar de su capacidad de ofrecer una dosis cinco veces más alta. (10,11,21) .

En el 2004 se publicó en “Pediatric Infection Disease Journal” por la Dra. Odio et. al, un estudio retrospectivo de diez recién nacidos con candidiasis invasiva (uno de término y nueve pretérminos), analizando en todos ellos la característica común de haber iniciado un tratamiento convencional con Anfotericina B sin adecuada respuesta y que posteriormente fue suspendido para darles caspofungina, la cual se concluyó que fue eficaz, segura y bien tolerada como terapia alternativa para candidiasis persistente y progresiva (15).

Existe otra publicación en nuestro país al respecto, que se trata de un reporte de un caso y revisión de candidiasis invasora en un neonato pretérmino de 33 semanas, complicada con vegetación intracardiaca y meningitis fúngica, las cuales resolvieron luego de tratamiento con caspofungina (16,21).

En la presente investigación, los tratamientos más utilizados como monoterapia fueron la anfotericina en el 64% de los pacientes (16 casos), seguido de la caspofungina en el 12% de los casos; el 24% de los pacientes recibió ambos tratamientos (tanto anfotericina como caspofungina).

Definitivamente la prematuridad es un riesgo clave para la candidiasis diseminada, especialmente para niños nacidos con menos de 28 semanas o de MBPN. A pesar de los avances en el cuidado neonatal y las terapias antifúngicas, el pronóstico para el infante que desarrolla una infección fúngica invasiva es aún muy variable pero generalmente pobre, con rangos de mortalidad que van del 20 al 50% y significativa morbilidad acompañante. Infantes con

prematuridad extrema, enfermedad ampliamente diseminada, compromiso multiorgánico, fallo renal o hepático, infección oftalmológica o del SNC tienen mucho peor pronóstico.

En nuestro caso la mortalidad general fue del 40% (10 casos). Al estratificar los pacientes por peso al nacer, la mortalidad fue del 67% para los menores de 1000 gramos (4 de 6 casos), 40% en los con peso entre 1000 y 1500 gramos (2 de 5), 28% en los de peso entre 1500 y 2500 gramos (2 de 7 casos) y 28% en los casos con peso superior a 2500 gramos (2 de 7 casos).

En relación a la especie, se registró una mortalidad del 50% entre los casos de *C. parapsilosis* (7 de 14 casos) y 37,5% en los casos de *C. albicans* (3 de 8 casos). No se registró mortalidad en los casos de *C. tropicalis* ni en las candidiasis mixtas.

En los pacientes con compromiso de SNC la mortalidad fue del 75% (3 de 4 casos).

Con el aumento de la supervivencia de los recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer (< 1000 grs), ya no podemos darnos el lujo de un enfoque poco estructurado y no estandarizado para el manejo de la candidiasis neonatal. Los mayores desafíos en la candidemia neonatal anteceden al evento: la prevención, la terapia empírica, y un diagnóstico temprano⁽²⁾. Por otro lado, estudios adicionales en poblaciones más grandes se necesitan para explorar si la quimioprofilaxis antimicótica u otras estrategias pueden ser eficaces en la prevención de la infección por hongos en recién nacidos de alto riesgo. Una estrategia de profilaxis efectiva podría disminuir la elevada mortalidad y la morbilidad asociadas con la infección por hongos en los lactantes de alto riesgo^(12,13). Hasta que otros estudios sean completados, el uso rutinario de profilaxis antimicótica no se recomienda⁽¹⁰⁾.

Conclusiones

Aunque en números absolutos la infección invasiva por especies de *Candida* no parece ser frecuente en el Servicio de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Nacional de Niños, si representan un grave problema, debido a la alta mortalidad asociada.

Esta condición aparece generalmente luego de una estancia hospitalaria prolongada (promedio 29 días), y con una predominancia de la especie de *Candida parapsilosis*, lo que refleja que nuestro problema es principalmente la infección horizontal tardía, y ello relacionado a las características propias de esta SECIN, con un alto índice de casos quirúrgicos.

El 68% de los pacientes fueron pretérminos, con una edad gestacional promedio de 33 semanas.

