

CANDIDIASIS SISTEMICA EN RECIEN NACIDOS

Enrique San Gil*, Carla Ma. Odio*

RESUMEN

La candidiasis sistémica constituye una causa importante de morbimortalidad, en los recién nacidos atendidos en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Se revisó retrospectivamente 23 expedientes de neonatos atendidos en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Nacional de Niños entre enero de 1984 y enero de 1987, con diagnóstico de egreso o defunción de candidiasis sistémica, documentada por cultivos positivos en uno o más focos o fluidos corporales.

En la mayoría de los casos revisados se encontró los siguientes factores de riesgo: uso de antibióticos de amplio espectro por 7 días o más (100%), presencia de catéteres intravenosos y/o intrarteriales (100%), recién nacidos de pretérmino (78%), colonización mucocutánea previa (65%), tubo endotraqueal por 48 horas o más (65%), alimentación parenteral (52%), y peso menor a los 1.500 g (39%).

Otros factores de riesgo que han sido descritos fueron encontrados con menos frecuencia como: sondas de tórax (26%), cirugía previa (22%), catéter vesical y ventriculostomía (4% cada uno).

Solo 10 recién nacidos fueron tratados con antimicóticos, en éstos pacientes la respuesta clínica al tratamiento fue de un día en todos ellos.

Fallecieron 8 (35%) pacientes, pero en ningún caso se atribuyó la muerte a la candidiasis. En esta revisión, se identificó varios factores que favorecieron la aparición de candidiasis. [Rev Cost. Cienc. Méd. 1988; 9(1):47-54].

INTRODUCCIÓN

La candidiasis sistémica es una infección oportunista frecuente en pacientes con depresión o inmadurez de su sistema inmunológico, como es el caso de los recién nacidos, sobre todo en aquellos de pretérmino.

Se ha descrito infecciones por *Candida* en casi todos los órganos; con mayor o menor frecuencia; hay reportes de afección de meninges, ojos, huesos, riñones, corazón, así como también en otras localizaciones menos frecuentes, como en las articulaciones (3, 10, 11, 12, 22).

Los neonatos son más susceptibles a este tipo de infecciones, debido a la inmadurez de su sistema inmunológico y a la menor resistencia de sus barreras anatómicas a éstos agentes; éste tipo de pacientes tiene niveles bajos de complemento e inmunoglobulinas, defectos en la fagocitosis y en la opsonización (17,21).

Varios autores han señalado que la habilidad de los leucocitos para la fagocitosis no tiene diferencias significativas si se compara esta entre adultos y recién nacidos, de término y de pretérmino; sin embargo, sí hay diferencias significativas si se compara la

* Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

habilidad de los leucocitos para matar a los microorganismos, habilidad que no está influida por factores séricos (14,16,18,25).

La deficiencia de los leucocitos de los recién nacidos para dominar la infección por *Candida* se ve agravada por la inmadurez de la inmunidad mediada por células (7,15).

Varios estudios han sugerido factores de riesgo, como el uso de antibióticos de amplio espectro, la prematuridad y la presencia de catéteres intravenosos y/o intrarteriales; entre otros factores, relacionándolos con la aparición de candidiasis sistémica (1, 3, 4, 5, 9, 11, 15, 20, 24).

En el Hospital Nacional de Niños se desconocía la frecuencia de la candidiasis sistémica en recién nacidos, sus características en cuanto a la presentación clínica, el tipo de factores de riesgo, la evolución y el manejo de éste tipo de infecciones, por lo que se efectuó la presente revisión.

MATERIAL Y METODOS

Se revisó, en forma retrospectiva, los expedientes de recién nacidos internados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", de San José, Costa Rica, de enero de 1984 a enero de 1987, con diagnóstico de egreso o muerte de candidiasis sistémica.

Se hizo además una revisión de los cultivos de sangre en la sección de Bacteriología. Se definió como candidiasis sistémica la presencia como mínimo de un cultivo positivo por *C. albicans* en uno o más fluidos corporales. En todos los pacientes se anotó la edad en que hubo sintomatología relacionada con la candidiasis, la edad gestacional, la causa de ingreso de los pacientes, la patología asociada, la

condición clínica en el momento del diagnóstico de candidiasis. Se revisó los posibles factores predisponentes, los focos y/o fluidos con *Candida sp.*, la bacteriología concomitante, el manejo que se le dio a la candidiasis y la respuesta al tratamiento.

RESULTADOS

Se identificó 24 pacientes con las características anotadas; sin embargo, uno de los expedientes no estaba disponible para su revisión, por lo que se analizó 23 expedientes.

