

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURI

IPK

TITULO: COMPORTAMIENTO DE LA CANDIDIASIS INVASIVA EN DOS
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

Enero 2013 - Abril 2014.

Autora: Dra. Ana María Santisteban Portas

Tutores:

Dra. C. Ida González Núñez

Dra.C. Tania Roig Álvarez

Asesores:

Dr. Gerardo Martínez Machín

Profesor Auxiliar de Microbiología

Lic. Mayda Perurena Lancha

Profesor Asistente de Microbiología.

TRABAJO PARA OPTAR POR EL TITULO DE MASTER EN INFECTOLOGIA Y
ENFERMEDADES TROPICALES.

Septiembre 2014

Agradecimientos:

Alcanzar una meta, requiere del esfuerzo y la confianza en sí mismo, tensión e insomnio son dos sucesos cotidianos mientras dura el empeño.

Pero las metas no se alcanzan solas. Parecerán distantes sin el estímulo, sin la enseñanza, sin la voluntad de otros.

Es por eso, que al concluir este trabajo, siento el deber de agradecer:

A mis tutoras:

Por su inestimable ayuda, paciencia, dedicación y consejos, sin los que no hubiera sido posible la realización de este estudio; laborando con nosotros en cada una de las investigaciones, alentándonos para con ello, alcanzar nuestra meta.

A los profesores del IPK:

Ejemplos de virtuosismo y responsabilidad, profesionalismo y espíritu de superación.

*A mis compañeros del hospital Eusebio Hernández:
Por su estímulo constante.*

*A mi compañero:
Por su ayuda incondicional.*

*A todos:
Los que de una u otra forma han contribuido a mi formación como profesional, a todos:*

Muchas gracias.

DEDICATORIA:

A mis padres,

A quién le debo todo, cuanto soy y he logrado.

A mis hijos,

Por el tiempo que les he robado.

SÍNTESIS

Síntesis:

Resulta de gran interés conocer en cada servicio las especies de *candidas* que circulan, y la susceptibilidad a los antifúngicos para trazar estrategias preventivas y curativas oportunas y eficaces. Se realizó un estudio analítico transversal, para analizar el comportamiento de la candidiasis invasiva en dos unidades neonatales. Se estudiaron 325 neonatos, con edad mayor de 48 horas. La incidencia de candidiasis invasiva, fue similar en ambos hospitales (González Coro 3,4% y Eusebio Hernández 2,6%; $p=0,9250$). Todas las *candidas* fueron *C. parapsilosis* y las cepas fueron susceptibles a los antifúngicos analizados. El peso al nacer fue significativamente inferior en los neonatos con candidiasis ($p=0,0379$). La edad total y el número total de procedimientos invasivos fue significativamente superior en los pacientes con candidiasis ($p=0,0133$ y $p=0,0195$; respectivamente). La edad mayor de 14 días, el uso de antibióticos y la alimentación parenteral, incrementó el riesgo de candidiasis invasiva (RP=4,35; IC95%=1,25-15,13; $p=0,0281$, y $p=0,000$; y RP=11,45; IC95%=1,47-89,36; $p=0,0080$; respectivamente). A menor peso al nacer y mayor número de procedimientos se incrementa el riesgo de candidiasis. ($p=0,0499$ y $p=0,000$; respectivamente). La hipoactividad fue el signo clínico más frecuente (33,3%), seguido del enlentecimiento del llenado capilar y la distensión abdominal (25%). El 100% de los neonatos presentó lactacidemia. La mortalidad fue significativamente superior en los pacientes con candidiasis (30% versus 4,8%; $p=0,0063$). La candidiasis invasiva no es un problema de salud significativo, pero aporta mortalidad cuando se asocia a otras comorbilidades. Los factores asociados a la candidiasis son similares a lo que se reporta internacionalmente.

ÍNDICE

	Pág.
I INTRODUCCIÒN	
1.1 Introducció	8
1.2 Hipótesis	11
1.3 Objetivos de la investigación	12
II- MARCO TEÒRICO	14
III- DISEÑO METODOLÒGICO	38
3.1 Consideraciones Éticas	46
IV- RESULTADOS Y DISCUSIÒN	48
4.1 Resultados	49
4.2 Discusión	62
V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	72
5.1 Conclusiones	73
5.2 Recomendaciones	74
VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
VII- ANEXOS	

I. INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

En los servicios de neonatología se producen infecciones nosocomiales por gérmenes gram positivos (*Estafilococos coagulasa negativo* y *Estafilococos aureus*), por gram negativos (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomona* y *Enterobacterias*) y por especies de *candidas* ¹⁻⁴.

La incidencia de infección por *candidas* en los recién nacidos muy bajo peso (RNMBP) oscila entre un 3-15% ⁵⁻⁷ y la mortalidad entre el 10-40% ⁸⁻¹⁰. En este tipo de pacientes con frecuencia se presentan varios factores, que predisponen a la infección por hongos lo cual los hace más susceptibles, entre los que se destacan: el uso de medicamentos como antibióticos de amplio espectro, esteroides, inhibidores de receptores de histamina ², aminoácidos y lípidos; procedimientos invasivos y estadía prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) ¹¹⁻¹³.

El primer paso de la infección por especies de *candidas* es la colonización de la piel y el tracto gastrointestinal; entre un 4-20% de los neonatos se colonizan en la primera semana. La colonización puede ser vertical, adquirida del tracto genitourinario o gastrointestinal materno durante el período perinatal o vía horizontal adquirida del personal que labora en la UCIN o a través de infusiones endovenosas contaminadas. *C. albicans* es usualmente transmitida verticalmente y *C. parapsilosis* es transmitida horizontalmente ⁷⁻¹³.

El tipo de especie de *candida* predominante varía según la edad del paciente y la zona geográfica, *Candida albicans* es la especie más frecuente en todas las regiones; en EUA y Europa le siguen en orden de frecuencia *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, mientras que en América Latina y España la segunda especie predominante es *C. parapsilosis* ¹⁴⁻¹⁶. Otras especies identificadas son

C.krusei, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. pelliculosa*, *C. guilliermondii* y *C. dublinensis*.

La infección primaria por *candida* generalmente se establece en el torrente circulatorio, puede que quede limitada a este sitio o que se envíen émbolos sépticos y se produzca daño orgánico final en pulmón, sistema nervioso central, ojos, corazón, sistema urinario, hígado, bazo, intestino y sistema osteomioarticular 17-21.

El cuadro clínico es inespecífico, se reportan con mayor frecuencia inestabilidad térmica, síndrome de dificultad respiratoria, distensión abdominal, residuo gástrico, apnea, bradicardia o taquicardia, letargia, apatía y mala perfusión 6,22. Los hallazgos de laboratorio clínico son también equívocos, se reporta leucopenia, leucocitosis e incremento del coeficiente granulocitos inmaduros/ granulocitos totales en el 40-60% de los casos. La trombocitopenia está presente en el 20-55% de los neonatos infectados 4,22,23.

En Cuba con el incremento de la sobrevivencia de los recién nacidos menores de 1500g, pueden ser más frecuentes los aislamientos de especies de *candidas* en las UCIN. Hasta el momento solo se ha investigado sobre esta temática en el servicio de neonatología del Hospital González Coro donde las especies de *candidas* predominantes como colonizantes e infectantes son las *no albicans* y dentro de ellas la *C. parapsilosis*. De forma general se aprecia en ese servicio una resistencia al Fluconazol del 7% y todas las especies analizadas fueron sensibles al anfotericina B.(datos no publicados).

En esta misma Institución, se diagnosticaron 14 episodios de *candidiasis* invasiva ,en 12 neonatos en los últimos 5 años y la mortalidad fue de 17% (datos no publicados)

En esta casuística la mayor incidencia se observó en los menores de 1000 gramos y en los menores de 30 semanas (11,8% y 12,2%; respectivamente); los cuales tienen un riesgo de 30 y 27,8 veces más de adquirir esta infección al usar como nivel de referencia el peso al nacer ≥ 2500 gramos y la edad gestacional ≥ 37 semanas; respectivamente. A menor peso y edad gestacional al nacer se incrementó el riesgo de *candidiasis* invasiva (datos no publicados)

Reconocer el tipo de especie de *candidas* que predomina en cada servicio y su susceptibilidad a los antimicóticos disponibles, es de suma importancia para trazar estrategias preventivas efectivas y prudentes y para orientar adecuadamente el tratamiento empírico oportuno, ante la sospecha clínica de esta enfermedad.

Teniendo en consideración lo antes expuesto se decide investigar el comportamiento de la candidiasis invasiva, en dos servicios de neonatología de la Habana: Los Hospitales Ginecobstétricos Ramón González Coro y Eusebio Hernández que son centros de referencia del paciente menor de 1500g y dar respuesta a las siguientes interrogantes:

¿Cuál es la incidencia de *candidiasis* invasiva en dos unidades de cuidados intensivos neonatales, qué tipo de especie de *candidas* infectante predomina y cuál es la susceptibilidad de las mismas a los antifúngicos?

¿Qué variables perinatales y postnatales se asocian con la *candidiasis* invasiva y qué características clínicas tienen estos neonatos?

1.2 HIPÓTESIS:

La aparición de *candidiasis* invasiva es frecuente en neonatos que requieren cuidados intensivos por más de 48 horas, y se asocia a la realización de procedimientos invasivos, al uso de antibióticos y alimentación parenteral.

1.3 OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir el comportamiento de la *candidiasis* invasiva en dos unidades de cuidados intensivos neonatales de Enero del 2013 a Abril del 2014.

Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de *candidiasis* invasiva en dos unidades de cuidados intensivos neonatales.
- Identificar el tipo de especie de *candidas* infectante que predomina y la susceptibilidad de las mismas a los antifúngicos.
- Determinar la asociación de algunas variables perinatales y postnatales con la *candidiasis* invasiva.
- Describir los signos clínicos, los hallazgos de laboratorio clínico y la evolución al alta de los neonatos con *candidiasis* invasiva.

II. MARCO TEÓRICO

II. MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

Las infecciones por hongos, fundamentalmente por *candidas*, han emergido como una causa importante de infecciones hospitalarias en los recién nacidos ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ²⁴.

De hecho, las especies de *candidas* son los hongos patógenos más frecuentemente aislados en las infecciones oportunistas y pueden producir toda una variedad de manifestaciones clínicas localizadas o generalizadas ²⁴.

La incidencia de infecciones micóticas, en particular por especies de *candidas*, se ha elevado dramáticamente en la década del 80 al 90. Además de causar 86% de todas las infecciones hospitalarias por hongos y entre el 8-15% de las hematógenas, constituyen el cuarto aislamiento más comúnmente recuperado en los cultivos de sangre, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos de Norteamérica (NNTS) ²⁴.

Asimismo, las infecciones micóticas diseminadas ocurren en aproximadamente 6-7% de todos los neonatos admitidos en las UCIN ²⁵; pero su incidencia se correlaciona inversamente con el peso al nacer, pues mientras menor sea este último, mayor será el riesgo de contraer infecciones micóticas invasivas; por ejemplo, en una investigación de 2 847 neonatos de diferentes servicios, el riesgo de candidemia en los que pesaban menos de 800 gramos fue de 8 %, en tanto disminuyó a 3% en los que pesaban más de 1 500 gramos. De acuerdo con esos datos, en los niños que pesan 800 y menos gramos, es 25 veces más elevado el riesgo de candidiasis invasiva ²⁶; a los efectos, en

estudios realizados en diversos países, incluso multicéntricos, se han hallado incidencias de hasta 20%. ^{27-30.}

Las fuentes de candidiasis en las UCIN son frecuentemente endógenas, el proceso primario es la colonización de los neonatos con hongos; aproximadamente 10% de estos se infectan en la primera semana de vida y hasta 64% a las cuatro semanas de estadía hospitalaria ³¹ .

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, presentan enfermedades del tracto gastrointestinal, malnutrición crónica, catéteres venosos centrales, intubación endotraqueal por largo tiempo y otras situaciones que aumentan el peligro de contraerla ³². Brecht ³³ plantea que existe una gran variabilidad en la incidencia de infecciones fúngicas invasivas entre las UCIN, debido a la heterogeneidad de la población atendida en ellas y las prácticas en el cuidado neonatal, particularmente el control de los procesos sépticos, la alimentación enteral y las políticas de uso de antimicrobianos, que devienen potenciales factores de riesgo.

Este riesgo marcadamente incrementado se correlaciona con una tasa de mortalidad que excede el 25% en la mayoría de las casuísticas ¹³ , si bien otros autores la han ubicado cerca de 30% para la candidiasis diseminada: una vez más la *Candida albicans* es el germen patógeno líder de las infecciones oportunistas ³⁴.

La asociación entre prematuridad e infecciones candidiásicas, con aislamiento en muestras de sangre, fue reconocida en 1980 y desde esa fecha hasta 2011, la incidencia de la candidemia se ha elevado de 25 a 123 infectados por 10 000 admitidos en las UCIN ^{8,26,35}.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS CANDIDIASIS INVASIVAS

- **Concepto**

Se denomina candidemia al aislamiento de cualquier especie de *candida* (hongos levaduriformes) en al menos una muestra de hemocultivo ³⁴.

Para diagnosticar una candidiasis invasiva ⁵, es necesario el aislamiento de estos hongos en al menos un cultivo de sangre, y la asociación de manifestaciones clínicas generalizadas o focalizadas sugestivas de esta entidad clínica, pero debe existir un elevado índice de sospecha en presencia de neonatos con factores de riesgo conocidos y evidencias de aislamiento de *candida* en cualquier fluido biológico estéril, aún en ausencia de un hemocultivo positivo ^{34,35}.

- **Patogenia**

Los hongos del género *candida* son potencialmente patógenos o levaduras de reproducción asexual, actualmente con 81 especies reconocidas y la más importante, la *Candida 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: *C. krusei* (cuadros cutáneos y viscerales); *C.*

tropicalis (digestivos, vaginales, broncopulmonares, viscerales); *C. krusei* (vaginales); *C. parapsilosis*; *C. glabrata* y *C. lusitaniae*, entre otras ³⁴⁻³⁶.

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) ³⁵.

Desde el punto de vista morfológico puede presentarse en 2 formas: la levaduriformes o unicelular y la micelar o filamentosa pluricelular; la primera se observa en los frotis cuando está en estado saprofítico ^{35,36}.

La forma unicelular, o mejor, pseudomicelar, consiste en una estructura filamentosa 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 ^{34,35}.

La *Candida 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, la *candida* estimula especialmente la inmunidad celular y cuando esta falla, se producen infecciones con mayor frecuencia ³⁶.