Como está descrito en la literatura, esta infección estuvo asociada a parto vaginal (72%), prematuridad (68%), bajo peso (72%) y extremadamente bajo peso al nacer (44%), intubación endotraqueal (72%), antibioticoterapia de amplio espectro (100%), nutrición parenteral (88%) y catéteres venosos centrales (92%).

Aunque la mitad de los pacientes tenían el antecedente de una cirugía, esta asociación puede estar relacionada a las características propias del SECIN, por ser centro nacional de referencia para todas las patologías quirúrgicas neonatales.

Las especies más frecuentemente aisladas fueron *C. parapsilosis* y *C. albicans*.

La plaquetopenia fue la alteración de laboratorio más frecuentemente encontrada al momento del diagnóstico de candidemia (76%).

La mayoría de los pacientes fueron tratados con anfotericina B, pero también fue utilizada caspofungina.

La mortalidad de esta condición es alta (40%) y aumenta aún más, con el compromiso del SNC (75%), en casos de *C. parapsilosis* (50%) y menor peso al nacer; especialmente en los recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer (en <1000 gramos: 67%).

Recomendaciones

Con el aumento de la supervivencia de los recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer (ELBW < 1000 gramos de peso al nacer), deben desarrollarse protocolos estandarizados para su prevención (como el uso racional de antibióticos), diagnóstico oportuno y tratamiento empírico eficaz de la candidiasis sistémica.

Debería considerarse en base a la evidencia científica confiable disponible, la posibilidad de utilizar quimioprofilaxis antimicótica que pueda ser eficaz en la prevención de la infección por hongos en los recién nacidos de más alto riesgo, sobre todo de los casos relacionados a *C. albicans*.

Los resultados de este estudio nos recuerdan lo importante de; en la medida de lo posible; restringir la utilización de dispositivos invasivos, utilizar los menos relacionados al riesgo de colonizarse y sobre infectarse, de acortar su permanencia, y sobre todo de extremar las medidas para una adecuada manipulación con técnica aséptica de los mismos.

Bibliografía

1. McDonnell M. Fungal infections in the newborn. *Semin Neonatol.* 1996; 1(2): 141-145.
2. Benjamin D, Garges H, Steinbach W. *Candida* Bloodstream Infection in Neonates. *Seminars in Perinatology.* 2003; 27(5): 375-383.
3. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):161–189.
4. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(1): 7–14.
5. Chapman R, Faix R. Invasive Neonatal Candidiasis: An Overview. *Seminars in Perinatology.* 2003; 27(5): 352-356
6. Manzoni P, Farina D, Leonessa M, et al. Risk Factors for Progression to Invasive Fungal Infection in Preterm Neonates With Fungal Colonization. *Pediatrics.* 2006; 118(6); 2359-2364
7. Baley JE. Neonatal candidiasis: the current challenge. *Clin Perinatol.* 1991; 18(2): 263-280.
8. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients: the National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(4): 319–324.
9. Rowen J. Fungal Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases.* 2001; 2(1): 107-114.

10. Kicklighter S. Antifungal Agents and Fungal Prophylaxis in the Neonate. *Neo Reviews*. 2002; 3(12): 249-255.
11. Williams K, Kearns G. Lipid amphotericin preparations. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(6): 567–569.
12. Kaufman D. Strategies for Prevention of Neonatal Invasive Candidiasis. *Seminars in Perinatology*. 2003; 27(5): 414-424.
13. Kaufman D, Boyle R, Hazen K et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001; 345(23): 1660–1666.
14. San Gil E, Odio C. Candidiasis Sistémica en Recién Nacidos. *Rev. Cost. Cienc. Méd*. 1988; 9(1):47-54.
15. Odio C, Araya R, Pinto L, Castro C, Vasquez S, Alfaro B, Sáenz A, Herrera M, y Walsh T. Caspofungin Therapy of Neonates With Invasive Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(12): 1093–1097.
16. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Oskan H, Cetinkava M. Neonatal candidiasis: results of an 8 year study. *Pediatrics International*. 2012; 54(3): 341-349.
17. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol*. 2013; 30(2):131-41.
18. Remington J, Klein J. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 1107-1128.
19. 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(6):504-8.

20. Rotrosen D, Calderone RA, Edwards JE. Adherence of *Candida* species to host tissues and plastic surfaces. *Rev Infect Dis.* 1986; 8(1):73-85.