La edad promedio al infectarse con *Candida* fue de $19,28 \pm 11,99$ días, con un ámbito de 2 a 51 días, y una mediana de 19 días. La edad gestacional promedio fue de $34,90 \pm 3,93$ semanas, con un ámbito de 29 a 42 semanas y una mediana de 34 semanas, el peso promedio al nacer fue de $2028,80 \pm 971,32$ gramos, con un ámbito de 865 a 4.340 gramos y una mediana de 2.090 gramos.

Al infectarse con *Candida albicans* 17 (74%) pacientes no tenían aspecto séptico y su condición clínica era estable, 4 (17%) pacientes tenían aspecto séptico, pálido y terroso al infectarse, mientras que 2 (9%) pacientes se encontraban graves, en estado de "shock"

Trece (57%) pacientes con cultivos positivos por *Candida albicans* no fueron tratados, 8 (62%) de ellos porque al reportarse el cultivo positivo por *Candida* el paciente no tenía aspecto séptico, 3 (25%) no recibieron tratamiento porque se consideró a la *Candida* como un contaminante, y 2 (15%) habían fallecido al reportarse el cultivo positivo por *Candida*.

En ninguno de los pacientes se reportó efectos adversos, clínicos o de laboratorio. La mitad de los pacientes que fallecieron pesaban menos de 2.000 g.

CUADRO 1

FACTORES PREDISPONENTES PARA LA CANDIDIASIS EN RECIEN NACIDOS (N = 23)

	MEDIA ± DS	AMBITO	MEDIANA
1. Estancia hospitalaria	51,17 ± 43,01	8–190	41
		Nº de pacientes	%
2. Antibióticos de amplio espectro por 7 días o más		23	100
3. Líneas venosas y/o arteriales		23	100
4. Recién nacido pretérmino		18	78
5. Colonización mucocutánea previa		15	65
6. Tubo endotraqueal por 48 hrs. o más		15	65
7. Alimentación parenteral		12	52
8. Peso menor de 1.500 g		9	39
9. Sonda de tórax		6	26
10. Cirugía previa		5	22
11. Catéter vesical		1	4
12. Ventriculostomía		1	4

FUENTE: Hospital Nacional de Niños, 1984-1987.

CUADRO 2

AISLAMIENTO DE *CANDIDA ALBICANS* EN RECIEN NACIDOS (Nº = 23)

	N ^o	%
Aislamiento (+) de <i>Candida albicans</i>	23	100
Foco o fluido: Sangre	22	96
Tráquea	3	13
Orina	3	13
* TGI (Boca)	1	4
Pacientes con más de un foco o fluido (+) por <i>Candida albicans</i>	4	17
<i>C. albicans</i> en sangre, tráquea y orina	2	9
<i>C. albicans</i> en sangre y boca	1	4
<i>C. albicans</i> en sangre y orina	1	4

FUENTE: Hospital Nacional de Niños 1984-1987

* Tracto gastrointestinal.

CUADRO 3

MANEJO DE LA CANDIDIASIS EN 23 RECIEN NACIDOS

	No.	%	
Sin tratamiento	13	57	
Con tratamiento	10	43	
Anfotericina B + 5-Flucitocina	9	39	
Anfotericina B (solamente)	1	4	
Dosis acumuladas (mg/Kg)	Media ± DS	Ambito	Mediana
Anfotericina B	9.68 ± 5.92	0.72-17.50	16.3
5-Flucitocina	1.397,11 ± 1.230,55	200-3.893	909
Duración del tratamiento (días)	Media ± DS	Ambito	Mediana
Anfotericina B	14 ± 7,81	3-26	15,5
5-Flucitocina	10 ± 8.74	2-26	6
Tratamiento continuo	9	90	
Tratamiento alterno	1	10	

FUENTE: Hospital Nacional de Niños 1984-1987

CUADRO 4
RESPUESTA AL TRATAMIENTO PARA LA CANDIDIASIS SISTEMICA
EN RECIEN NACIDOS (N = 23)

		N ^o	%	
Vivos		15	65	
Muertos		8	35	
Por candidiasis		0	0	
Por otras causas		8	100	
Duración para la respuesta clínica al tratamiento: 1 día				
Duración para negativizar cultivos		Media ± DS	Ambito	Mediana
(días)	Sangre	2,14 ± 1,67	1-5	1
	Tráquea*	1	-	

* NOTA: Sólo en un paciente hubo cultivo de secreción traqueal (+) por *Candida albicans*.

FUENTE: Hospital Nacional de Niños 1984-1987.