• Factores de riesgo

Las infecciones invasivas fúngicas constituyen la mayor amenaza a la supervivencia y buena evolución en los neonatos pretérmino en las UCIN. Los hongos, particularmente la *candida* spp, 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 ³⁷.

Múltiples autores coinciden en mencionar como factores de riesgo para infecciones fúngicas invasivas los elementos siguientes: ^{33,38-40}.

- 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).

• Formas clínicas de las infecciones invasivas por *candida*

Clasificar las formas de candidiasis invasiva es un reto, aunque algunos autores se han empeñado en este propósito y las han dividido en: candidemias

por colonización del catéter intravascular, candidiasis sistémica y candidiasis congénita, esta última es rara y está asociada a corioamnionitis, funiculitis o nacimiento pretérmino ^{38,39}.

Comúnmente, la presentación neonatal más notificada es la candidiasis mucocutánea severa, aunque también se habla de la infección micótica invasiva congénita sin intervención cutánea ^{33,41}. La forma básica de candidiasis invasiva es la candidemia, aunque generalmente es aceptado que todas las otras formas de candidiasis diseminada son precedidas de un episodio de candidemia, las cuales están frecuentemente asociadas a trastornos tardíos del neurodesarrollo ⁴² y con retinopatía de la prematuridad; ⁴³ de hecho, la infección micótica diseminada está probablemente subestimada y el diagnóstico precoz constituye un reto, no solo por las dificultades de confirmación en el laboratorio, sino también porque su presentación clínica es sutil e indistinguible de otras condiciones ⁴⁴.

Candidiasis de sistema nervioso central

Es muy poco frecuente. Se presenta habitualmente como meningitis ⁴⁴. Los mecanismos de producción más frecuentes son:

1. En el curso de una candidiasis diseminada.
2. Por extensión a partir de una derivación ventricular o de una craneotomía.
3. Como meningitis crónica aislada en un paciente inmunodeprimido ⁴⁵.

Los síntomas suelen ser los mismos que una meningitis aguda bacteriana, con fiebre, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia. Puede acompañarse de focalidad neurológica como afasia, paresias, vértigo, tinitos o diplopía, hasta llegar al coma. Pueden producirse también micro abscesos múltiples y

trombosis vasculares con infarto isquémico secundario. En los pacientes neutropénicos la fiebre puede ser la única manifestación. Los neonatos pueden presentar un cuadro séptico con fallo multiorgánico. Los pacientes portadores de derivación ventrículo-peritoneal tienen fiebre y signos de disfunción de *shunt* como cefalea, vómitos y alteración del nivel de consciencia. En los pacientes con meningitis crónica se evidencia una clínica más prolongada con cefalea, vómitos, confusión y fiebre. La mortalidad es elevada y oscila entre un 10% y un 35% según la patología de base del paciente. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal, aun en pacientes que presenten sintomatología, aunque es típica una ligera pleocitosis, con proteínas muy elevadas y glucorraquia normal ⁴⁵.

Endoftalmitis

Puede producirse bien como consecuencia de un traumatismo, de un procedimiento quirúrgico en el ojo (endoftalmitis exógena), bien por diseminación de una candidiasis sistémica (endoftalmitis endógena) ⁴⁶. La especie de *candida* más frecuente en la endoftalmitis exógena es *C. parapsilosis*. La endoftalmitis exógena se presenta con dolor progresivo varias semanas o meses después de un traumatismo o de un procedimiento quirúrgico. Su diagnóstico requiere la aspiración de humor vítreo ^{46,47}. Por el contrario, la especie que con más frecuencia produce endoftalmitis endógena es *C. albicans*. Ocurre como diseminación de una candidiasis sistémica. Se caracteriza por unas lesiones algodonosas en retina que pueden extenderse al humor vítreo. En todo paciente con candidemia debe investigarse la posibilidad de una endoftalmitis ⁴⁶. La prevalencia de afectación ocular en el curso de una

candidiasis sistémica es variable y oscila entre 2-16%, habitualmente en forma de coriorretinitis aislada sin afectación intravítrea [46](#).

Candidiasis osteoarticular

La infección del hueso o de la articulación por *candida* es una entidad poco frecuente en pediatría, aunque esta aumentando su incidencia [48,49](#). Normalmente, tiene lugar en pacientes inmunocomprometidos, neonatos o como complicación originada en el catéter venoso central [50,51](#). Con respecto a la edad, cerca del 85% de los casos pediátricos ocurren en lactantes de menos de seis meses [49](#).

Artritis

Aunque el origen de la infección es desconocido, con frecuencia se encuentra tras una diseminación hematógena de la *candida*, llegando a alcanzar a la articulación en el 20% de los casos [51](#). El período entre la candidemia y la aparición de la artritis se estima entre las dos y tres semanas, aunque puede llegar a presentarse incluso un año después del tratamiento sistémico [51](#). Con mucha menor frecuencia el mecanismo etiopatogénico se basa en inoculación directa

tras traumatismo, cirugía, punción articular e incluso se han descrito casos tras colocación de vía intraósea [49,52](#). En cuanto a la localización, presenta mayor incidencia a nivel de la rodilla, seguida de columna, muñeca, cadera, escápula y húmero [49,53](#). Cuando el origen de la artritis proviene de diseminación hematógena, la especie de *candida* aislada con mayor frecuencia es *C. albicans*. Por el contrario, cuando el origen es secundario al catéter, es *C. parapsilosis* [54](#) la asociada con mayor prevalencia.

La clínica habitual de presentación es la limitación a la movilidad de la zona afectada, sin ser característica la presencia de signos inflamatorios como calor o eritema ⁵¹. Aunque la realización de pruebas de imágenes (radiología, resonancia nuclear magnética, ecografía, gammagrafía) puede ayudar al diagnóstico, este se alcanza a través del estudio del líquido articular tras punción y su cultivo. Suele existir un aumento en las cifras de leucocitos de predominio de neutrófilos ,aunque estas alteraciones pueden ser mínimas ⁵¹.

La rentabilidad del cultivo en líquido sinovial no es muy alta ,encontrándose en ocasiones cultivos negativos ⁵². El pronóstico de la artritis por *candida* depende de la rapidez del tratamiento. Cuando se instaura un tratamiento precoz y adecuado, la evolución tiende a la curación sin secuelas ⁵².

Candidiasis cardiovascular: endocarditis

La endocarditis por *candida* se define como la infección del endocardio, las válvulas cardíacas o las estructuras relacionadas por este microorganismo ⁵⁵.

Los principales pacientes de riesgo son los portadores de prótesis valvulares, pacientes afectos de enfermedades valvulares, portadores de un catéter venoso central y neonatos de bajo peso ^{55,56}.

Es muy poco frecuente, representando entre un 1-2% de todas las endocarditis infecciosas, aunque su incidencia ha aumentado significativamente en los últimos años ⁵⁵.

Son situaciones predisponentes la candidemia y la presencia de un flujo sanguíneo turbulento en las cavidades cardíacas (cardiopatía y/o cirugía cardíaca previa, portadores de prótesis valvular o catéter intravascular central).

Se han descrito como factores de riesgo en pediatría: la prematuridad y bajo peso al nacimiento, la administración de nutrición parenteral, el tratamiento con

antibióticos de amplio espectro, la inmunosupresión, las enfermedades reumáticas y la estancia en intensivos pediátricos superior a siete días [55,56](#).

La endocarditis puede afectar la válvula cardíaca propia o a una protésica. A su vez, la endocarditis protésica se clasifica en precoz y tardía. La precoz es la que acontece durante los 12 meses que siguen a su implantación. Generalmente, la prótesis se coloniza durante la intervención quirúrgica o en el post-operatorio inmediato, por lo que es una infección de origen nosocomial. La endocarditis protésica tardía ocurre a partir de los 12 meses. Su patogenia se parece a la descrita en la infección de la válvula nativa de la población general, es decir, en estos casos la prótesis se coloniza a partir de candidemia de origen comunitario [57](#).

Cronológicamente, existen dos formas de presentación: la aguda en forma de shock o sepsis, y la subaguda e insidiosa (más frecuente) que retrasa el diagnóstico varias semanas o meses [57,58](#).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre (excepcionalmente ausente, no muy elevada y sin un patrón específico), cambios en la auscultación de los ruidos cardíacos, émbolos periféricos y coriorretinitis [58](#).

Cuando la endocarditis protésica se presenta en el período postoperatorio inicial, la clínica es difícil de diferenciar de otras complicaciones postquirúrgicas [57](#). Otras manifestaciones acompañantes pueden ser: malestar general, anorexia, pérdida de peso, cansancio, trastornos del sueño, cefaleas y mialgias. Los signos clásicos de endocarditis: nódulos de Osler, mancha de Roth y lesiones de Janeway son poco frecuentes [58](#).

La mortalidad es superior al 50%, a pesar del tratamiento agresivo antifúngico y quirúrgico ⁵⁸. Existe riesgo de recaídas, por lo que es importante realizar un seguimiento de estos pacientes una vez terminado el tratamiento ⁵⁷⁻⁵⁸.

Candidiasis urinaria

La afectación del tracto urinario por *candida* spp. en neonatos ocurre, casi siempre, en el contexto de candidemia o candidiasis invasiva en los RN. Los factores de riesgo son, por tanto, los mismos que los de aquellas entidades. Más allá del período neonatal, los factores de riesgo son: inmunodepresión, anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias, la obstrucción al flujo de la orina y los catéteres intravesicales ^{59,60}. Las especies que están implicadas con más frecuencia son *C. albicans* y *C. parapsilosis* ^{59,60}.

El espectro clínico varía entre la candiduria aislada en los niños con catéteres y la afectación renal. Casi la mitad de los recién nacidos con candidemia tiene el urocultivo positivo. Por otra parte, hasta un 42% de los neonatos con candiduria tienen candidiasis renal que se manifiesta como pelotas fúngicas o como micro abscesos en la ecografía renal. Es interesante recalcar que casi la mitad de los niños con afectación renal tienen la primera ecografía normal, lo que indica que esta prueba se debería realizar de forma seriada en los neonatos con candiduria ⁵⁹.

Las manifestaciones clínicas de la infección urinaria por *candida* son inespecíficas. Cuando una bola fúngica obstruye la vía urinaria, puede manifestarse como oliguria o anuria, aumento de creatinina e hipertensión ⁶⁰⁻⁶¹.

Candidiasis esofágica

La esofagitis por *candida* spp. se produce fundamentalmente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con inmunodepresión grave, siendo una de las condiciones definitorias de sida. Actualmente, con la terapia antiretroviral, la incidencia ha disminuido notablemente [62](#). También puede ocurrir candidiasis esofágica en niños con enfermedades hematológicas, o inmunodeficiencias primarias como defectos de la inmunidad celular o en la candidiasis mucocutánea crónica. La mayoría de los casos están producidos por *C. albicans* y menos frecuentemente por otras especies [39](#).

En los niños mayores, la esofagitis por *candida* spp. se manifiesta por odinofagia y dolor a la deglución, que el niño localiza en la zona retro esternal. Casi siempre coincide con candidiasis oral, pero la ausencia de esta última no excluye la afectación esofágica. A diferencia del adulto, en el niño no son raros las náuseas y los vómitos, que pueden conducir a la deshidratación [62-64](#).

Candidiasis cutánea congénita

Esta es una enfermedad que aparece desde el primer día de vida y hasta la primera semana, relacionada con vulvovaginitis por *candidas*, cuerpos extraños intrauterinos y corioamnionitis en la madre. Se caracteriza por lesiones en la piel, que pasan por diferentes estadios desde rash, máculas eritematosas, pápulas, pústulas y ampollas denudadas, que afectan fundamentalmente espalda, extremidades, pliegues, palmas, plantas y ocasionalmente, uñas y mucosa oral [65,66](#). El diagnóstico definitivo se realiza por el aislamiento del microorganismo de las lesiones y el diagnóstico histológico de corioamnionitis y funisitis [65,66](#).

Lo importante de esta entidad es que se asocia a candidiasis diseminada, sobre todo en el menor de 1000 gramos, puede ser tratada localmente ^{45,66}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza se establece por el aislamiento del hongo de sitios estériles ,como sangre, LCR, fluido pericárdico o biopsia de tejido ⁶⁷; la sensibilidad del hemocultivo para candidemia oscila entre el 50-80 % ^{68,69}. Los cultivos de esputos u orinas no siempre significan candidiasis invasivas; en el neonato el aislamiento de *Candida* en orina tomada por punción suprapúbica, usualmente señala siembra hematógena renal que frecuentemente está asociada con el desarrollo de múltiples bolas fúngicas en el sistema colector; ⁷⁰ no hay, de momento ningún test con suficiente sensibilidad y especificidad y de uso práctico para diferenciar, en sitios no considerados estériles, la colonización de la invasión por especies de *Candida* ⁷¹.

Otros métodos de diagnóstico son el estudio histológico en busca de levaduras pseudohifas e hifas, serologías para detectar antígenos o anticuerpos y el uso de técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ^{67,72}.

Cuando se sospeche candidiasis en un neonato, hay que realizar estudios encaminados a buscar siembras secundarias del microorganismo. Se indica ultrasonido abdominal, en el que pueden observarse pelotas fúngicas en hígado y riñón, y dilatación por obstrucción, de las vías urinarias ^{13,73} ;examen de fondo de ojo, buscando signos de endoftalmitis: las alteraciones oculares pueden ser unilaterales o bilaterales, las bolas fúngicas se ubican en retina o en el vítreo, se pueden observar hemorragias e inflamación en este último, la retinopatía de la prematuridad puede exacerbarse o aparecer a consecuencia

de la infección diseminada y más raramente se ha observado absceso del cristalino ⁷⁴⁻⁷⁷. La ecografía cardíaca puede mostrar vegetaciones murales o valvulares y trombos en conducto venoso o en aurícula derecha ^{13,78}; en el ultrasonido craneal se buscan signos de ventriculitis ^{13,74,79,80} y en ocasiones, es necesario realizar estudios de tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear para evidenciar abscesos cerebrales, pelotas fúngicas, signos de cerebritis, vasculitis con zonas de infartos y calcificaciones peri e intraventriculares ^{81,82}; el cultivo del LCR, en presencia de estas complicaciones del sistema nervioso central, puede ser negativo.

