BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA.

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO
DE PUEBLA.

HOSPITAL GENERAL
"DR. EDUARDO VÁZQUEZ NAVARRO".

"USO PROFILÁCTICO DE FLUCONAZOL EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO EN HOSPITAL GENERAL DR. EDUARDO VÁZQUEZ NAVARRO EN EL PERIODO DE ENERO DE 2014 A JUNIO DE 2015"

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. AGUEDA PÉREZ RUIZ.

ASESOR DE TESIS.
DR. FERNANDO ROSAS ROMERO.

PUEBLA, PUE. ENERO DE 2016.

ÍNDICE.

1. Resumen…… 3

2. Antecedentes…….... 4

3. Justificación……..... 26

4. Planteamiento del problema……...…… 27

5. Hipótesis científica…… 28

6. Objetivos……...…… 29

7. Material y métodos…….. 30

8. Resultados…… 33

9. Discusión…… 45

10. Conclusión…… 48

11. Bibliografía…… 49

12. Anexos……... 52

1. RESUMEN.

Antecedentes. Las infecciones fúngicas invasivas son una causa importante de morbimortalidad en los recién nacidos pretérmino. La incidencia ha aumentado en las últimas décadas debido al aumento en la supervivencia de estos pacientes. Los principales factores de riesgo para candidiasis son: estancias intrahospitalarias prolongadas, uso de nutrición parenteral total, prematuridad, uso de catéter venoso central, intubación orotraqueal, antibióticos de amplio espectro, cirugía abdominal y colonización por especies de candida. El fluconazol profiláctico ha demostrado ser eficaz en la reducción de la colonización y la infección invasiva por Candida en neonatos de peso bajo al nacer, sobre todo en los menores de 1000 gramos.

Objetivo: Determinar si el uso profiláctico de fluconazol disminuye la incidencia de infecciones fúngicas en recién nacidos pretérmino.

Métodos. Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos en un periodo de 18 meses (34 neonatos), asignando aleatoriamente a los pacientes en 2 grupos, Grupo A se administró una dosis profiláctica de fluconazol a 3 miligramos por kilogramo de peso 2 veces por semana con un total de 10 dosis y Grupo B no se administró fluconazol.

Hipótesis. El uso profiláctico de fluconazol reduce la incidencia de infecciones fúngicas en el recién nacido pretérmino menor de 1500 gramos.

Resultados. Se obtuvo una disminución en la incidencia de candidiasis en los pacientes que recibieron fluconazol profiláctico, la incidencia fue del 0% de candidiasis invasiva, en el grupo que no recibió profilaxis la incidencia fue del 11.7%. La mortalidad en los pacientes que presentaron infección por candida fue del 50%.

Conclusiones. En este estudio se demostró que el uso profiláctico de fluconazol disminuye la incidencia de candidiasis invasiva en recién nacidos pretérmino, así como la mortalidad. Sin embargo al ser un estudio con una muestra pequeña estadísticamente no es significativo, por lo que se deberá seguir estudiando nuestra población.

2. ANTECEDENTES GENERALES.

La incidencia de candidiasis invasiva en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacimiento, asociado a cambios en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. (1,2,3)

El fluconazol ha demostrado ser eficaz en la reducción de la colonización y la infección invasiva por Candida en neonatos de peso bajo al nacer. (4,5,6,7)

La frecuencia de candidiasis invasiva es variable dependiendo del centro y de la complejidad de éste. Los datos existentes se basan en estudios multicéntricos, principalmente norteamericanos, con limitados reportes sobre la incidencia de candidiasis invasora en Latinoamérica, por lo que parece fundamental que cada UCIN evalúe cuál es la tasa de incidencia de infecciones invasoras por Candida spp, con el objetivo de establecer una adecuada estrategia local de vigilancia, prevención, diagnóstico y manejo. (1,8,2)

Las infecciones fúngicas son causas significativas de morbilidad y mortalidad (20-55%) y se asocia con significativos trastornos del neurodesarrollo (57%), incluso en la ausencia de meningitis por hongos documentada. (1,2,3,4,5,7,9,10)

La mayor incidencia se produce en recién nacidos pretérmino de peso extremadamente bajo al nacer, (<1,000 gr). (4,7,9,11)

Los recién nacidos prematuros tienen un mayor riesgo de meningoencefalitis por candida debido al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, por lo que el tratamiento antifúngico debe tener la penetración del sistema nervioso central adecuada. (9)

La anfotericina B desoxicolato, fluconazol y micafungina son tratamientos de primera línea de la candidiasis invasiva. La profilaxis con fluconazol reduce la incidencia de candiasis invasiva en los neonatos extremadamente prematuros, pero su seguridad no ha sido establecida para esta indicación y por el momento, el producto no ha sido demostrado reducir la mortalidad en los recién nacidos. Profilaxis selectivas podrían tener un papel en la reducción de la carga de la enfermedad en esta población vulnerable. (9)