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha descrito, cada vez con mayor frecuencia, la importancia de las infecciones por *Candida albicans* en los recién nacidos, sobre todo en aquellos internados en Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (24). En Costa Rica no se había estudiado esta patología en recién nacidos, por lo que consideramos importante investigarla, para así poder comparar nuestra casuística con lo reportado en la literatura. Los recién nacidos de pretérmino, pequeños para la edad gestacional, son los más susceptibles a éste tipo de infecciones. Se ha reportado sepsis por *Candida* en un 34 por ciento de los recién nacidos con peso menor a 1.500 g (3,11). Nueve (39%) de nuestros pacientes tenían peso de 1.500 g o menos, otros autores repor-

tan que un 0,9 por ciento de todas las admisiones y un 4,5 por ciento de los recién nacidos con peso menor a 1.500 g presentan esta seria complicación (24).

Se ha demostrado que la candidiasis no es una infección que ocurre al azar, sino que hay factores de riesgo identificables, como lo demuestran éste y otros estudios (24).

El uso prolongado de alimentación parenteral, incluyendo emulsiones con grasa, está asociada con candidemia e infecciones por *Candida* en otras localizaciones (19,24). Se han planteado varias hipótesis para explicar esto, y son las siguientes:

- I. La alimentación parenteral es un excelente medio de cultivo para los hongos (5),
- II. Los catéteres usados son un sitio de fácil anidación de hongos, una

vez que éstos están en la sangre (4,6), y
III. La desconexión y conexión frecuente de los catéteres para administrar medicamentos facilita la entrada de microorganismos (1,4,5). En 12 (52%) de nuestros pacientes se usó alimentación parenteral.

En nuestros pacientes, se usó un promedio 3,6 antibióticos de amplio espectro; se ha anotado ésta como la variable más significativa. El uso prolongado de antibióticos suprime la flora bacteriana normal, con lo que se permite la aparición de organismos oportunistas como *Candida*, lo mismo sucede con pacientes inmunocomprometidos con antibióticos por tiempo prolongado (20,24).

En todos nuestros pacientes la infección por *Candida* fue adquirida, ya que la edad promedio en que hubo manifestaciones clínicas relacionadas con la candidiasis fue de 19 días.

A diferencia de lo reportado por otros autores (3, 8, 9, 12, 23) en la mayoría de nuestros pacientes se cultivó *Candida* de un foco o fluido; solo en 4 pacientes se aisló *Candida* de más de un foco, éste sin tomar en cuenta la candidiasis mucocutánea que se encontró en 15 de los pacientes, lo que constituye un hallazgo común, sobre todo en recién nacidos de muy bajo peso (9).

En nuestra casuística encontramos que la presencia de un tubo endotraqueal está asociado en forma significativa con la aparición de candidemia, ya que 15 (65%) de nuestros pacientes estuvieron intubados por 48 horas o más; lo anterior coincide con lo encontrado por Weese-Mayer y colaboradores en su revisión (24).

Los reportes recientes sugieren que todos los recién nacidos con candide-

mia deben ser tratados con anfotericina B y 5 fluorocitosina (3, 8, 11, 13, 23). Los factores predisponentes señalados en éste y otros estudios, pueden considerarse factores causales de candidiasis sistémica, como lo muestra Bailar y colaboradores (2). Por lo tanto, siempre se debe tener en mente esta infección micótica en los pacientes con los factores predisponentes ya citados, y manifestaciones clínicas de sepsis. Consideramos muy importante tomar en cuenta los factores de riesgo que favorecen esta infección micótica, para minimizarlos dentro de lo posible. Es importante también tener un alto índice de sospecha ante un recién nacido con un cuadro de sepsis que no responde a la antibioticoterapia antibacteriana y que tiene uno o varios de los factores de riesgo.

ABSTRACT

Systemic Candidiasis constitutes an important cause of morbimortality in newborns, in Intensive Care Units. Retrospectively, we reviewed 23 case histories of newborns in the Neonatal Intensive Care Unit of the National Children 's Hospital San José, Costa Rica (Hospital Nacional de Niños) from January 1984 to January 1987, with an release or death diagnosis of Systemic Candidiasis; based on positive cultures in one or more sites or corporal fluids.

In most of the cases reviewed the following risk factors; were found: use of broad spectrum antibiotics for 7 days or more (100%), presence of intra venous catheters and/or intra-arterial catheters (100%), preterm newborns (78%), previous mucocutaneous colonization (65%), TPN (52%), and a weight of less than 1.500 g (39%).