Los hallazgos de laboratorio clínico son también equívocos, se reporta leucopenia, leucocitosis e incremento del coeficiente granulocitos inmaduros/totales en el 40-60% de los casos ^{18,83}, la trombocitopenia está presente entre el 20-55 % de los neonatos con infección por especies de *candidas* ^{69,76,83}. Los exámenes complementarios antes señalados se deben realizar de forma seriada, durante el tratamiento y al finalizarlo, pues no es infrecuente que estas complicaciones se presenten tardíamente, en ocasiones hasta meses después de concluir el tratamiento antimicótico ^{13,79,80,84}.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por *candidas* en neonatos se divide en: profiláctico, empírico y curativo. La profilaxis se recomienda en pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva.

Otra recomendación del fluconazol profiláctico en estos pacientes, es mantenerlo mientras tenga insertado un catéter venoso central o se encuentre en ventilación mecánica ⁸⁵.

Diferentes estudios control han preconizado la eficacia del fluconazol profiláctico en la colonización con *candida spp* con diferentes protocolos de tratamientos:

- En menores de 1500 gramos en las primeras 72 horas de vida 6 mg/kg/d intravenoso (IV) durante 72 horas y 7 mg/kg/d las primeras 24 horas ⁸⁶.
- En menores de 1000 gramos 3/mg/kg/d IV por dos semanas y después tres o cuatro dosis diarias por cinco o seis semanas ⁸⁷.
- En menores de 1000 gramos durante los primeros cinco días de vida con tubo endotraqueal y/o catéter venoso central, en dos grupos: A y B:

A: 3 mg/kg/d cada 72 horas los días uno al 14; cada 48 horas los días del 15 al 28 y cada 24 horas los días del 29 al 42.

B: 3 mg/kg/d semanal por seis semanas ⁸⁸.

- En menores de 1500 gramos en cuidados intensivos neonatales con < 3 días de vida 3 a 6 mg/kg/ IV por 30 días ⁸⁹.

Los mismos no han evidenciado la existencia de resistencia ni efectos adversos. El tratamiento empírico precoz contribuye, junto con la profilaxis antifúngica, a la reducción de la morbilidad por infección del torrente circulatorio por especies de *candidas* en neonatos ⁹⁰.

Se recomienda usar tratamiento antimicótico específico a todo RNMBP con factores de riesgo para candidemia, con trombocitopenia inexplicable o fiebre que no responde a los antimicrobianos de amplio espectro ^{13,76, 86,87}.

El tratamiento curativo de primera línea para la candidiasis invasiva en neonatos continúa siendo el anfotericina B ^{8,77,83}, este medicamento pertenece al grupo de los polienos que se unen al ergosterol de la pared celular del hongo y

alteran la permeabilidad de la membrana, lo que posibilita la pérdida del contenido celular y causa la muerte ⁹¹. Se ha reformulado el anfotericina B con el objetivo de disminuir la nefrotoxicidad ^{76,77}; las presentaciones actuales son: el anfotericina B en dispersión coloidal, el complejo lipídico de anfotericina B y el anfotericina B liposomal ⁹¹. Estos compuestos son rápidamente absorbidos por el sistema reticuloendotelial y resultan en bajas concentraciones de anfotericina B en plasma y riñones y buena distribución en todos los sitios ⁹², permiten dosis mayores y son fármacos alternativos si ocurre nefrotoxicidad a la forma convencional ^{76,83,93-95}.

En algunos servicios de neonatología el fluconazol es un antifúngico de primera línea en el tratamiento de la candidiasis; este medicamento es un azol de primera generación que inhibe la síntesis de ergosterol, altera la membrana celular y también inhibe la respiración endógena ^{91,96}. Las recomendaciones actuales de uso son: en pacientes hemodinámicamente estables, con aislamientos susceptibles, y para continuar tratamiento de seguimiento en casos que usaron anfotericina B en la etapa de inestabilidad hemodinámica ^{76,97}. Conocer el genio epidemiológico de cada UCIN es de suma importancia para elegir el antifúngico de primera línea; *Candida krusei* puede ser resistente intrínsecamente al fluconazol, por alteración de la isoenzima citocromo P450 ⁹⁸, y algunas especies de *glabrata* muestran resistencia dosis dependiente ⁹⁹⁻¹⁰¹. Voriconazol y posaconazol son azoles de 2da. generación que pueden utilizarse, aunque no son medicamentos de primer orden en neonatos; especies de *glabrata* resistentes a fluconazol pueden tener resistencia cruzada a estos azoles, en menor cuantía ¹⁰².

Las equinocandinas (caspofungin, micafungin, anidalo fungin) constituyen una nueva serie de compuestos lipopéptidos semisintéticos que interfieren con la síntesis del beta 1,3 D-glucano de la pared celular de los hongos; no existe blanco en el humano para estos compuestos, por lo que su toxicidad es escasa ^{91,96,102}. En neonatos se recomienda como alternativa en casos de candidiasis persistente y progresiva, se considera efectiva y segura para esta etapa de la vida ^{83,102,103}.

Estos medicamentos pueden ser utilizados en infección por especies de *glabrata* y *krusei* resistentes al fluconazol, y además en el caso de especies de *krusei* con susceptibilidad disminuida a anfotericin B y flucitosina ^{76,101,102}.

La flucitosina es un antimicótico usado para el tratamiento de la candidiasis; inhibe la síntesis de ADN y ARN, al transformarse en el hongo susceptible, a través de la enzima citosina deaminasa, en 5-fluoruracilo ⁹¹. Se indica en neonatos, combinada con anfotericin B, en casos de daño orgánico secundario cerebral o renal, y en candidemia persistente ^{76,81,104,105}. (el daño de la membrana producida por el polieno permite la captación de flucitosina por cepas que son usualmente resistentes) ⁹¹.

Algunas siembras secundarias necesitan, además, del tratamiento sistémico, tratamiento local con antifúngicos.

En la candidiasis del sistema nervioso central, se recomienda anfotericin B liposomal con la adición opcional de flucitosina (excepto en el neonato, por su toxicidad); como alternativa o más frecuentemente como terapia secuencial debe utilizarse fluconazol a dosis altas ^{44,45}. Voriconazol podría tener su papel, sobre todo en aquellos raros casos de infección por candida no *albicans*. Las equinocandinas no son útiles para el tratamiento de la candidiasis de SNC, al

no alcanzar concentraciones adecuadas en LCR. Todos los dispositivos intraventriculares deben retirarse. El tratamiento debe prolongarse durante varias semanas y se debe comprobar siempre antes la resolución de los abscesos si los hubiese, la normalización del LCR y la resolución de la clínica. Los individuos inmunodeprimidos pueden necesitar un tratamiento más prolongado ^{39,44,45}.

En la endoftalmitis el tratamiento consiste en la realización de vitrectomía, extracción de cualquier material extraño (como lentes intraoculares), inyección intravítrea de anfotericina (5 a 10 µg) y tratamiento antifúngico sistémico con fluconazol, que alcanza niveles adecuados en el humor vítreo, inicialmente por vía endovenosa y posteriormente por vía oral. En caso de hallar una especie de *candida* resistente a fluconazol se recomienda voriconazol, inicialmente por vía endovenosa y después por vía oral ^{46,47}.

El tratamiento antifúngico suele ser suficiente, recomendándose fluconazol o la combinación de anfotericina B y flucitosina.

Voriconazol puede utilizarse en caso de intolerancias o resistencias al tratamiento de elección ^{46,47}. En la actualidad, no existen suficientes datos clínicos acerca del tratamiento de la endoftalmitis con equinocandinas. En el caso de endoftalmitis endógena que se asocia a afectación del humor vítreo debería practicarse una vitrectomía e inyectarse anfotericina B intravítrea ⁴⁷. El tratamiento de la endoftalmitis debe alargarse un mínimo de 4- 6 semanas ^{46,47}.

En la artritis ³⁹, debe combinarse tratamiento antifúngico con cirugía en todos los casos. El antifúngico recomendado sería fluconazol durante un mínimo de seis semanas, pudiendo utilizar pautas similares a la osteomielitis, con

anfotericín B liposomal o equinocandinas durante las dos primeras semanas y posteriormente continuar con fluconazol.

Con respecto al tratamiento ³⁹ de la osteomielitis por *candida*, el antifúngico de elección sería fluconazol durante un período prolongado, entre seis y 12 meses ⁵¹. Como alternativa, se podría iniciar el tratamiento con anfotericín B liposomal durante un mínimo de 2 semanas, completando posteriormente con fluconazol hasta los 6-12 meses. Se han empleado regímenes de tratamiento utilizando inicialmente equinocandinas durante 2 semanas, seguido de fluconazol, aunque en pediatría no hay experiencia. En muchas ocasiones, el tratamiento debe completarse con desbridamiento quirúrgico ⁵¹.

Si la infección se localiza en material protésico, es recomendable la retirada del dispositivo junto con terapia antifúngica (similar a la artritis por *candida*) durante un mínimo de seis semanas. Se podría colocar de nuevo una prótesis tras confirmar el fin de la infección, habitualmente meses después de la retirada de la anterior prótesis. Cuando la retirada del material no pudiera realizarse, se debería mantener tratamiento prolongado con fluconazol ^{51,52}.

El tratamiento de la endocarditis consiste en el reemplazo valvular y la administración de tratamiento antifúngicos ^{57,58}.

El reemplazo valvular siempre que se pueda, se debe realizar. En general, el procedimiento consiste en retirar el material infectado e implantar una prótesis valvular. Son indicaciones de cirugía precoz: los abscesos perivalvulares, las fístulas, la presencia de embolismos sistémicos de repetición tras el inicio del tratamiento efectivo, la persistencia de fiebre o candidemia más de 10 días a pesar de un tratamiento adecuado, las endocarditis protésicas que presentan insuficiencia cardíaca moderada o grave por disfunción de la prótesis o la

dehiscencia valvular parcial ⁵⁷. Si la indicación quirúrgica precoz es clara, ha de procederse a la misma sin dilación aunque el paciente solo haya recibido unas horas de tratamiento anti fúngico, ya que el retraso de la cirugía aumenta la mortalidad. La mortalidad postoperatoria es proporcional a la gravedad de la afectación hemodinámica en el momento de la cirugía ^{57,58}.

El tratamiento antifúngico de la endocarditis inicial es con anfotericin B liposomal, con o sin flucitosina. Si se administra flucitosina se deben monitorizar sus niveles, sobre todo si aparece neurotoxicidad, para evitar niveles pico > 75 µg/ml. Si no se pueden determinar niveles y el paciente presenta insuficiencia renal, no debe administrarse. En el período neonatal no hay evidencia sobre su seguridad y eficacia por lo que no se recomienda su USO ⁵⁶⁻⁵⁸.

En la terapia de descenso valorar desescalar a fluconazol en pacientes con cepas susceptibles que hayan demostrado estabilidad clínica y eliminación de *candida* del torrente sanguíneo ⁵⁷.

La duración del tratamiento debe ser al menos seis semanas posterior al reemplazo de las válvulas afectadas y valorar alargar en pacientes con abscesos perivalvulares u otras complicaciones ⁵⁷.

Si no se realiza cirugía de recambio valvular se debe hacer terapia de inhibición con fluconazol vía oral: en endocarditis sobre válvula nativa a largo plazo (durante 2-3 años), sobre válvula protésica de por vida y en el paciente inmunodeprimido mientras persista la inmunosupresión. Los neonatos son una excepción, ya que en ausencia de cirugía, se sugiere terapia únicamente médica sin cirugía ni terapia de inhibición a largo plazo ^{57,58}.

En los niños con candiduria asintomática, sin factores de riesgo (neutropenia, inmunodepresión, alteraciones congénitas de la vía urinaria) y con catéteres urinarios, con la retirada del catéter y sin tratamiento anti fúngico se resuelve el cuadro casi siempre ³⁹. En los recién nacidos, especialmente en los de bajo peso, y en niños con factores de riesgo está siempre indicado el tratamiento sistémico. Fuera del período neonatal cuando se detectan bolas fúngicas se recomienda, además del tratamiento antifúngico, el tratamiento quirúrgico con desbridamiento o escisión de las lesiones. Sin embargo, en los recién nacidos con micetomas, siempre y cuando no exista obstrucción urinaria, puede hacerse un tratamiento conservador con anti fúngico sistémico, vigilando la diuresis, la creatinina y la evolución de las lesiones mediante ecografías seriadas ^{59,61}.

El fármaco de elección en el tratamiento de la candidiasis urinaria es el fluconazol, ya que por su naturaleza hidrosoluble y por su metabolismo alcanza concentraciones muy altas del fármaco no metabolizado en orina ⁶¹. Las irrigaciones de la pelvis renal, los uréteres o la vejiga con una solución de anfotericina B deoxicolato en agua estéril, a dosis de 50 mg/ml, han sido utilizadas en los adultos, pero hay poca experiencia en niños ³⁹.

La duración del tratamiento depende de la entidad. En los neonatos, el tratamiento debe extenderse durante tres semanas, y como mínimo, 14 días después de que los cultivos sean negativos ⁶¹.

Si hay afectación renal, se recomiendan 4-12 semanas de tratamiento. En los casos en que existe micetoma, la mayoría de los autores prolongan el tratamiento entre tres y cinco semanas después de la negativización de los urocultivos. La suspensión del tratamiento en estos casos es segura, a pesar

de la persistencia de la bola fúngica que puede tardar varias semanas en resolverse ⁶¹.

La candiduria persistente con formación de bezoar, en ocasiones necesita irrigación local con anfotericin B ^{73,104, 105}.

Las directrices de algunas sociedades científicas y algunos autores ^{39,62} recomiendan tratar de forma empírica a los niños inmunodeprimidos con disfagia u odinofagia, sobre todo si tienen candidiasis oral, reservando la endoscopia para los casos en los que no se produce mejoría tras 3-4 días de tratamiento.

Fluconazol tiene una efectividad del 80-90% y por su bajo perfil de toxicidad y costo es el fármaco de elección. Se administra por vía oral, durante 14-21 días. En pacientes que no toleran la vía oral, se utilizan las siguientes alternativas por vía intravenosa: Fluconazol, anfotericin B liposomal ³⁹ y equinocandinas. En caso de resistencia o cuando no se obtiene respuesta a fluconazol y quiera utilizarse la vía oral, podrá optarse por voriconazol ^{63,64}.

Se recomienda que todo neonato con candidiasis cutánea diseminada, bajo peso, pretérmino y con antecedentes de rotura de las bolsas prolongadas, debe ser tratado con anfotericin B de 0,5 -1 mg / kg / día, hasta una dosis total de 10-25 mg/kg. El tratamiento de segunda línea es el fluconazol, y los recién nacidos a término de buen peso pueden ser tratados localmente ^{45,66}.