21 Zaoutis T, Walsh TJ. Antifungal therapy for neonatal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20(6):592-7.

Anexos

Tablas y Gráficos

Tabla 1. Edades de ingreso, al diagnóstico y de estancia hospitalaria.

	Edad Ingreso HNN (días)	Edad al Dx (días)	Días de estancia al Dx
Mínimo	0	6	1
Máximo	74	87	87
Promedio	11	36	29

Tabla 2. Casos de Candidiasis sistémica por cada año de estudio.

Año	Casos (absoluto)	Egresos SECIN (total)	% de egresos con Candidiasis	Casos por c/ 1000 egresos
2005	3	888	0.34	3.4
2006	3	733	0.41	4.1
2007	5	833	0.6	6
2008	7	903	0.77	7.7
2009	7	782	0.9	9
Total/ Promedio	25	4139 / 828	0.6	6

Tabla 3. Clasificación del recién nacido con candidemia por peso al nacer.

Rangos de peso al nacer	Cantidad		Clasificación por peso al nacer	
	Absoluta	Porcentaje		Cantidad (% acumulado)
<1000g	6	24%	EBPN (<1000g)	24%
1000-1499g	5	20%	MBPN (<1500g)	44%
1500-2499g	7	28%	BPN (<2500g)	72%
2500-3500g	7	28%	AEG (>2500g)	28%

EBPN: extremado bajo peso al nacer; **MBPN:** muy bajo peso al nacer;
BPN: bajo peso al nacer; **AEG:** adecuado (peso al nacer) para edad gestacional

Tabla 4. Clasificación del recién nacido con candidemia por edad gestacional.

Clasificación del Recién Nacido	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
RNT (≥ 37 semns)	8	32%
RNP (< 37 semns)	17	68%
EG del Recién Nacido		
	EG: semanas	
Mínima	26	
Máxima	41	
Promedio	33	

Gráfico 1. Clasificación del recién nacido con candidemia por edad gestacional al nacer.

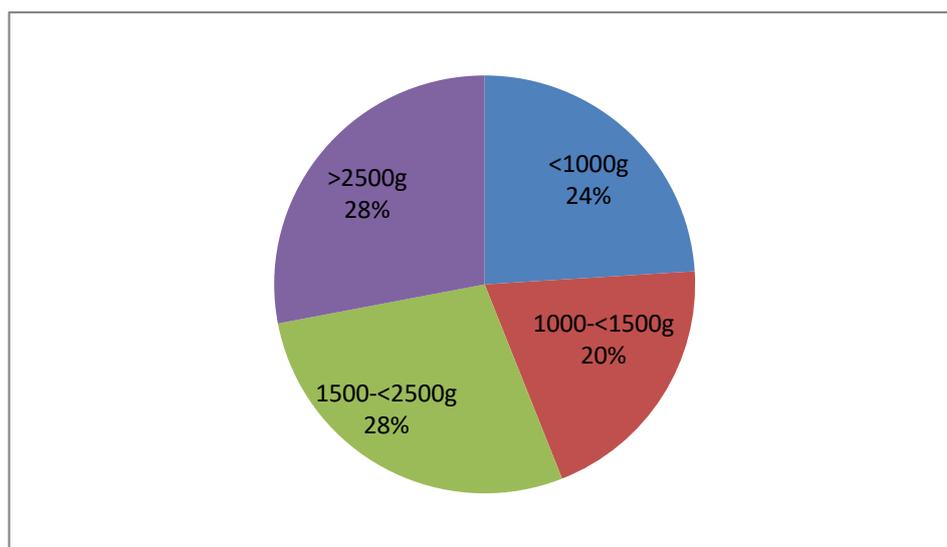
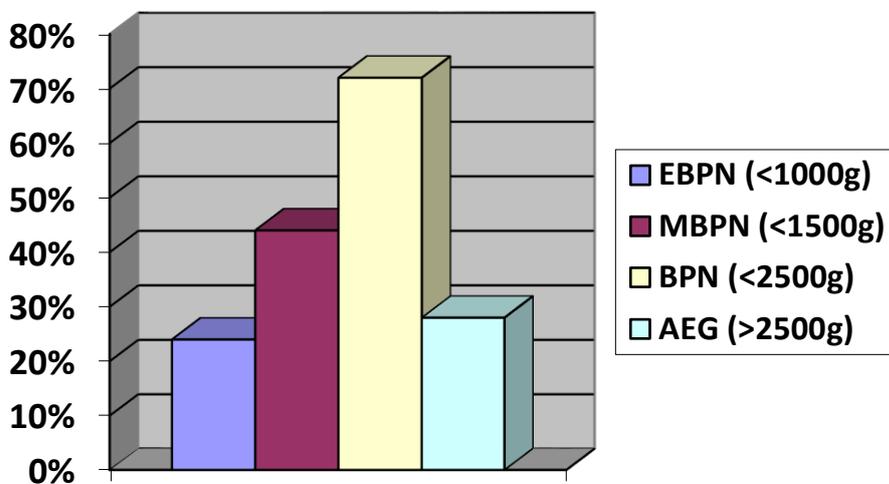