La anfotericina B desoxicolato se ha visto favorecida por muchos años, pero el fluconazol tiene la mayor cantidad de datos que apoyan su uso en infecciones neonatales por *Candida* y es a menudo utilizado para la profilaxis, así como el tratamiento. (5)

Definiciones:

- Recién nacido pretérmino de muy bajo peso al nacimiento (recién nacido pretérmino MBPN): < 32 semanas y/o < 1.000 gr. (2)

- Candidiasis invasora (CI): Aislamiento de Candida spp. desde un sitio estéril, siendo la sangre (candidemia) el principal lugar de aislamiento (70%); le siguen en frecuencia: orina (candiduria, 15%, por punción suprapúbica con una colonia o con cateterismo vesical, con un recuento > de 10.000 UFC/ml), líquido cefalorraquídeo (LCR, 10%) y otros fluidos corporales (líquido peritoneal, articular, etc., 5%). (2)

- Candidemia persistente: Persistencia de hemocultivos positivos a las 72 h del inicio de un tratamiento antifúngico efectivo. Ocurre en 10-30% de las infecciones invasoras por Candida spp. (2)

- Profilaxis antimicótica como una combinación de los siguientes:
  - Antifúngico que comenzó en los primeros 5 días después del parto.
  - Curso de tratamiento con duración> 7 días.

- No hay cultivo de candida positivo antes o el mismo día de las profilaxis antifúngica de inició.

- Definimos la terapia antifúngica empírica como una combinación de los siguientes:

  - La presencia de un cultivo obtenido mientras el paciente estaba recibiendo tratamiento antimicótico.
  - No hay cultivos de Candida positivos dentro de los 14 días anteriores.

La sepsis neonatal tardía es una importante causa de mortalidad entre los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) (1,000 g). La infección sistémica fúngica, principalmente por especies de Candida, son de las tres causas principales de sepsis de aparición tardía en estos prematuros MBPN, con una incidencia estimada que oscila del 1 al 9%. (11)

Las infecciones fúngicas ocasionan un incremento en la morbimortalidad en neonatos de peso extremadamente bajo, ya que se conjuntan una serie de factores predisponentes, por ejemplo, largas estancias intrahospitalarias, uso de antibióticos de amplio espectro, catéteres intravasculares de larga estancia, uso de nutrición parenteral e inmadurez del sistema inmune. (3,7,11,12)

La susceptibilidad de los recién nacidos prematuros para infecciones fúngicas invasivas se debe a inmadurez de su inmunidad innata y adaptativa, su necesidad en las terapias invasivas de múltiples procesos invasores, además de bloqueadores H2, y esteroides. (11)

Características innatas de los niños prematuros hacen particularmente vulnerables a las infecciones fúngicas invasivas. Los recién nacidos prematuros son relativamente inmunodeficientes, debido a la disminución del recuento de células T, disminución del número de neutrófilos y su función, la piel inmadura, y la interrupción de las barreras cutáneas.

La colonización por candida se pensaba que era un factor de riesgo en base en varios estudios de un solo centro y análisis secundarios de los ensayos aleatorios, pero un gran estudio prospectivo y multicéntrico encontró que la colonización con especies de Candida no fue un factor de riesgo independiente para la CI. Sin embargo, los estudios de un solo centro posteriores sugirieron que la colonización de sitios múltiples es un factor de riesgo independiente. (9)

En los recién nacidos prematuros, las infecciones fúngicas invasivas son a menudo debido a la colonización previa por Candida, lo que probablemente representa el más importante factor de riesgo para la candidiasis invasiva en esta población. (11)

La incidencia de CI es inversamente proporcional al peso de nacimiento, comunicándose cifras de 2,6 a 16,7% en recién nacidos pretérmino de peso muy bajo al nacer (MBPN) y superiores a 20% en recién nacido pretérmino extremo. (2)

Las especies de Candida son la causa más común de infecciones fúngicas invasivas en seres humanos, provocando infecciones que van desde trastornos mucocutáneos que no hacen peligrar la vida hasta enfermedades invasivas que pueden afectar a cualquier órgano. (13)

La principal fuente de infección ocurre desde la colonización cutánea y gastrointestinal. Se presume que 5% de los RN presenta colonización gastrointestinal al momento de ingresar a una UCIN, llegando a 50% en la primera semana y 75% al mes de vida. La principal fuente de adquisición de C. albicans es el canal del parto, a diferencia de C. parapsilosis que se asocia en mayor medida a una transmisión horizontal. Se han comunicado brotes de CI por C. parapsilosis en UCIN, secundarios a la transmisión por las manos del personal. (12)