La duración del tratamiento antimicótico depende de la localización de la infección. De forma general, el tratamiento debe mantenerse entre 14 y 21 días después del último cultivo positivo y resolución de síntomas y signos; ^{13,76, 83} la endoftalmitis debe tratarse entre 6 seis y 12 semanas y la candidiasis cerebral,

cuatro semanas después de la resolución del cuadro ^{81,83}. Todos los casos de candiduria en RNMBP deben ser tratados con antifúngicos ^{106,107}; las dosis y efectos adversos de estos medicamentos en los neonatos, se exponen en la tabla siguiente:

DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIFÚNGICOS EN LOS NEONATOS

Fármaco	Dosis (vía) (intervalos)	Efectos adversos
Anfotericina B deoxicolato	0,75-1 mg/ kg /día. (i.v.) (24 h)	Tromboflebitis, hipopotasemia, elevación de la creatinina, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis, anemia
Anfotericina B liposomal Anfotericina B complejo lipídico Anfotericina B Dispersión coloidal	2-5 mg/ kg /día. (i.v.) (24 h)	Fiebre, Escalofrío, Discreta elevación de la creatinina Hipopotasemia
Voriconazol	4 mg / kg /dosis (i.v. oral) (c/12 h 2 dosis) después 3 mg/(kg/ ·dosis (c12 h)	Intolerancia digestiva, elevación de transaminasas, erupción cutánea, toxicidad ocular transitoria
Fluconazol	6-12 mg/ kg/ día (i.v., oral) (<14 d por 72 h y ≥14 por 24h)	Intolerancia digestiva, elevación de transaminasas, erupción cutánea
Flucitosina	50-100 mg/ kg / día (oral, i.v.) (6 h)	Intolerancia digestiva, hepatotoxicidad, erupción cutánea, eosinofilia, estomatitis
Caspofungin Micafungin	1 mg/ kg /día) (i.v.) (c 24 h) 1er día , después 2mg/kg /día.	Son raras: toxicidad digestiva, erupción cutánea, cefalea, fiebre

En el tratamiento del recién nacido con *candidiasis* es de suma importancia remover los catéteres vasculares profundos en el momento de la sospecha y/o confirmación de la infección¹⁰⁸⁻¹¹¹. La capacidad que tienen las 4 especies de *candidas* más frecuentes (*albicans*, *glabrata*, *tropicalis* y *parapsilosis*) de englobarse en una matriz rica en polisacáridos, impide la entrada de los antimicóticos a esta biopelícula y está

relacionada con la infección por catéteres centrales ¹¹¹. La retirada inmediata de los catéteres en adultos y neonatos, se asocia a la disminución de la mortalidad ^{111,112}.

III. DISEÑO METODOLÓGICO

III. DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio analítico de corte transversal donde se incluyeron a todos los recién nacidos que ingresaron en la UCIN, por más de 48 horas en los hospitales Ginecobstétricos Docentes Ramón González Coro (174 neonatos) y Eusebio Hernández (151 neonatos) durante el período comprendido desde el primero de enero del 2013 hasta el 30 de abril del 2014.

Se excluyeron a los neonatos con estadía menor o igual a 48 horas en la unidad de cuidados intensivos.

TIPOS DE VARIABLES

1. Dependiente:

- Invasión por especies de *candidas*: Presencia o no de alguna especie de *candidas* en sitios estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u orina por punción vesical), en cualquier momento de su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

2. Independientes:

• **Perinatales:**

A. Peso al nacer: peso en gramos (g) en el momento del nacimiento.

Se utilizó escala de clasificación de grupos de peso que se utilizan en las estadísticas nacionales:

Menor de 1000g

1000g-1499g

1500g-1999g

2000g- 2499g

Mayor o igual de 2500 g.

B. Edad gestacional: Se midió en semanas enteras cumplidas en el momento del nacimiento según fecha de última menstruación (FUM) o ultrasonido prenatal en caso de FUM no precisada.

Se usó escala según similitud de madurez:

Menos de 30 semanas

De 30 a 33 semanas

De 34 a 36 semanas

Mayor o igual a 37 semanas

C. Valoración nutricional al nacer: Percentil del peso para la edad gestacional (EG) según tablas cubanas confeccionadas al efecto ¹¹³ y clasificadas como:

Menor del 10 percentil: hipotróficos

Entre el 10 y el 90 percentil: eutrófico

Mayor del 90 percentil: grande para su EG.

- **Postnatales :**

A. Estadía en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN): Días totales de permanencia en la UCIN:

Se clasificó como:

Menor o igual a 14 días

Mayor de 14 días

B. Número de procedimientos invasivos totales: Se determinó si al paciente se le realizó algún proceder invasivo como intubación endotraqueal, catéter venoso y/o arterial, catéter epicutáneo o disección de vena durante su estancia en la UCIN:

Se clasificó como:

Ningún proceder

De 1 a 3 procedimientos

De 4 a 5 procedimientos

Más de 5 procedimientos

C. Uso de antibióticos: Uso de antimicrobianos por vía parenteral durante la estancia en la UCIN:

Se clasificó como: Si ó No

D. Alimentación parenteral: Uso de lípidos y/o aminoácidos parenterales durante la estancia en la UCIN:

Se clasificó como: Si ó No

E. Estado al alta hospitalaria: Estado al egresar de la maternidad:

Se clasificó como:

Vivo sin secuelas o discapacidad

Vivo con secuelas o discapacidad

Fallecido

VARIABLES DE CONTROL:

A. Tipo de especies de *Candida*: Especies de *Candida* aisladas de sitios estériles y clasificadas como:

albicans

tropicalis

glabrata

krusei

parapsilosis

dublinensis

lusitaniae

B. Susceptibilidad de la especie de *candida* aislada: Susceptibilidad de las especies aisladas a los anti fúngicos siguientes

- 5 FC (5 Flucitosina)
- Fluconazol
- Itraconazol
- Voriconazol
- Anfotericin B

Y clasificadas como: Sensible, Resistente e Intermedia.

C. Lugar del aislamiento: Sitios estériles de aislamiento de las especies de *candidas* y clasificadas:

LCR

Sangre.

Orina (por punción vesical).

D. Signos clínicos: Presencia o no de algunos de los siguientes signos clínicos:

Enlentecimiento del llene capilar

Cianosis

Taquicardia

Hipoactividad

Convulsiones

Polipnea

Apnea

Distensión abdominal

Regurgitaciones

Hemorragias

Hipotermia

Hipertermia

Clasificados como: Si o No.

E. Pruebas de laboratorio clínico:

-Conteo de plaquetas:

Se consideró como trombocitopenia el conteo disminuido de plaquetas (menor de 150 000 μ/L) y a su vez se clasificó como ¹¹⁴:

Trombocitopenia leve: conteo de plaquetas entre 100 000-149 000 μ/L

Trombocitopenia moderada: conteo de plaquetas entre 50 000-90 000 μ/L

Trombocitopenia severa: conteo de plaquetas < 50 000 μ/L

Se consideró como normal el conteo de plaquetas mayor o igual de 150 000 μ/L

- Leucocitos totales: Conteo global de leucocitos totales.

Se clasificó como: ¹¹⁵.

Normal: Entre 5000 y 30 000 $\times 10^9 /L$.

Leucocitosis: Mayor a 30 000 $\times 10^9 /L$

Leucopenia : Menor a 5 000 $\times 10^9 /L$

- Conteo de neutrófilos: Clasificado como: ¹¹⁴

Neutrofilia: Conteo global de neutrófilos en el recién nacido a término y pretérmino mayor de 14 000 mL en las primeras 60 horas de vida y después de las 60 horas mayor de 7200 mL en el neonato a término y mayor de 6 000 mL en el pretérmino.

Neutropenia: Conteo global de neutrófilos en los primeros tres días menor de 5000 mL en el recién nacido a término y menor de 1 800 mL en el pretérmino y después de los tres días menor de 1 500 mL en el a término y menor de 1 100 mL en el pretérmino ¹¹⁴.

Normal: No incluidos en rangos anteriores.

-Relación neutrófilos inmaduros / neutrófilos totales. Considerados como: ¹¹⁵.

Aumentados : mayor o igual de 0,2 .

Normal: menor de 0,2.

-Proteína C reactiva (PCR): Resultado de estudio cualitativo y definida como:

Positiva o Negativa.

- Lactato: Valor del lactato plasmático y clasificado como:¹¹⁴.

Normal: Menor o igual a 3 mmol /l.

Aumentado: Mayor de 3 mmol/l.

TÈCNICAS DE ANÀLISIS Y PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO:

a) Técnicas de recogida de la información:

Los datos se recogieron de las historias clínicas de los recién nacidos y de los registros de procedimientos invasivos y casos infectados del comité de infecciones intrahospitalarias de cada hospital participante. Los datos obtenidos se vaciaron en una base de datos confeccionada con la ayuda de *Microsoft Excel de Office 2007*¹¹⁶.

b) Técnicas de análisis y procesamientos:

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas descriptivas de resumen: de tendencia central (media, valor mínimo y máximo), la desviación estándar (DE), además de frecuencias absolutas y relativas.

Se compararon las medias de algunas variables cuantitativas mediante la prueba t de Student y se compararon proporciones de las variables cualitativas

a través de la prueba Z. Se empleó como nivel de significación estadística el valor $p < 0,05$.

Para el análisis univariado de la asociación de las variables perinatales y postnatales con la presencia de candidiasis invasiva, se presentaron los datos en tablas de exposición-enfermedad 2X2 (variables cualitativas nominales dicotómicas) y 2XN simples (variables cualitativas nominales politómicas); en las primeras se utilizó la razón de prevalencia (RP) con intervalos de confianza del 95% (IC) de Wolf y la prueba χ^2 (Ji cuadrado) de asociación con corrección de Yates y en las segundas la RP con IC de Wolf según nivel de exposición al factor de riesgo, la prueba de tendencia lineal y la prueba de homogeneidad entre niveles. Se consideró asociación entre el factor y la enfermedad cuando el valor mínimo del IC del 95% de la RP fue superior a 1 y cuando en el resto de las pruebas el valor p fue inferior a 0,05.

El procesamiento estadístico se realizó con la ayuda de el programa Epidat versión 3.1₁₁₇ y el programa SPSS ₁₁₈.

Toma y procesamiento de las muestras:

En los recién nacidos con sospecha de infección nosocomial se realizaron hemocultivos periféricos por la enfermeras de asistencia y en caso de sospecha de infección localizada en el tractus urinario o sistema nervioso central se realizaron punción vesical o lumbar, respectivamente, por el médico de asistencia del caso en cuestión.

Al realizar el hemocultivo periférico un ml de sangre total se sembró en frasco para hemocultivo con caldo cerebro corazón para el aislamiento bacteriano posterior, que no es de interés para esta investigación y otro ml de sangre total se sembró en frasco para hemocultivo con medio de Sabouraud líquido que

se incubó a temperatura de 35 ± 2 grados. A las 72 horas se realizó un pase a placa de Sabouraud, que se incubó a temperatura ambiente entre cinco y siete días; si se obtuvo crecimiento se realizó gram y se identificaron las características morfológicas y tintoriales del microorganismo; si se correspondió con el género *candida* se envió la cepa al Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) en un tubo de Sabouraud dextrosa agar, para clasificación en especies (mediante las pruebas de formación de tubo germinativo, la filamentación en agar harina de maíz + Tween 80 y la asimilación de carbohidratos) e identificación de susceptibilidad a los antifúngicos (por el método ATB™ Fungus 3).

A las muestras de orina y LCR se les realizó el estudio bacteriológico que rutinariamente se realiza en estos casos y el micológico necesario para identificar la invasión por cándidas (sembrado de la muestra en placa de Sabouraud, incubación a temperatura ambiente entre cinco y siete días e identificación del microorganismo como *candida*). Ninguna de estas muestras resultó positiva a *candidas*.

3.1 Consideraciones éticas:

A los neonatos incluidos con sospecha de infección asociada a la atención sanitaria no se les realizó ningún proceder extra, se tomaron los cultivos de sitios estériles protocolizados ante la sospecha clínica de infección neonatal que no se realizan con consentimiento de familiares y con la misma muestra se identificó la presencia o no de especies de *candidas*.

La información relacionada con la identificación de los pacientes fue tratada confidencialmente, solo fue manejada por el personal especializado que

participa en la investigación y no se publicarán datos que permitan la identificación de los mismos.

Los resultados de este estudio solo serán utilizados en beneficio de los pacientes.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética y por el Consejo Científico de las instituciones que ejecutaron la investigación.

La Comisión Científica de la Subdirección de Atención Médica del IPK analizó y aprobó esta investigación para ser defendida como tesis de maestría.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados

En el período comprendido entre el 1ro de Enero del 2013 y el 30 de Abril del 2014, en el hospital Ramón González Coro recibieron cuidados especiales neonatales el 30,1% de los nacidos vivos (1619/5386) y necesitaron cuidados intensivos el 4% (217/5386). En el hospital Eusebio Hernández recibieron cuidados especiales neonatales el 14,4% de los nacidos vivos (864/6016) y necesitaron cuidados intensivos el 2,6% (155/6016). En el hospital González Coro, el porcentaje de pacientes que recibió cuidados especiales y cuidados intensivos fue significativamente superior a lo observado en el hospital Eusebio Hernández. ($Z=20,2526$; $p=0,0000$ y $Z=4,3053$; $p=0,0000$; respectivamente).

En el período que abarca la investigación, necesitaron cuidados intensivos por más de 48 horas, 174 pacientes en el González Coro y 151 en Eusebio Hernández. La incidencia de candidiasis invasiva de forma general en estos pacientes fue de 3,1% (10/ 325).

Se presentaron 12 episodios, porque un neonato presentó tres eventos de candidiasis invasiva durante su estancia en los cuidados intensivos.

La incidencia en ambos hospitales no mostró diferencias significativas ($Z=0,0941$; $p=0,9250$) en el González Coro fue de 3,4% (6/174) y en Eusebio Hernández 2,6% (4/151).

Todos los aislamientos fueron en hemocultivo y de *Candida parapsilosis*.

El 100% de las cepas fueron susceptibles a todos los antifúngicos del estuche comercial ATB™ Fungus 3 (anfotericina B, fluconazol, 5FC, itraconazol, voriconazol).

La edad media al diagnóstico de cada episodio de la candidiasis fue de 21,25 días, con una DE de 23,7 días, un valor mínimo de 6 días y un valor máximo de 84 días. La mediana y la moda fueron de 13 y 11 días respectivamente.