Gráfico 2. Clasificación del recién nacido con candidemia por peso al nacer.



EBPN: extremado bajo peso al nacer; **MBPN:** muy bajo peso al nacer; **BPN:** bajo peso al nacer; **AEG:** adecuado (peso al nacer) para edad gestacional.

Gráfico 3. Tipo de parto

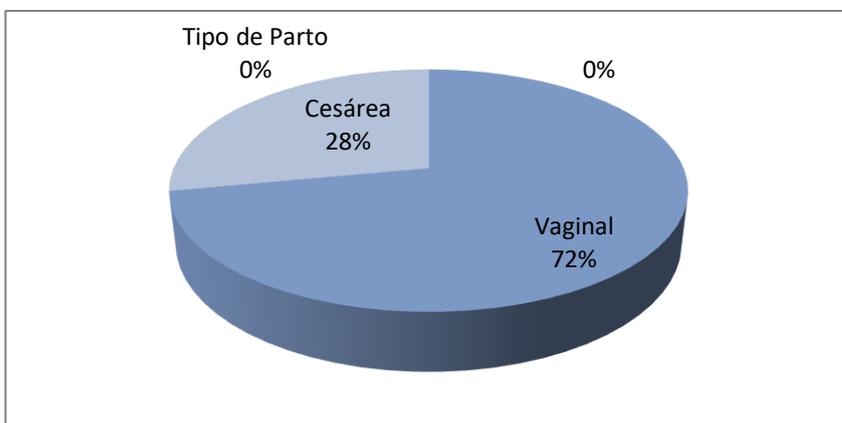


Tabla 5. Intubación más ventilación y duración en días.

Antecedente de IET y VMA	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
No	7	28%
Sí	18	72%
Duración de VMA	Días	
Mínimo	2	
Máximo	74	
Promedio	33	

IET: intubación endotraqueal; **VMA:** ventilación mecánica asistida

Tabla 6. Nutrición parenteral (NPT) y duración en días.

Nutrición Parenteral (NPT)	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
No	3	12%
Sí	22	88%
Duración de NPT	Duración (días)	
Mínimo	3	
Máximo	74	
Promedio	27	

Tabla 7. Cateter Venoso Central y duración en días.

Cateter Venoso Central (CVC)	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
Si	23	92%
No	2	8%
Duración de CVC	Días	
Mínimo	4	
Máximo	70	
Promedio	26	

Tabla 8. Tipos de Cateter Venoso Central.

Tipo de Cateter Venoso Central (CVC)	Cantidad	
	Absoluto	Porcentaje
PICC MS's	7	30%
PICC MI's	6	26%
Subclavio	2	9%
Femoral	3	13%
CVU y PICC	4	18%
CVU	1	4%

PICC: Catéter central de inserción periférica; **MS's:** miembros superiores
MI's: miembros inferiores; **CVU:** catéter venoso umbilical

Tabla 9. Cateter Venoso Umbilical y duración en días.

Cateter Venoso Umbilical (CVU)	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
No	20	80%
Sí	5	20%
Duración de CVU	Días	
Mínimo	2	
Máximo	16	
Promedio	7	

Tabla 10. Antecedente de cirugía previa y días de postoperatorio.

Cirugía Previa	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
No	12	48%
Sí	13	52%
Días Postoperatorio	Días	
Mínimo	1	
Máximo	71	
Promedio	25	

Gráfico 4. Especies de *Candida* aisladas.