La candidiasis invasiva tiene un impacto relevante sobre los resultados de los pacientes y se ha calculado que la mortalidad atribuible a la candidiasis invasiva representa un porcentaje tan alto como un 47%. (13)

En los últimos años, Candida se ha transformado en un microorganismo emergente hospitalario y es la causa más común de infecciones fúngicas invasivas (70-90% de todas las micosis invasivas). Ya que la colonización constituye un factor de riesgo para la infección fúngica invasiva, principalmente en los pacientes críticos e inmunodeprimidos, que constituyen la mayoría de nuestra población. Conocer la epidemiología local contribuye a elegir el antifúngico empírico adecuado, evitar su uso excesivo y evaluar efectos adversos y la mortalidad de nuestros pacientes. (14)

Uno de los hongos que predomina es Candida albicans, el cual es responsable de 9 a 12% de las infecciones en estos pacientes, con una mortalidad reportada de 32% en infecciones invasivas. Es importante considerar que entre 26 y 62% de este grupo de neonatos se encuentra colonizado por Cándida, lo cual es motivo de preocupación. Por ello, se sugiere iniciar tratamiento profiláctico antimicótico y, así, reducir el riesgo de enfermedad invasiva. (12)

La mayor incidencia de la infección por Candidiasis invasiva se produce principalmente en extremadamente prematuros (<1000 gramos de peso al nacer y de ≤ 27 semanas de gestación). En esta población la candidiasis invasiva tiene alta morbimortalidad, lo que conduce a trastornos del neurodesarrollo significativos, además de una mayor duración de la estancia hospitalaria y aumento en los costes. (15)

El aumento de la incidencia durante los últimos 20 años se debe probablemente a una mejoría en las tasas de supervivencia para los recién nacidos muy pequeños e inmaduros y a la naturaleza invasiva e intensiva de la atención que éstos necesitan. Se ha estimado una incidencia de hasta un 10% en lactantes de peso extremadamente bajo al nacer. (16,17)

El cuadro clínico de la micosis invasiva y de la bacteriana son similares, y esto puede resultar en un retraso en el diagnóstico y tratamiento. Además de la infección micótica generalizada, los recién nacidos pueden presentar neumonía, meningitis,

infección urinaria, oftalmitis, osteomielitis, endocarditis, abscesos hepáticos y abscesos cutáneos. Puede retrasarse aún más el diagnóstico debido a una incapacidad para aislar de manera sistemática al microorganismo a partir de muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo u orina. (18)

Las manifestaciones clínicas de candidiasis invasiva en el neonato son inespecíficas y sutiles e incluyen intolerancia alimentaria, distensión abdominal, sangre en heces positiva, hipotonía, letargia, hipotermia, dificultad respiratoria, apneas e inestabilidad hemodinámica, aumento de la asistencia respiratoria, por lo que se debe sospechar una candidiasis invasiva en aquellos pacientes con factores de riesgo, que presenten manifestaciones clínicas similares a las de una sepsis bacteriana. (2,9)

La presencia de fiebre es poco frecuente, incluso en enfermedad sistémica. Se ha descrito hiperglicemia asociada a trombocitopenia en infecciones fúngicas diseminadas. (2,9)

Los principales órganos blanco de candidiasis invasiva son el tracto genitourinario, globo ocular, sistema nervioso central (SNC), hígado, bazo, corazón, tejido celular subcutáneo, aparato locomotor y pulmón. Las manifestaciones clínicas son variables dependiendo de cada zona afectada. (2)

La colonización por especies de *Candida* obedece a la transmisión vertical o a infección intrahospitalaria en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Por ende, las medidas destinadas a prevenir la colonización y la aparición de infecciones fúngicas invasivas en los recién nacidos infectados son de enorme importancia no sólo clínicamente sino también desde el punto de vista de la política sanitaria. (18)

Dada la morbilidad y la mortalidad asociadas con candidiasis invasiva, es significativo y eficaz iniciar un tratamiento rápido. La morbilidad y la mortalidad en

recién nacidos prematuros son significativos incluso con tratamiento antifúngico, y aumenta el fracaso del tratamiento con la disminución de la edad gestacional. La profilaxis en niños de alto riesgo puede reducir la incidencia de candidiasis invasiva y sus complicaciones asociadas. (9)

Un metaanálisis de 21 estudios de candidemia neonatal encontró heterogeneidad significativa en la prevalencia de lesión de órganos diana, como endoftalmitis, meningitis, absceso cerebral o ventriculitis, endocarditis, invasión renal o urocultivo positivo en neonatos con candidemia. La prevalencia de afectación de órganos diana fue lo suficientemente alta para que todos los niños con candidemia deban tener una evaluación adicional, incluyendo cultivos de líquido cefalorraquídeo y orina, además imágenes del corazón (ecocardiograma). (9)