Al analizar las variables perinatales y postnatales cuantitativas se observó que en los pacientes infectados el peso al nacer presentó una media de 1585,20 gramos, una DE de 802,73 gramos, una mediana de 1231 gramos y una moda de 800 gramos, con un valor mínimo de 800 gramos y máximo de 2900 gramos. En los pacientes no infectados, el peso al nacer presentó una media de 2195,14 gramos, una DE de 914,07 gramos, una mediana de 1940 gramos, una moda de 1400 gramos y un valor mínimo y máximo de 824 y 5000 gramos respectivamente. El peso al nacer fue significativamente inferior en los neonatos con candidiasis invasiva ($t=2,0841$; $gl=323$; $p=0,0379$), como se muestra en la tabla 1.

En los pacientes infectados la edad gestacional media fue de 33,1 semanas, con una DE de 4,35 semanas, una mediana de 31,5 semanas, una moda de 33,1 semanas y un valor mínimo de 29 semanas y máximo de 41 semanas. En los pacientes no infectados la edad gestacional media fue de 34,64 semanas, con una DE de 3,46 semanas una mediana de 34 semanas y una moda de 34 semanas, con un valor mínimo y máximo de 26 y 42 respectivamente. No se observaron diferencias significativas en la edad gestacional, entre ambos grupos ($t=1,3741$; $gl=323$; $p=0,1704$).

La media de la estadía total en los pacientes infectados fue de 42,1 días, con una DE de 28,95 días, una mediana de 43 días, una moda de 3 días y un valor mínimo y máximo de 3 y 95 días respectivamente. Los pacientes no infectados tuvieron una estadía total media de 13,86 días, con una DE de

15,04 días, una mediana de 8 días y una moda de 3 días, un valor mínimo y máximo de 3 y 85 días, respectivamente. La estadía hospitalaria fue significativamente superior en los neonatos infectados con relación a los no infectados ($t=3,0707$; $gl=9$; $p=0,0133$). Sin embargo al comparar las medias de estadía al momento del diagnóstico de cada episodio en los pacientes con candidemia y estadía total de los neonatos no infectados no se observaron diferencias significativas ($t=1,0721$; $gl=11$; $p=0,3066$).

En los neonatos con candidiasis la media de la estadía en cada episodio fue de 21,25 días, con una DE de 23,7 días, una mediana de 13 días, una moda de 11 días y un valor mínimo y máximo de 6 y 84 días; respectivamente. Debe señalarse que la estadía al momento del diagnóstico de cada episodio coincide con la edad de vida ya que todos los pacientes ingresaron desde el nacimiento en los cuidados intensivos neonatales.

La media del total de procedimientos en los infectados fue de 5, con una DE de 3,26, una mediana de 4,5 una moda de 5 y un valor mínimo y máximo de 1 y 12, respectivamente. En los pacientes no infectados la media fue de 2,06, con una DE de 1,51, una mediana de 2, una moda de 1 y un valor mínimo y máximo de 0 y 9 respectivamente. La media del número total de procedimientos invasivos fue significativamente superior en los pacientes con candidiasis ($t=2,8369$; $gl=9$; $p=0,0195$).

En los pacientes infectados la media del número de procedimientos al momento de cada episodio fue de 2,41, con una DE de 0,66, una mediana de 2,5, una moda de 3 y un valor mínimo y máximo de 1 y 3 respectivamente. Al comparar las medias de procedimientos al momento de cada episodio infeccioso vs

procederes totales en los no infectados, no hay diferencias significativas ($t=1,69$; $gl=15$; $p=0,1117$).

Respecto a los ciclos de antibióticos en los pacientes infectados, se observó una media de 2,80, con una DE de 2,48, una mediana de 2, una moda de 2, y un valor mínimo y máximo de 1 y 9. En los pacientes no infectados se observó una media de 1,36, con una DE de 1,4, una mediana de 1, una moda de 1 y un valor mínimo y máximo de 0 y 11, respectivamente. No se observaron diferencias significativas al comparar el número total de ciclos de antibióticos entre ambos grupos ($t=1,8225$; $gl=9$; $p=0,1017$).

Tabla 1. Comparación de las medias de las variables perinatales y postnatales cuantitativas. Hospitales González Coro y Eusebio Hernández. Enero 2013-Abril 2014.

Variables Perinatales y Postnatales	Con candidiasis n=10 Media (DE)	Sin Candidiasis n=315 Media (DE)	p
Peso (gramos)	1585,2 (802,73)	2195,14 (914,07)	0,0379
Edad Gestacional (semanas)	33,1 (4,35)	34,64 (3,46)	NS
Estadía total (días)	42,1 (28,95)	13,86 (15,04)	0,0133
Estadía en cada episodio vs Estadía total (días) *	21,25 (23,69)	13,86 (15,04)	NS
Procederes invasivos totales (No.)	5 (3,26)	2,06 (1,51)	0,0195
Procederes invasivos en cada episodio vs Procederes totales (No.)**	2,41 (0,66)	2,06 (1,51)	NS
Ciclos de antibióticos totales (No.)	2,8 (2,48)	1,36 (1,40)	NS

Fuente: Historias clínicas y Registros del Comité de Infecciones

No:(Número). DE: desviación estándar NS: no significativo ($p>0,05$)

* Estadía total al momento del diagnóstico de cada episodio en los neonatos con candidiasis vs estadía total en los neonatos no infectados.

**Procederes invasivos al momento del diagnóstico en pacientes con candidiasis vs procedimientos totales en los neonatos no infectados.

El análisis de la asociación de las variables perinatales con la candidiasis invasiva se presenta en la tabla 2.

Respecto a la edad gestacional al nacer en los pacientes con candidiasis, el grupo de edad gestacional más frecuente fue entre 31 y 33 semanas (50%) y en los neonatos sin candidiasis, fue más frecuente la edad gestacional mayor o igual a 37 semanas (32,7%); aunque se observó un resultado similar, en los grupos entre 31 y 33 semanas y entre 34 y 36 semanas (30,8% y 28,9% respectivamente). La prevalencia de candidiasis fue mayor en los menores de 30 semanas (7,7%); sin embargo, no se observó que a menor edad gestacional se incrementa el riesgo de candidiasis invasiva (homogeneidad entre niveles $\chi^2= 5,8887$; gl= 3; p=0,1172 y tendencia lineal $\chi^2= 2,2429$; gl=1; p=0,1342).

Respecto al peso al nacer, en los pacientes con candidiasis fue más frecuente el grupo entre 1000 y 1499 gramos (50%) y en los neonatos sin candidiasis los mayores o iguales de 2500 gramos (33%). La prevalencia fue superior en los menores de 1000 gramos (13,3%) y parece existir una discreta tendencia de que a menor peso al nacer se incrementa la prevalencia de candidiasis invasiva (homogeneidad entre niveles $\chi^2= 12,43$; gl=4; p=0,144 y tendencia lineal $\chi^2= 3,8460$; gl=1; p=0,0499).

En ambos grupos la mayoría de los neonatos fueron evaluados de eutróficos, 70% en infectados y 70,5% en no infectados. No se demostró que los niños evaluados como hipotróficos tengan un riesgo mayor de candidiasis invasiva (tendencia lineal $\chi^2= 0,2571$; gl= 1; p=0,6121 y homogeneidad entre niveles $\chi^2= 0,4488$; gl= 2; p=0,7990).

Tabla 2. Análisis de la asociación de las variables perinatales con la candidiasis invasiva. Hospitales González Coro y Eusebio Hernández. Enero 2013-Abril 2014.

Variables		Con candidiasis n=10 Nº (%)	Sin candidiasis n=315 Nº (%)	Prevalencia %	RP (IC 95%)
Edad Gestacional (semanas)	< 30	2 (20)	24 (7,6)	7,7	2,72 (0,48-5,44)
	31-33	5 (50)	97 (30,8)	4,9	1,73 (0,42-7,06)
	34-36	0 (0)	91 (28,9)	0	0
	≥ 37*	3 (30)	103 (32,7)	2,8	1
Peso (gramos) ^a	< 1 000	2 (20)	13 (4,1)	13,3	4,76 (0,87-6,17)
	1 000-1 499	5 (50)	71 (22,6)	6,6	2,35 (0,58-9,52)
	1 500-1 999	0 (0)	77 (24,4)	0	0
	2 000-2 499	0 (0)	50 (15,9)	0	0
	≥ 2500*	3 (30)	104 (33)	2,8	1
Valoración nutricional	hipotrófico	3 (30)	81 (25,7)	3,6	-
	eutrófico	7 (70)	222 (70,5)	3	-
	grande*	0 (0)	12 (3,8)	0	1

Fuente: Historias clínicas y Registros del Comité de infecciones.

*Nivel de referencia Valor de significación estadística $p < 0,05$

Nº: número o frecuencia absoluta

^a Tendencia lineal $p=0,0499$

En la tabla 3 se muestra el análisis de la asociación de las variables postnatales con la candidiasis invasiva, observándose que en los pacientes con candidiasis predominó la estadía mayor de 14 días (70%) y en los pacientes que no tuvieron infección predominó la estadía menor o igual a 14

días (68,2%). El riesgo de candidiasis invasiva fue 4,34 veces más en los neonatos con estadía de más de 14 días (RP=6,9; IC95% 1,25-15,13; $p=0,0281$).

Respecto al número de procedimientos invasivos en ambos grupos se observó un predominio de uno a tres procedimientos (40% en infectados y 82,9% en no infectados). En los pacientes con candidiasis el porcentaje que necesitó cuatro y más procedimientos fue superior al compararlo con los no infectados (60% vs 14,9%). A mayor número de procedimientos, se incrementó el riesgo de candidiasis (homogeneidad entre niveles $\chi^2= 24,1420$; $gl= 3$; $p=0,0000$ y tendencia lineal $\chi^2= 20,3195$; $gl=1$; $p=0,0000$).

Todos los pacientes con candidiasis recibieron antibioticoterapia y de los no infectados solo un 24,1%. El uso de antibioticoterapia incrementó el riesgo de candidiasis invasiva ($\chi^2= 24,91$; $gl=9$; $p=0,0000$).

El 90% de los pacientes con candidiasis recibieron alimentación parenteral y algo más de la mitad de los pacientes sin candidiasis no recibió este tratamiento (57,5%). El riesgo de candidiasis invasiva fue 11,45 veces superior en los neonatos con alimentación parenteral. (RP 11,45; IC95% 1,46-89,36; $p=0,0080$).

Tabla 3. Análisis de la asociación de las variables postnatales con la candidiasis invasiva. Hospitales González Coro y Eusebio Hernández. Enero 2013-Abril 2014.

Variables postnatales		Con Candidiasis (n=10) Nº (%)	Sin Candidiasis (n=315) Nº (%)	Prevalencia %	RP (IC 95%)
Estadía en UCIN (Días)	≤ 14 días	3 (30)	215 (68,2)	1,6	4,34 (1,25-15,13) p=0,0281
	>14 días	7 (70)	100 (31,8)	6,9	
Número de procedimientos totales. ^a (No.)	0*	0 (0)	7 (2,2)	0	1
	1-3	4 (40)	261 (82,9)	1,5	—
	4-5	3 (30)	38 (12,1)	7,3	—
	>5	3 (30)	9 (2,8%)	2,5	—
Antibióticos	Sí	10 (100)	76 (24,1)	11,6	p=0,000
	No	0 (0)	239 (75,9)	0	
Alimentación Parenteral	Sí	9 (90)	134 (42,5)	6,3	11,45 (1,46-89,36) p=0,0080
	No	1 (10)	181 (57,5)	0,6	

Fuente: Historias clínicas y Registros del Comité de infecciones.

*Nivel de referencia

^a Homogeneidad entre niveles p= 0,000 y tendencia lineal p= 0,000.

Respecto a los signos clínicos en dos episodios los pacientes no mostraron signos clínicos de infección (16,6 %).

En la tabla 4 se muestran los signos clínicos que se presentaron en los neonatos, al diagnóstico de cada episodio de candidemia. En los pacientes con clínica sugestiva de infección el signo clínico más frecuente fue la hipoactividad (33,3%), y se observó con igual frecuencia los signos clínicos: enlentecimiento del llene capilar y distensión abdominal (25%).

Tabla 4. Signos clínicos al diagnóstico de cada episodio de candidemia.
Hospitales González Coro y Eusebio Hernández. Enero 2013-Abril 2014.

Signos Clínicos	12 episodios	
	Número	%
Hipoactividad	4	33,3
Enlentecimiento del llene capilar	3	25
Distensión abdominal	3	25
Cianosis	2	16,6
Polipnea	2	16,6
Apnea	2	16,6
Hemorragias	2	16,6
Hipotermia	2	16,6
Hipertermia	1	8,3
Convulsiones	1	8,3
Taquicardia	1	8,3

Fuente: Historias clínicas y Registros del Comité de infecciones.

En todos los episodios de candidiasis se realizó al menos algún complementario de los que se enumeran en la tabla 5.

Al analizar los resultados de los exámenes de laboratorio clínico de los neonatos en cada episodio de candidemia se observó aumento del lactato plasmático en el 100% de los episodios, la segunda alteración más frecuente fue la del conteo de neutrófilos (72,7%), dentro de esta la neutrofilia fue más frecuente que la neutropenia. Se presentaron alteraciones de los leucocitos totales, en el 66,7% de los episodios, siendo la leucocitosis más frecuente que la leucopenia. La relación neutrófilos inmaduros/ neutrófilos totales estuvo

aumentada en el 62,5% de los episodios. La proteína C reactiva cualitativa fue positiva en menos de la mitad de los casos (30%).

El 58,3% de los episodios cursó con trombocitopenia, aunque esta no fue severa en ningún caso; se comportó de forma ligera en el 43% de los episodios (3/7) y moderada en el 57% de los mismos (4/7).

Tabla 5: Resultados de los exámenes de laboratorio al diagnóstico de cada episodio de candidemia. Hospitales González Coro y Eusebio Hernández. Enero 2013- Abril 2014.

Exámenes		Número	%
Conteo de plaquetas (n= 12)	Normal	5	41,7
	Disminuida	7	58,3
Proteína C reactiva (n= 10)	Negativa	7	70
	Positiva	3	30
Leucocitos Totales (n= 12)	Normal	4	33,3
	Leucocitosis	6	50
	Leucopenia	2	16,7
Conteo de neutrófilos (n= 11)	Normal	3	27,3
	Neutrofilia	6	54,5
	Neutropenia	2	18,2
Relación neutrófilos inmaduros/ neutrófilos totales (n= 8)	Normal	3	37, 5
	Aumentado	5	62,5
Lactato (n=11)	Normal	0	0
	Elevado	11	100

Fuente: Historias clínicas y Registros del Comité de infecciones.