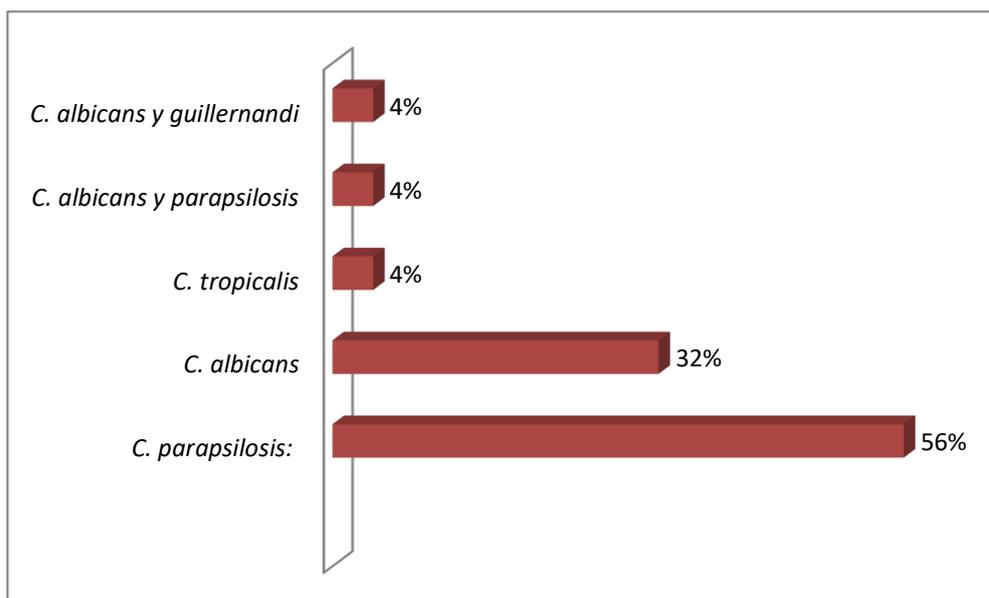


Tabla 11. Sitios de aislamiento de *Candida*.

Sitio(s) de aislamiento	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
Sólo sanguíneo	23	92%
Sangre y meninges	2	8%
Orina	0	0

Tabla 12. Alteraciones de laboratorio asociadas a candidiasis sistémica.

Alteraciones de Laboratorio asociadas	Cantidad	
	Absoluta	Porcentaje
Plaquetopenia	19	76 %
Hiperglicemia	5	20 %
Neutropenia	1	4%

Gráfico 5. Tratamiento.

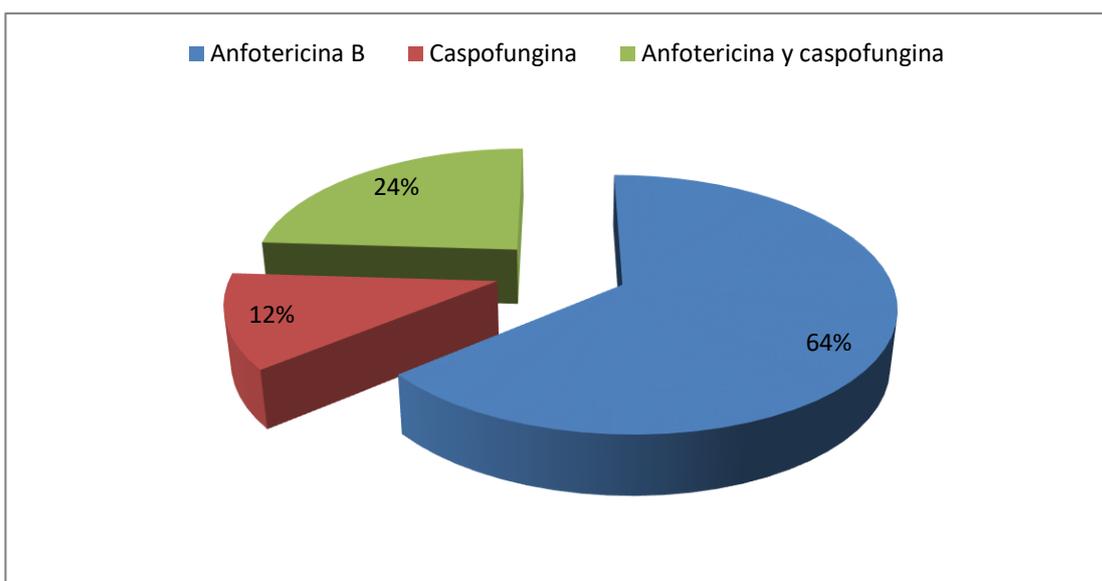


Tabla 13. Mortalidad según peso al nacer.