Other risk factors described were found with less frequency, such as: thoracic intubation (26%), previous surgery (22%), vesical catheter and ventriculostomy (4%). Only 10 newborns were treated with antimycotics, the patients responded clinically in one day.

Eight of the patients died (35%), but in no case was the death attributed to Candidiasis. In this review, several factors were identified, that favoured the development of Candidiasis. The most important were a prolonged use of antibiotics (100%), the presence of venous and/or arterial catheters (100%), a previous mucocutaneous colonization (65%), a prolonged endotraqueal intubation (65%), and the use of parenteral feeding (52%).

BIBLIOGRAFIA

1. Ashcraft KW, Leape LL. Candida sepsis complicating parenteral feeding. *JAMA* 212: 454-456.
2. Bailar JC III, Louis TA, Lavori PW. Studies without internal controls. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311:156-162.
3. Baley J, Kliegman R, Fanaroff A. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: Clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984; 73:144-152.
4. Boeckman CR, Krill CE Jr. Bacterial and fungal infections complicating parenteral alimentation in infants and children. *J. Pediatr. Surg.* 1970; 5:117-126.
5. Curry CR, Quie PO. Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285:1221-1225.
6. DeGregorio MW, Lee WF, Linker CA. Fungal infections in parents with acute leukemia. *Am. J. Med.* 1982; 73:543-548.
7. Dossett JH. Microbial defenses of the child and man. *Pediatr. Clin. North Am.* 1972; 19:355-368.
8. Faix RG. Systemic Candida infections in infants in intensive care nurseries High incidence of central nervous system involvement. *J. Pediatr.* 1984; 105:616-622.
9. Hageman JR, Stenske J, Keuler H. Candida colonization and infection in very low birth weight infants in the intensive care nursery. *Pediatr. Res* 1985; 19:1407A.
10. Johnson DE, Bass JL, Thompson TR, Foker JE, Speert DP, Kaplan EL. Candida Septicemia and Right Atrial Mass Secondary to Umbilical Vein Catheterization. *Am. J. Dis. Child* 1981; 135:275-277.
11. Johnson D, Thompson T, Green T. Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (less 1.500 grams). *Pediatrics* 1984; 73:138-143.
12. Keller M, Selecs BB Jr, Mlish ME. Systemic candidiasis in infants. *Am. J. Dis. Child.* 1977; 131 :1260-1263.
13. Koldin MH, Medoff G. Quimioterapia antimicótica. *Pediatr. Clin. North Am.* 1983; 1:47-58.
14. Lehrer RL, Cune MJ. Interaction of *Candida albicans* with human leukocytes and serum. *J Bact* 1969; 98:996-1000.
15. Matsaniotis N, Economou-Mavrou C, Tsenghi C. Low mitotic activity of peripheral lymphocytes during the first two years of life. *Arch Dis Child* 1967; 42: 549-554.
16. McCracken GH, Eichenwald HF. Leukocyte function and the development of opsonic and complement activity in the neonate. *Am J Dis Child* 1971; 121: 120-128.
17. Miller ME. Host defenses in the neonate. Monographs in Neonatology. New York: Grune and Stratton, 1978: 2-18.
18. Morelli R, Rosenberg LT. The role of complement in the phagocytosis of *Candida albicans* by mouse peripheral blood leukocytes. *J Immun* 1971; 107: 476-482.

19. Noble HB, Lune ED. Candida osteomyelitis and arthritis from hyperalimentation therapy. *J Bone Joint Surg* 1974; 56: 825-829.
20. Seelig M. The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections. *Am. J. Med.* 1966; 40:887-917.
21. Shigeoka AO, Santos JI, Hill H Functional analysis of neutrophil granulocytes from healthy infected and stressed neonates. *J. Pediatr.* 1978; 95:454-459.
22. Wall BA, Weinblatt ME, Darnall JT, Muss H. *Candida Tropicalis* Arthritis and Bursitis. *JAMA* 1982; 248: 1098-1 099.
23. Ward RM, Sattler FR, Dalton AS. Assessment of antifungal therapy in a 800 gram infant with candidal arthritis and osteomyelitis. *Pediatrics* 1983; 72: 234-238.
24. Weese-MaYer DE, Wheeler D, Brouillette RT. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case control study. *The Pediatr. Infect. Dis. J.* 1987; 6: 190-196.
25. Xanthou M, Valassi-Adam E, Kintzonidou E, Matsaniotis N. Phagocytosis and Killing ability of *Candida albicans* by blood leukocytes of healthy term and preterm babies. *Arch Dis Child* 1975; 50: 72-75.