En la figura 1 se muestra la mortalidad y el estado al alta por grupos. Aunque la mayoría de los pacientes egresaron vivos y sin secuelas (70% en infectados y 95,2% en no infectados); en los pacientes con candidiasis invasiva la mortalidad fue significativamente superior (30% versus 4,8%, $Z=2,7330$; $p=0,063$).

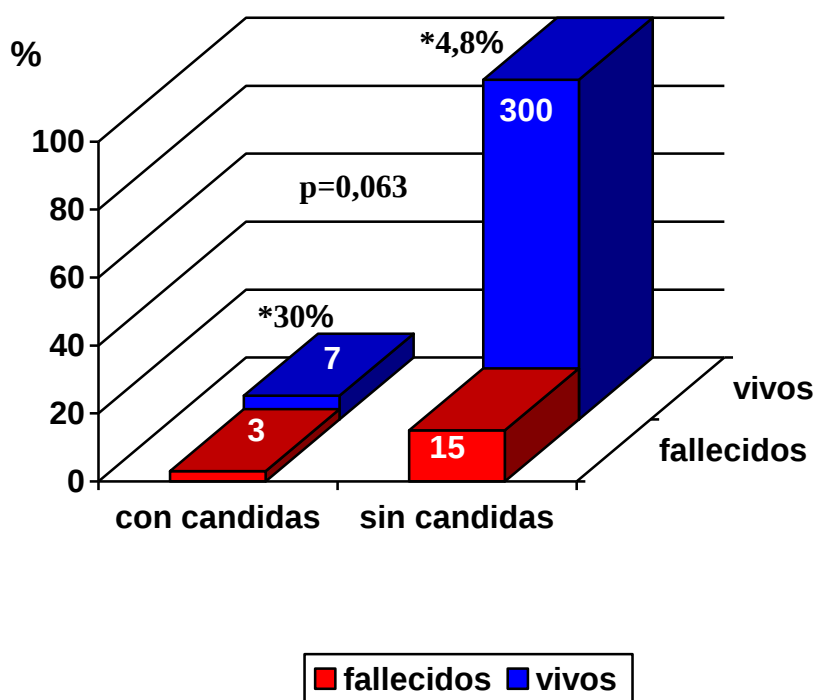


Figura 1. Mortalidad y estado al alta por grupos de pacientes. Hospitales González Coro y Eusebio Hernández. Enero 2013-Abril 2014

Fuente: Historias clínicas y Registros del Comité de Infecciones

*Mortalidad Valor de significación estadística $p < 0,05$

4.2 Discusión:

En el período que abarca esta investigación se observaron 12 episodios de candidemia en 10 neonatos; hubo un recién nacido que presentó tres episodios de candidemia durante su estancia en la UCIN: a los 13, 56 y 84 días, respectivamente; con resolución del cuadro clínico y varios hemocultivos negativos entre cada episodio. La incidencia de candidiasis, en ambos hospitales, fue leve (3,4% y 2,6 %, respectivamente). Se considera una incidencia leve cuando es menor de 5% y de moderada a severa cuando se encuentra entre 5-10% ¹¹⁹.

La incidencia encontrada en la investigación que se presenta fue superior a lo que reporta Celebi y colaboradores en una UCIN en un período de ocho años (1,1%) ¹²⁰ y a lo que se registró en 192 UCINs en EUA entre los años 1997 y 2003 (0,3%) ¹²¹.

Las especies de *Candida* colonizantes e infectantes varían de una unidad a otra. En este estudio la *C. parapsilosis* fue la única especie aislada; lo cual sugiere que predominó la transmisión horizontal, que es motivada por la atención sanitaria; porque se reporta que *C. albicans* es usualmente transmitida verticalmente y *C. parapsilosis* horizontalmente ⁷⁻¹³.

En algunos servicios de Turquía ¹²⁰, Hungría ¹²², Turquía ¹²³, Jordania ¹²⁴, Grecia ¹²⁵ y de USA ^{126,127} reportan predominio de *C. albicans* en dos tercios o más de los pacientes y no pocas UCIN de España ^{128,129}, USA ¹³⁰, e India ¹³¹ tienen un comportamiento similar a lo observado en este proyecto (predominio de *C. no albicans*). La mayoría de los reportes revisados sitúan a *C. parapsilosis* como la especie de *C. no albicans* más frecuentemente aislada,

como sucedió en los servicios donde se desarrolló esta investigación ^{120,123 125-130}.

Todas las especies aisladas fueron susceptibles a todos los antifúngicos que proporciona el estuche comercial ATB™ Fungus 3; aunque el anfotericin B y el fluconazol son los antifúngicos que se utilizan en los servicios de neonatología del país.

Debe resaltarse que en la UCIN del González Coro se realizó un estudio de colonización e invasión por especies de *candidas* de Abril del 2010 a Marzo del 2012 y se encontró en 76 aislamientos de *candidas* un 7% de resistencia al fluconazol: 10% de las cepas de *C. parapsilosis* y 7% de las cepas de *C. albicans* y todas las cepas fueron sensibles al anfotericin B. (datos no publicados).

La sensibilidad de las especies de *candidas* varía de una unidad a otra. Altuncu y colaboradores ¹²³ encontraron en su estudio una susceptibilidad del 100% al anfotericin B y el 5,5% de las especies aisladas fueron resistentes al fluconazol (el 2,8% de las *C. albicans* y el 11% de las *C. no albicans*). Ota y coautores ¹²⁶ reportaron susceptibilidad al anfotericin B del 100% y un 11% de resistencia o susceptibilidad dosis dependiente al fluconazol en su casuística.

Ballot y colaboradores¹³² encontraron resistencia a fluconazol en el 50% de los aislamientos de *C. parapsilosis* y en el 6% de los aislamientos de *C. albicans* y una investigación conducida en Suecia en población general encontró una resistencia al fluconazol menor e igual al 1% en aislamientos de *C. albicans* y entre el 6 y 29 % en aislamientos de *C. no albicans* (excluyendo a especies de *C. glabrata* y *C. Krusei*) ; se reportó además en esta casuística una disminución de la sensibilidad al anfotericin B en el 0,74% de todos los aislamientos y a

caspofungin en el 0,2%¹³³. Este último antimicótico no está disponible en Cuba hasta la fecha.

Internacionalmente se utiliza el fluconazol profiláctico en algunos servicios de neonatología. En Cuba no se recomienda el uso de este tipo de tratamiento por el Grupo Nacional de Neonatología y el Grupo Nacional de Infectología Pediátrica ni de Infectología¹³⁴, ya que hay muy pocas investigaciones sobre esta temática en el país.

Las principales preocupaciones sobre el uso de profilaxis con fluconazol a nivel internacional son: la susceptibilidad de cada especie a este medicamento, los efectos adversos del mismo a corto y a largo plazo; el posible incremento de los gastos hospitalarios y las cifras reportadas en la literatura de a cuantos pacientes hay que tratar para prevenir una infección (entre 5 y 15 pacientes)^{120,121, 123,125, 128,132}.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y los reportes internacionales, en estas UCIN no parece ser necesario el uso de profilaxis con fluconazol. La primera razón es que la indicación más generalizada es para los menores de 27 semanas y/o menores de 1000 gramos, con factores de riesgo para fungemia^{123,124,126,127,129}. En estos hospitales se producen muy esporádicamente nacimientos por debajo de las 26-27 semanas, que es el límite de la viabilidad en Cuba hasta el momento y el nacimiento de neonatos por debajo de los 1000 gramos en el período de estudio correspondió al 0,1% del total de nacidos vivos en el González Coro y al 0,07% en el Eusebio Hernández.

La segunda razón es que la incidencia de candidiasis invasiva en ambos servicios se encuentra por debajo del 5%. Algunos investigadores aconsejan usar profilaxis, en los neonatos muy bajo peso en las UCINs con incidencia de

candidiasis invasiva superior al 10% ¹³⁰ y otros recomiendan esta práctica si esta es de moderada a alta (5%-10%) ¹³⁰.

La tercera razón es que existe evidencia de circulación de especies de *candidas* resistentes al fluconazol, por lo que el uso indiscriminado de este antifúngico podría incrementar el riesgo de aislamientos de especies de *candidas* con sensibilidad disminuida o resistencia a este medicamento; como ocurrió en la investigación de Cisterna y colaboradores ¹²⁹ que encontró un incremento estadísticamente significativo de este fenómeno con el uso de fluconazol previo en una investigación donde se estudiaron pacientes de diferentes edades (incluyendo recién nacidos).

Al analizar las variables perinatales se encontró que la edad gestacional y el peso al nacer promedio fue de 33,1 semanas y 1585,2 gramos; respectivamente; estas medias son superiores a lo que reporta un estudio conducido en EUA (27 semanas y 1035 gramos; respectivamente) ¹³⁵. Las diferencias encontradas pueden explicarse porque el porcentaje de menores de 1000 gramos y entre 1000-1500 gramos que nacen históricamente en los hospitales donde se desarrolló esta investigación es alrededor de 0,1% y 1% (González Coro) y 0,07% y 0,6% (Eusebio Hernández); respectivamente y el límite de la viabilidad en Cuba es alrededor de las 26 semanas de gestación; en los países desarrollados la viabilidad se encuentra alrededor de las 24 semanas.

A menor peso al nacer hay una ligera tendencia a que se incremente el riesgo de candidiasis invasiva; del total de neonatos con candidemia, el 20% pesó al nacer menos de 1000 gramos y el 50% entre 1000-1500 gramos, lo que contrasta con un estudio prospectivo realizado en UCINs en Barcelona donde

el 63% de los pacientes con candidiasis invasiva pesaron al nacer menos de 1000 gramos y el 25% entre 1000-1500 gramos, respectivamente ¹²⁸; fenómeno relacionado con lo que se comentó anteriormente.

La mayoría de los neonatos en ambos grupos fueron evaluados como eutróficos al nacer. En este estudio no se incrementó el riesgo de candidiasis en los pacientes hipotróficos, lo que contrasta con lo que reportan otros investigadores ^{121 128,132, 136}. Los neonatos con desnutrición se encuentran en riesgo de adquirir infecciones por disminución funcional del conteo de células T, incremento del número de linfocitos indiferenciados y depresión de la actividad del complemento ¹³⁷.

La media de la estadía total fue significativamente superior en los neonatos con candidiasis y el riesgo de infección se incrementó cuatro veces cuando la estadía fue superior a 14 días. La hospitalización que excede a los siete días ha sido asociada significativamente con la ocurrencia de candidiasis por Ariff ¹³⁸ y colaboradores y por Kotwal¹³⁹ y coautores, en Pakistán y la India; respectivamente. El enfoque de la estadía difiere en las investigaciones revisadas, se acordó en este estudio clasificar esta variable teniendo como límite los 14 días porque esta enfermedad se produce generalmente entre la segunda y tercera semana de vida¹³⁴.

Sin embargo, la estadía media en cada episodio de candidiasis, que coincide con la estadía al momento del diagnóstico, ya que ingresaron en la UCIN desde el nacimiento, no ofreció diferencias significativas al compararlo con la estadía total en el caso de los pacientes no infectados. Lo cual hace pensar que es posible que el proceso infeccioso esté relacionado con el incremento de la estadía total en los neonatos con candidiasis.

A mayor número de procedimientos invasivos se incrementó el riesgo de candidiasis. Algunas investigaciones reportan a la ventilación mecánica como un factor de riesgo para este tipo de infección^{120, 138} y otros encuentran como factor predisponente a ese proceder y a los catéteres venosos centrales ^{127,140}. En la investigación que se presenta se tuvo en consideración el total de procedimientos invasivos y no el tipo lo cual es una limitante al contrastar los resultados con otros estudios.

Por otra parte la media de los procedimientos al momento de cada episodio infeccioso vs media de procedimientos totales en los no infectados no ofreció diferencias significativas, lo cual hace pensar que el proceso infeccioso conlleva a la realización de más procedimientos invasivos en este grupo, ya que una de las medidas terapéuticas ante la sospecha de candidiasis invasiva es remover los catéteres vasculares profundos, para que no se envíen émbolos a la circulación central y actúen adecuadamente los antifúngicos por la capacidad que tienen las cuatro especies de *candidas* más frecuentes (*albicans*, *glabrata*, *tropicalis* y *parapsilosis*) de englobarse en una matriz rica en polisacáridos e impedir la entrada de estos a esta biopelícula ^{111,112}.

El uso de antibióticos incrementó el riesgo de candidiasis invasiva lo cual coincide con lo que reporta Kristóf ¹²², Altuncu ¹²³, Benjamín ¹²⁷, Cisterna ¹²⁹, Kotwal¹³⁹ y Conde Rosa ¹⁴⁰. Algunos investigadores sitúan a las cefalosporinas de tercera generación como los antibióticos de amplio espectro más relacionados con este tipo de infección ^{121,127, 141} y concluyen que las políticas de antibióticos en cada UCIN tienen relación con la variabilidad en la incidencia de candidiasis ¹⁴¹. Las cefalosporinas están asociadas a la colonización

intestinal por especies de candidas en neonatos y este es un factor de riesgo para candidiasis ¹²¹.

En los servicios donde se realizó esta investigación está protocolizado como tratamiento empírico para la infección de inicio precoz (adquirida en el parto y de debut en las primeras 72 horas de vida) el uso de ampicilina con aminoglucósidos y se reserva el uso de cefotaxima más aminoglucósidos o combinado con ampicilina para las infecciones severas o cuando la madre ha tenido estadía hospitalaria prolongada o uso de más de un esquema de antibióticos antes del parto (en el caso de la primera combinación) y para las infecciones del sistema nervioso central (en el caso de la segunda combinación)¹³⁴.

En las infecciones de debut tardío (adquiridas postnatalmente y de debut después de las 72 horas de vida) se usan en ocasiones combinaciones que incluyen a la cefotaxima en caso de infecciones no severas ¹³⁴. Debe destacarse que no se incluyó el tipo de tratamiento antibiótico a la hora de analizar a esta variable.

En los pacientes con alimentación parenteral el riesgo de candidiasis invasiva fue significativamente superior, lo que coincide con otros investigadores, sobre todo si se incluye emulsión de lípidos ^{122-127,129, 131,133}. En la investigación que se presenta se clasificó a esta variable como uso o no de lípidos y/o aminoácidos sin diferenciar la composición de la misma a la hora de realizar el análisis.

El signo clínico más frecuentemente observado en los neonatos con candidemia fue la hipoactividad, y se observaron con igual frecuencia el enlentecimiento del llenado capilar y la distensión abdominal. Todos los signos clínicos que se presentaron fueron los clásicamente reportados en neonatos

con candidiasis invasiva por otros investigadores aunque se reconocen variaciones en la frecuencia de aparición de cada uno de ellos ^{7,13, 136, 142}.