Peso al nacer	Total de Casos	Fallecidos	
		Absolutos	%
<1000g	6	4	67%
1000 – 1500g	5	2	40%
1500-2500g	7	2	28%
2500-3500g	7	2	28%
Total	25	10	40%

Tabla 14. Mortalidad según especie de *Candida*.

Especie de <i>Candida</i>	Total	Fallecidos	
	Absoluto	Absoluto	%
<i>C. parapsilosis</i> :	14	7	50%
<i>C. albicans</i>	8	3	37%
<i>C. tropicalis</i>	1	0	0
<i>C. albicans</i> y <i>parapsilosis</i>	1	0	0
<i>C. albicans</i> y <i>guilliermondii</i>	1	0	0
Total	25	10	40%

Hoja de Recolección de Datos

1. Ficha de Identificación:

expediente: _____

Edad al diagnóstico: _____ días

Edad de ingreso al HNN: _____ Días de hospitalizado al Dx:
_____ días

Sexo: 1. Masculino: _____ 2. Femenino: _____

2. Antecedentes Perinatales y Factores de Riesgo:

Edad materna: 1. < 15 años _____ 2. 15 a 35 años _____ 3. >35 años _____

Control prenatal adecuado: 1. Si: _____ 2. No: _____

Patología prenatal: 1. Si: _____ 2. No: _____ Cuál: 1. _____ 2. _____

Antibióticos antenatales: 1. Si: _____ 2. No: _____ Cual: _____

Clasificación del RN: 1. RNP: _____ 2. RNT: _____ 3. RNPost: _____ EG: _____
_____ semns

Tipo de Parto: 1. Vaginal _____ 2. Cesárea _____

Peso al nacer: 1. < 1000g _____ 2. 1000 a < 1500g _____ 3. 1500 a < 2500g _____
4. 2500 a < 3500g _____ 5. > 3500g _____

Uso de esteroides posnatales: 1. Si: _____ 2. No: _____

Uso de antibióticos previos a candidiasis: 1. Si _____ 2. No: _____

Cuales antibióticos: 1. _____ 2. _____ 3. _____

Duración de antibióticos al Dx: 1. _____ días 2. _____ días 3. _____ días)

Intubación endotraqueal: 1. Si: _____ 2. No: _____ Días TET al Dx: _____
_____ días

Nutrición parenteral previa al episodio: 1. Si: _____ 2. No: _____ Días al Dx: _____
_____ días

Acceso vascular central: 1. Si: _____ 2. No: _____ Días al Dx: _____
_____ días

Tipo de Acceso vascular central: _____

Catéteres umbilicales: 1. Si: _____ 2. No: _____ Días al Dx: _____ días

Cirugías mayores: 1. Si: _____ 2. No: _____ Días PO al Dx: _____ días

Candida cutánea: 1. Si: _____ 2. No: _____ Días al Dx: _____ días

3. Manifestaciones Clínicas:

Lugar de aislamiento inicial (foco inicial):

1. Sangre: _____ 2. LCR: _____ 3. Orina: _____ 4. Líquido articular: _____

5. Piel: _____ Mucosas: _____ Otros: _____

Niveles de Compromiso:

1. Sangre: _____ 2. Meningitis: _____ 3. Artritis: _____ 4. Endocarditis: _____

5. Renal: _____ 7. Otras: _____

4. Manifestaciones de Laboratorio:

Trombocitopenia: 1. Si: _____ 2. No: _____

Hiperglicemia: 1. Si: _____ 2. No: _____

Neutropenia: 1. Si: _____ 2. No: _____

5. Tratamiento:

Tratamiento antifúngico: 1. Anfotericina: _____ 2. Caspofungina:

_____ Duración del tratamiento antifúngico: 1. _____ días 2. _____ días

6. Mortalidad:

Mortalidad asociada: 1. Si: _____ 2. No: _____