En todos los episodios de candidemia se indicaron previamente exámenes de laboratorio clínico para definir el uso de antimicrobianos o su cambio; en el 100% de los episodios se identificó al menos algún examen positivo. El aumento del lactato plasmático fue el hallazgo más frecuente, seguido de la alteración en el conteo de neutrófilos y de la alteración de los leucocitos totales; lo que coincide con lo encontrado en la literatura^{143, 144}.

El 58,3% de pacientes presentó trombocitopenia, y en ningún neonato la misma fue severa. La proteína C-reactiva fue positiva en menos de la mitad de los pacientes.

En los servicios donde se realizó este estudio, solo se encuentra disponible la proteína C-reactiva cualitativa, entre todos los marcadores bioquímicos que se utilizan para el diagnóstico de sepsis de cualquier etiología en el período neonatal (proteína C-reactiva, procalcitonina, IL6 e IL8).

Esta prueba es un marcador específico pero tardío de infección y su realización seriada cuantitativa es muy beneficiosa para el diagnóstico y para evaluar el progreso del tratamiento antimicrobiano. Según Ng PC en recién nacidos de muy bajo peso la proteína C-reactiva es un marcador al menos competente para el diagnóstico de sepsis (especificidad 93-96 % y VPP 95-100 %)¹⁴³. Otro estudio muestra una sensibilidad de este marcador para sepsis neonatal del 55,6 % y una especificidad del 89,9 %, que fue comparada con el valor predictivo de la procalcitonina y arrojó una sensibilidad y especificidad de 88,9 % y 65,2 %, respectivamente ¹⁴⁴.

Se reporta que la trombocitopenia está presente en el 20-55 % de los neonatos con candidiasis invasiva ^{7, 11}. La presencia de un nuevo inicio de trombocitopenia ($< 100\ 000\ \mu\text{L}$) en el recién nacido muy bajo peso ocurre en el 85% de los pacientes con candidemia ⁸⁴. Comparativamente, el 75% de las infecciones a gram negativos y el 45% de las infecciones a gram positivos se acompañan de trombocitopenia ($< 100\ 000\ \mu\text{L}$). La caída del conteo de plaquetas es de 50% en los casos de fungemia, cerca del 40% en las bacteriemias a gram negativo y del 25% en las bacteriemias a gram positivo ¹³⁶. La mortalidad fue significativamente superior en los pacientes con candidemia, (30%; 3/10). En estos tres neonatos se aislaron en el hemocultivo el mismo día del diagnóstico de la candidemia bacterias gram negativas. El primer caso tuvo aislamiento de *C. parapsilosis* y *Serratia liquesfaciens* y fallece por una meningoencefalitis por el germen gram negativo citado. El segundo paciente tuvo aislamiento de *C. parapsilosis* y *Klebsiella pneumoniae* en hemocultivo y falleció días después de iniciado el tratamiento antibacteriano y antifúngico con un fallo multiorgánico. El tercer paciente tuvo un aislamiento de *C. parapsilosis* y *Klebsiella pneumoniae* y falleció semanas después de una displasia broncopulmonar; por lo que no se puede afirmar que la mortalidad esté relacionada directamente con la candidemia.

La mortalidad encontrada fue superior a lo reportado por dos investigaciones citadas con anterioridad conducidas en EUA y Barcelona (19% y 21%, respectivamente ^{121,128} e inferior a lo reportado por Celebi ¹²⁰, Ballot ¹³² y Spiliopoulou ¹²⁵ (42,8%; 45% y 35,7%; respectivamente)

Esta investigación tiene como limitación que el universo de estudio es escaso y hay pocos casos positivos, además no se analizan todos los factores de riesgo

que pueden estar asociados a la candidiasis invasiva neonatal, o algunos de ellos no fueron clasificados de igual forma a como se reflejan en otros estudios.

No se realizó análisis multivariado, porque los modelos predictivos, no fueron confiables por los escasos pacientes que presentaron infección por especies de candidas

Pero a pesar de estas limitaciones es un buen punto de partida para incentivar la realización de investigaciones más profundas, multicéntricas y de mayor alcance sobre esta temática en Cuba.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones:

- La incidencia de candidiasis invasiva no es un problema de salud significativo en estos hospitales.
- *Candida parapsilosis* fue la especie predominante y mostró sensibilidad a los antifúngicos.
- Se demuestra asociación entre la aparición de candidiasis invasiva y las variables estudiadas. (peso al nacer, uso de antibioticoterapia y alimentación parenteral, estadía total y procedimientos invasivos totales).
- El signo clínico más frecuente fue la hipoactividad y la lactacidemia fue el hallazgo de laboratorio que predominó. La mayoría de los pacientes tuvieron una evolución favorable al alta.

5.2 Recomendaciones:

- Generalizar esta investigación a los centros de atención a los pacientes menores de 1500 gramos, con el objetivo de profundizar en los factores asociados a la aparición de candidiasis invasiva.
- Evaluar en otras zonas del país, las especies de *candidas* predominantes y la susceptibilidad.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Robles García M B, Orejas Rodríguez G, Galán R, Jarvis W R. Incidencia etiología microbiana y mortalidad asociada de la bacteriemia nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *An Esp Pediatr.* 2002; 56:364-5.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J.Perinat Med.* 2010; 30(2):149-57.
3. Fanaroff AA, Korones SB; Wright LL. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17:593-8.
4. Moore DL. Nosocomial Infections in Newborn Nurseries and Neonatal Intensive Care Units. En: Mayhall CG, editor. *Hospital Epidemiology and Infection Control.* 2a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999 . p 665-86.
5. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006; 117(1):84-92.
6. Kosoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit trend during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 504-8.
7. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujon P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics.* 2001;107(1): 61-6.

8. Chapman RL. Candida infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2003; 15(1):97-102.
9. Pera A, Byun A, Gribar S, Schwartz R, Kumar D, Parimi P. Dexamethasone therapy and Candida sepsis in neonates less than 1250 grams. *J Perinatol.* 2012;22(3):204-8.
10. Benjamin DK, Pooles C, Steinbach WJ, Rowen J, Wolsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage a critical appraisal of the literature using metaanalytic techniques. *Pediatrics.* 2003;112(3):634-40.
11. Gómez Casal F, Vásquez Brenes S, Luis Herrera M. Candidiasis sistémica en recién nacidos en el Hospital Nacional de Niños: 1990-1995. *Acta Pediátrica Costarricense.* 1997;11:109-12.
12. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep Candida infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 522-8.
13. Benjamin DK Jr, Ross K, Mc Kinney RE Jr, Benjamin DK , Auten R, Fisher RG, et al. When to suspect fungal infections in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics.* 2000; 106(4):712-8.
14. Cuenca-Estrella M, Rodríguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almeda M, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55:194-9.
15. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods:

report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. J Clin Microbiol. 2003; 41:1440–6.

16. Colombo AL Perfect J, DiNubile M, Bartizal K, Motil M, Hicks P, et al. Global distribution and outcomes for *Candida* species causing invasive candidiasis: results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; 22:470–4.

17. Brissaud O, Tandonnet O, Guichoux J. Invasive candidiasis in neonatal intensive care units. Arch Pediatr. 2011; 18 (suppl 1): S22-32.

18. Chapman RL. Candida infections in the neonate. Curr Opin Pediatr. 2003;15(1):97-102.

19. Benjamin DK, Pooles C, Steinbach WJ, Rowen J, Wolsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage a critical appraisal of the literature using metaanalytic techniques. Pediatrics. 2003;112(3):634-40.

20. Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. Semin Perinatol. 2003;27(5):401-5.

21. Karlowicz MG. Candidal renal and urinary tract infection in neonates. Semin Perinatol. 2003;27(5):393-400.

22. Faix RG, Chapman RL. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. Semin Perinatol. 2003; 27(5):384-92.

23. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujon P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. Pediatrics. 2001;107(1):61-6.

infection in a preterm infant with congenital cutaneous *Candida albicans* infection. Am J Perinatol. 2005;22(3):169-72.

24. Fraser V, Jones M. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. Clin Infect Dis. 1992; 15:414.
25. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB. Late-onset sepsis in a very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr .1996; 129:63-71.
26. Saiman L, Ludington E, Pfaller M. Risk factor for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mucositis Survey Study Group. J Pediatr Infect Dis.2000; 19:319-24.
27. Makhoul IR, Bental Y, Weisbrod M. Candidal versus bacterial late-onset sepsis in very low birthweight infants in Israel: a national survey. J Hosp Infect .2007; 65:237-43.
28. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P. Invasive fungal infection in very low birth weight infants: national prospective surveillance study. Arch Dis Fetal Neonatal Ed. 2006; 91:188-92.
29. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ. Candidemia in neonatal intensive care units. J Pediatr Infect Dis 2006; 25:224-9.
30. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR. Changing incidence of Candida bloodstream infections among NICU patients in the United States. Pediatrics 2006; 117:1680-7.
31. Robertson NR. Textbook of Neonatology. Candida infections in the neonate London: Churchill Livingstone, 1992:984-5.

32. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. J Postgrad Med 2005; 5(Suppl 1):527-9.
33. Brecht M, Clerihew L, Mc Guire W. Prevention and treatment of invasive infection in very low birth weight infants. Arch Dis Fetal Neonatal Ed 2009; 94(1):65-9.
34. Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RF. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit. A case-control study. Pediatr Infect Dis J 1987; 6:190-6.
35. Saiman L, Ludington E, Dawson JD. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:1119-24.
36. Cruz M. Tratado de pediatría. 5ed. Barcelona: ESPAXS, 1983. Barcelona; 1983.
37. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR. Changing incidence of *Candida* bloodstream among NICU patients in the United States: 1995-2004. Pediatrics .2006; 117:1680-7.
38. Manzoni P, Farina D, Leonessa M. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. Pediatrics 2006; 118:2359-64.
39. Manzoni P, Farina D, Galletto P. Type and number of sites colonized by fungi and risk of progression to invasive fungal infection in preterm neonates in neonatal intensive care unit. J Perinat Med. 2007; 35:220-6.

40. Cotten CM, Mc Donald S, Stoll B. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118:717-22.
41. Carmo KB, Evans N, Isaacs D. Congenital candidiasis presenting as septic shock without rash. *Arch Dis Child* .2007; 92:627-8.
42. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004; 292:2357-65.
43. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol* .2006; 26:23-30.
44. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E. The use of fluconazole in neonatal intensive care units. *Arch Dis Child* .2009; 94:983-87.
45. Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Corral O, Romero- Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37: 169-79.
46. Kannangara S, Shindler D, Kunimoto DY, Sell B, DeSimone JA. candidemia complicated by endophthalmitis: a prospective analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26: 839-41.
47. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. *Candida* endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy*.2007;27: 1711-21.

48. Fernandez de Miguel S, Salinas Sanz JA, Clemente Pollan J, Sánchez Granados JM, Ruiz Contreras J, Tomas Ramos Amador JT. *Candida albicans* arthritis in an infant. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58 :395-6.
49. Gursel T, Kaya Z, Kocak U, Erbas, G, Akyurek N, Tali ET. *Candida* Vertebra osteomyelitis in a girl with factor X deficiency. *Haemophilia*. 2005;11: 629-32.
50. Harris MC, Pereira GR, Myers MD, Cardin AJ, Razdan B, Pleasure J, et al. Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16:249-51.
51. Doğan A, Irmak H, Harman M, Ceylan A, Akpınar F, Tosun N. Tibial osteomyelitis following intraosseous infusion: a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2004;38: 357-60.
52. Luhmann J, Scott J. Etiology of septic arthritis in children: An update for the 1990s. *Pediatr Emerg Care*. 1999;15: 40-2.
53. Ramos Amador JT, López Laso E, Romero Blanco I, Alba Romero C, Curto de la Mano A, González de Orbe G, et al. Osteoarthritis séptica en niños. *An Esp Pediatr*. 1998;49: 481-6.
54. Guillen Fiel G, González-Granado LI, Mosqueda R, Negreira S, Giangaspro E. Arthritis caused by *Candida* in an immunocompetent infant with a history of systemic candidiasis in the neonatal period. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70 :383-5.
55. Tissieres P, Jaeggi ET, Beghetti M, Gervaix A. Increase of fungal endocarditis in children. *Infection*. 2005;33 :267-72.
56. Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal endocarditis in neonates and children. *Pediatr Cardiol*. 2005;26 :517-36.

57. Almirante B, Miro JM. Infecciones asociadas a las válvulas protésicas cardiacas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*2008;26: 647-64.
58. Aspesberro F, Beghetti M, Oberhansli I, Friedli B. Fungal endocarditis in critically ill children. *Eur J Pediatr.*1999;158 :275-80.
- . 59. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18 :959-63.
60. Robinson JL, Davies HD, Barton M, O'Brien K, Simpson K, Asztalos E, et al. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis.* 2009;9 :183-5.
61. Benjamín DK, Fisher RG, McKinney RE, Benjamín DK. Candidal mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics.*1999;104: 1126-9.
62. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates . *MMWR.* 2009;58:1-166.
63. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med.* 2007;356: 2483-95.
64. Samonis G, Skordilis P, Maraki S, Datseris G, Toloudis P, Chatzinikolaou, et al. Oropharyngeal candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in patients with cáncer. *Clin Infect Dis.*1998;27 :283-6.
65. Adler A, Litmanovitz I, Regev R, Arnon S, Baver S, Dolfen T. Breakthrough candida infection in a preterm infant with congenital cutaneous *Candida albicans* infection. *AmJ Perinatol.* 2005;22(3):169-72.

66. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogeneses and management guideline. *Pediatrics*. 2000;105(2):438-44.
67. Papas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh J, *et al*. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004; 35:161-89.
68. Systemic Candidiasis. En: Beeers MH, Berkow R, editors. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed, Centennial ed. Internet edition Medical Services, USMEDSA, USHH; copyright 1999-2005 [citado 2006 oct 7]. Disponible en:
[http:// www.merck.com/mrkshared/mmanual/section13/chapter158/158h.jsp](http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/section13/chapter158/158h.jsp)
69. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE. Current Treatment Strategies for Disseminated Candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:244-51.
70. Barroso-Espadero D, Arroyo-Carrera I, Barrio-Sacristán AR, Cimadevilla-Sánchez CE, López-Cuesta MJ, García-García MJ, *et al*. Peritonitis por *Cándida albicans* en un Recién nacido de muy bajo peso. *Vox Paediatrica*. 1997;5(2):144.
71. Visser D, Monnens L, Feitz W, Semmekrot B. Fungal bezoars as a cause of renal insufficiency in neonates and infants-recommended treatment strategy. *Clin Nephrol*. 1998;49 :198-201
72. Kaufman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis*. 2005;41(supl6):371-6.
73. Benjamin DK Jr, Ganges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol*. 2003;27(5):375-83.
74. Faix RG, Chapman RL. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. *Semin Perinatol*. 2003; 27:384-92.

75. Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol.*2003;27(5):401-5.
76. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:663-7.
77. Gago LC, Capone A Jr, Trese MT. Bilateral presumed endogenous candida Endophthalmitis and stage 3 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(4):611-3.
78. Drolan L, Colby CE, Brindle MC, Sanislo S, Arigno RL. Candida (amphotericin sensitive) lens abscess associated with decreasing arterial blood flow in a very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* [en línea]. 2002 [citado 2006 ene 12]; 110(5):65e. Disponible en: <http://pediatric.aappublications.org/cgi/content/full/110/5/e65>
79. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujon P. Review of 49 neonates with adquirid fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics.* 2001; 107(1):61-6.
80. Bejamin DK, Pooles C, Steinbach WJ, Rowen J, Wolsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage a critical appraised of the literature using metaanalytic techniques *Pediatrics.* 2003;112(3):634-40.
81. Baley JE. Neonatal Candidiasis: The current Challenge. *Clin Perinatol.*1991; 18:263-68.
82. Mata-Jorge M, Pino Vázquez A, Garcia S, Oyáquez-Ugidos, Garcia A. Cerebral candidiasis in a neonate. *An Pediatr.* 2003;58 :194.

83. Gómez Casal F, Vásquez Brenes S, Luis Herrera M. Candidiasis sistémica en recién nacidos en el Hospital Nacional de Niños: 1990-1995. *Acta Pediátrica Costarricense*. 1997;11 :109-12.

84. Guida JD, Kuning AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics*. 2003; 111(6Pt 1):1411-5.

85. Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol*. 2003; 27(5):414-24.

86. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infants. *Pediatrics* 2001;107 :293e8.

<http://pediatric.aappublications.org/cgi/content/full/107/293/e8>

87. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001 ;345:1660e6.

<http://pediatric.aappublications.org/cgi/content/full/345/1660/e6>

88. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005;147 :172e9.

<http://pediatric.aappublications.org/cgi/content/full/147/172/e9>

89. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007;24:2483e95.

<http://pediatric.aappublications.org/cgi/content/full/24/2483/e95>

90. Benjamin DK Jr, de Long E, Steinbach WJ, Cotton C, Walsh TJ, Clark RH, *et al.* Empirical Therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003; 112(3):543-7.
91. Krcmery V, Huttova M, Mateicka F, Laho L, Jurga L, Ondrisova A, *et al.* Breakthrough fungaemia in neonates and infants caused by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* susceptible to fluconazole in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48 :521-25.
92. Papas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh J, *et al.* Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004; 35:161-89.
93. Restrepo A, Zuluaga AI. Antimicóticos. En: González-Aguedo MA, Lopera-Lotero WD, Arango-Villa A. *Manual de Terapéutica* 2004. 11ma ed. Colombia: CIB; 2004. p. 89-103.
94. Perfect JR, Wright KA. Amphotericin B lipid complex in the treatment of Experimental cryptococcal meningitis and disseminated candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33:73-81.
95. Faix RG, Chapman RL. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. *Semin Perinatol*. 2003; 27(5):384-92.
96. Papas PG. Amphotericin B lipid complex in treatment of invasive fungal infections: results of the collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR) and Industry-Supported Patient Registry. *Clin Infect Dis*. 2005;40(supl6):379-83.
97. Adler-Shohet F, Waskin H, Lieberman JM. Amphotericin B lipid complex for Neonatal invasive candidiasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84 :131-3.

98. Dismukes WE. Antifungal Therapy: Lessons Learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 :1289-96.
99. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Papas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in nonneutropenic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet.* 2005; 366:1435-42.
100. Orozco AS, Lindsey M, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falcone D, et al. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42 :2645-9.
101. Drago M, Scaltrito MM, Morace G. In vitro activity of voriconazole and other antifungal agents against clinical isolates of *Candida glabrata* and *Candida krusei*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23 :619-24.
102. Swinne D, Watelle M, van der Flaes M, Nolard N. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496), fluconazole, itraconazole and amphotericin B against 132 non-*albicans* bloodstream yeast isolates (CANARI study). *Mycosis.* 2004; 47 :177-83.
103. Pfaller MA, Dickema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 :4419-31.
104. Patterson TF. ICAAC 2006. Highlights in Clinical Mycology CME. [en línea][citado 2006 nov. 2]. Disponible en:
<http://www.medscape.com/viewarticle/546780>
105. Papas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh J, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004; 35:161-89.

106. Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vásquez S, Alfaro B, et al. Caspofungin Therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23 (12):1093-7.
107. Triolo V, Gari-Toussaint M, Casagrande F, Garrafo R, Dageville C, Boute P, et al. Fluconazole Therapy for candida albicans urinary tract infections in infants. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17(7):550-3.
108. Barzo M. Editorial response: Treatment options for candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis*. 1998;27 :1134-6.
109. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowdewr A, et al. International Conference for thr Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25 :43-59.
110. Shin JH, Kee SJ, Shin MG, Kim SH, Shin DH, Lee SK, et al. Biofilm production by islotes of Candida species recovered from nonneutropenic patients comparison of bloodstream islotes with islotes from other sources. *J Clin Microbiol*. 2002;40 :1244-8.
111. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics*. [en línea]. 2000 [citado 2006 ene 12]; 106(5):63e. Disponible en: <http://pediatric.aappublications.org/cgi/content/full/106/5/e63>
112. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, Ossi C, Tejada M, Farina C, et al. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect* .2002;51(4):297-304.
113. Dueñas E, Sánchez C, Santurio A. Patrones antropométricos en el recién nacido. Ciudad Habana: Ciencias Médicas; 1990.

114. Lemus -Varela L, Sola A, Golpmbek S G, Sola-Visner M. Manual práctico para toma de decisiones en hematología neonatal. 1ra ed. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas; 2011.
115. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*.2005; 6(3)[Suppl.]:S 45-9.
116. Microsoft Corporation. Microsoft® Excel 2007. Copyright© 2006. Disponible en: <http://www.microsoft.com>
117. Xunta de Galicia y Organización Panamericana de Salud. Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados (EPIDAT). Versión 3.1. Enero 2006. Disponible en: <http://www.dxsp.sergas.es>
- 118.SPSS Inc. spss versión11.5.1copyright(c) 2001. Disponible en: <http://www.spss.com>
- 119.Leibovitz E. Strategies for the Prevention of Neonatal Candidiasis. *Pediatrics and Neonatology* .2012; 53: 83-89
120. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksali N, Ozkan H, and Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study. *Pediatrics International*. 2012; 54:341–9.
121. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1119–1124
122. Kristóf K, Janik L, Komka K, Harmath A, Hajdú J, Nobilis A, et al. Clinical microbiology of neonatal candidiasis in Hungary. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2010; 57(4):407-17.

123. Altuncu E, Bilgen H, Cerikçioğlu N, Ilki A, Ulger N, Bakır M, et al. Neonatal Candida infections and the antifungal susceptibilities of the related Candida species. *Microbiol Bul.* 2010; 44(4): 593-603.
124. Issa S Y, Bad ran E F, Akl K F, Shehabi A. Epidemiological characteristics of Candida species colonizing oral and rectal sites of Jordanian infants. *BMC Pediatrics.* 2011, 11:79 [visitado el 3 de Noviembre del 2012]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/11/79>
125. Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, Anastassiou E D, Christofidou M. Neonatal Intensive Care Unit Candidemia: Epidemiology, Risk Factors, Outcome, and Critical Review of Published Case Series. *Mycopathologia.* 2012; 173 :219–28
126. Ota K V, McGowan K L. Declining Incidence of Candidemia in a Tertiary Inpatient Pediatric Population. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(3):1048–50.
127. Benjamin D K, Stoll BJ, Gants M G, Walsh M C, Sanchez P J, Das A, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics.* 2010; 126:e865–e873 [visitado el 3 de Noviembre del 2012]. Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-3412
128. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units, Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 224-9.
129. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, Guinea J, Regueiro B, García-Rodríguez J, et al. Nationwide Sentinel Surveillance of Bloodstream Candida Infections in 40 Tertiary Care Hospitals in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(11): 4200-6.

130. Aziz M, Patel A L, Losavio J, Iyengar A, Berven M, Schloeme N , et al. Efficacy of Fluconazole Prophylaxis for Prevention of Invasive Fungal Infection in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 352–6.
131. Sardana V, Pandey A, Madan M, Goel SP, Asthana AK. Neonatal candidemia: A changing trend. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012; 55 :132-3.
132. Ballot DE, Bosman N, Nana T, Radmdin T, Cooper PA. Background changing patterns of neonatal fungal sepsis in a developing country. *J Trop Pediatr*. 2013;59 (6):460-4
133. Ericsson J, Chryssanthou E, King sport L, Johansson AG, Ljungman P, Swenson E, et al. Candidaemia in Sweden: a nation wide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(4):218-21.
134. Colectivo de Autores. Neonatología. Diagnóstico y Tratamiento. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas;2012.
135. Ascher SB, Smith PB, Watt K, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, et al. Antifungal Therapy and Outcomes in Infants with Invasive *Candida* Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 ; 31(5): 439–43.
136. Kaufman DA. Review Challenging issues In neonatal candidiasis. *Curr Med Res & Opin*. 2010; 26(7): 1769–78.
137. Shieh H H, Ibidi S M, Gilio A E. Number Needed to Treat in Fluconazole Prophylaxis in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(5): 449.
138. Ariff S, Saleem AF Soofi SB, Sajjad R. Clinical spectrum and outcomes of neonatal candidiasis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Infect Ctries*. 2011;5 (3):216-23.

139. Kotwal A, Biswas D, Sharma JP, Gupta A, Jindal P. An observational study on the epidemiological and mycological profile of Candidemia in ICU patients. *Med Sci Monit.* 2011;17 (11): CR663-668.
140. Conde-Rosa A, Amador R, Pérez-Torres D, Colón E, et al. Candidemia distribution, associated risk factors, and attributed mortality at a university-based medical center. *PR Health Sci J.* 2010 ;29 (1): 26-9.
141. Cotten C, Michael, Scott McDonald, Bárbara Stoll, Ronald N. Goldberg Kenneth. The Association of Third-Generation Cephalosporin Use and Invasive Candidiasis in Extremely Low Birth-Weight Infants *Pediatrics* 2006; 118;717-722.
142. Hua SD, Wu ZX, Huang JT, Feng ZC. Clinical features of *Candida albicans* sepsis in preterm infants: an analysis of 13 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012; 14 (10):728-32.
143. Boo NY, Nor Azlina AA, Rohana J. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis. *Singapore Med J.* 2008;49(3):204-8.
144. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Wong MY, Wong M, Wong RPO, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecules, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997; 77 :221-7.

VII. ANEXOS

VII. Anexo

Tabla A. Características perinatales y postnatales de los neonatos con candidiasis invasiva. Hospital González Coro y Eusebio Hernández .Enero 2013- Abril 2014.

No	Edad al diagnóstico (días)	Especie aislada	Peso (g)	EG (En semanas)	VN	No. Procederes invasivos	AB	AP
1	7	Parapsilosis	2500	41	hipotrófico	1	Si	Si
2	13,56,84	Parapsilosis	1140	29	eutrófico	12	Si	Si
3	15	Parapsilosis	800	29	eutrófico	5	Si	Si
4	11	Parapsilosis	1220	30	eutrófico	4	Si	Si
5	11	Parapsilosis	1300	30	eutrófico	4	Si	Si
6	11	Parapsilosis	2900	37	eutrófico	9	Si	No
7	13	Parapsilosis	850	32	hipotrófico	5	Si	Si
8	14	Parapsilosis	1242	31	eutrófico	3	Si	Si
9	6	Parapsilosis	2750	39	eutrófico	5	Si	Si
10	14	Parapsilosis	1150	33	hipotrófico	2	Si	Si

Leyenda: EG (edad gestacional en semanas enteras cumplidas), VN (valoración nutricional), AB (antibióticos) AP (alimentación parenteral). No (número)

Tabla B. Signos clínicos y hallazgos de laboratorio clínico en cada episodio de candidiasis invasiva. Hospital González Coro y Eusebio Hernández. Enero 2013-Abril 2014.

No	Signos clínicos	Leucograma	Conteo de plaquetas	Proteína C reactiva	Relación neutrófilos inmaduros /neutrófilos totales	Conteo de neutrófilos	Lactato	Estado al alta
1	Hipertermia, Hipoactividad, Enlentecimiento del llene capilar.	Normal	Normal	Positiva	NR	Normal	Aumentado	Fallecido
2*	Apnea, Hipoactividad, Hemorragias, Enlentecimiento del llene capilar.	Leucocitosis	Disminuida	Positiva	Normal	Neutrofilia	Aumentado	Vivo
3*	Asintomático.	Leucopenia	Normal	Negativa	Aumentada	Normal	Aumentado	Vivo
4*	Hipoactividad	Leucocitosis	Disminuida	NR	Normal	Neutropenia	Aumentado	Vivo
5	Distensión abdominal, Polipnea.	Leucocitosis	Disminuida	Negativa	Aumentada	Neutrofilia	Aumentado	Fallecido
6	Cianosis, Hipoactividad, Distensión abdominal.	Leucocitosis	Normal	Negativa	Normal	Neutrofilia	Aumentado	Vivo
7	Asintomático.	Normal	Normal	Negativa	Aumentada	Neutropenia	Aumentado	Vivo
8	Polipnea	Normal	Disminuida	NR	Aumentada	NR	NR	Vivo
9	Taquicardia	Leucocitosis	Normal	Negativa	NR	Normal	Aumentado	Vivo
10	Asintomático	Leucopenia	Disminuida	Negativa	NR	Neutrofilia	Aumentado	Vivo
11	Hipotermia, Cianosis, Enlentecimiento del llene capilar, Convulsiones, Hemorragias, Distensión abdominal.	Leucocitosis	Disminuida	Positiva	Aumentada	Neutrofilia	Aumentado	Fallecido
12	Hipotermia, Apnea.	Normal	Disminuida	Negativa	NR	Neutrofilia	Aumentado	Vivo

Legenda: NR (No realizados) *Este recién nacido tuvo 3 episodios de candidiasis invasiva.