Tras el diagnóstico de la candidiasis invasiva se debe realizar punción lumbar, exámenes de fondo de ojo, ecografía de hígado, bazo, ecografías renales, ecocardiografía y radiografías óseas son realizadas rutinariamente en todos los casos. (11)

El estándar de oro para el diagnóstico de candidiasis invasiva es cultivo ya sea de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, etc. (9)

Las especies de Candida son propensas a la formación de biopelículas en dispositivos implantados, como los catéteres permanentes o válvulas cardíacas protésicas. Estas biopelículas a menudo son resistentes a los antifúngicos comunes. Por lo tanto, el tratamiento de la candidiasis invasiva no sólo involucra a los antifúngicos, sino también la eliminación o sustitución de los catéteres permanentes. (9)

El fluconazol es un triazol de primera generación que inhibe la síntesis de ergosterol y por lo tanto altera las membranas celulares de los hongos. Es fungistático; penetra en los riñones, sistema nervioso central y el hígado; está disponible tanto en forma

oral e intravenosa. Los efectos secundarios más frecuentes en los niños son la irritación gastrointestinal y leve elevación de las enzimas hepáticas. Se recomienda ajustar la dosis en el contexto de disminución de la función renal. (9)

El fluconazol es un agente atractivo para quimioprofilaxis, debido a su larga vida media, buena absorción enteral, y una excelente penetración en el líquido cefalorraquídeo. Se metaboliza por los riñones y se excreta 80% sin cambios en la orina. (9)

El fluconazol es actualmente la principal alternativa a la anfotericina B desoxicolato en candidiasis neonatal. Los niños que reciben fluconazol experimentan menos hepatotoxicidad y requiere un menor número de días de terapia intravenosa. (9)

El fluconazol se usa a dosis de 3 - 6 miligramos por kilogramo de peso al día dos veces por semana, dependiendo de la edad postnatal, disminución de la incidencia de la colonización. (9)

Al disminuir la incidencia de candidiasis invasiva, se disminuyen las complicaciones; dentro de las que se encuentran:

Endocarditis: Existen escasos reportes de endocarditis fúngica en recién nacidos. Los factores predisponentes son: candidemia persistente, ventilación mecánica, antibacterianos de amplio espectro y uso de catéter umbilical o catéter venoso central. La ubicación más frecuente de la vegetación es la aurícula derecha. El tratamiento es prolongado, 4 a 6 semanas o más, dependiendo de la evolución clínica y ecocardiográfica. Los medicamentos de elección son equinocandinas o anfotericina-L. Requiere de evaluación por cirujano cardiovascular para su eventual cirugía. Es imprescindible retirar el catéter venoso central si lo hay. (2)

Endoftalmitis. Puede ocurrir desde el inicio de la infección fúngica pero es más frecuente en candidemias persistentes. Se ha descrito el compromiso ocular en 3,2% de las candidemias. El tratamiento recomendado es sistémico con

anfotericina. Va a depender de si existe sólo coriorretinitis, si la infección compromete o no la mácula y el grado de extensión hacia el humor vítreo. El tiempo de tratamiento depende de la resolución clínica de las lesiones, con un plazo mínimo de 6 semanas. (2)

Infección de sistema nervioso central. Está presente en 50% de las candidemias en recién nacidos pretérmino. Habitualmente no se asocia a síntomas ni signos neurológicos por lo que el alto índice de sospecha en estos casos es fundamental. Debe tenerse presente que el compromiso de sistema nervioso central puede presentarse sin alteraciones en el líquido cefalorraquídeo. El tratamiento de elección es anfotericina. El tratamiento se mantiene por 21 días o más, controlando la negativización del cultivo de LCR -en caso de ser inicialmente positivo- a los 7-14 días. De no producirse su negativización es recomendable asociar otro antifúngico con distinto mecanismo de acción, como fluconazol o 5-fluocitocina. (2)

Afección renal. La infección por Candida spp del tracto genitourinario se considera como una infección invasora en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, por lo que se debe realizar una evaluación exhaustiva de diseminación hacia otro órgano blanco. Se han encontrado alteraciones en la ecografía renal (bolas fúngicas o infiltración del parénquima renal) en 5% de los casos de candidemia.

Un estudio ultrasonográfico inicial normal no descarta la aparición de bolas fúngicas en estudios posteriores, por lo que se recomienda seguir a estos pacientes hasta la resolución del cuadro clínico. El tratamiento de las bolas fúngicas debe considerar un plazo mínimo de terapia antifúngica de cuatro semanas y mantener hasta la completa resolución de las imágenes renales o evidenciar su calcificación. (2)

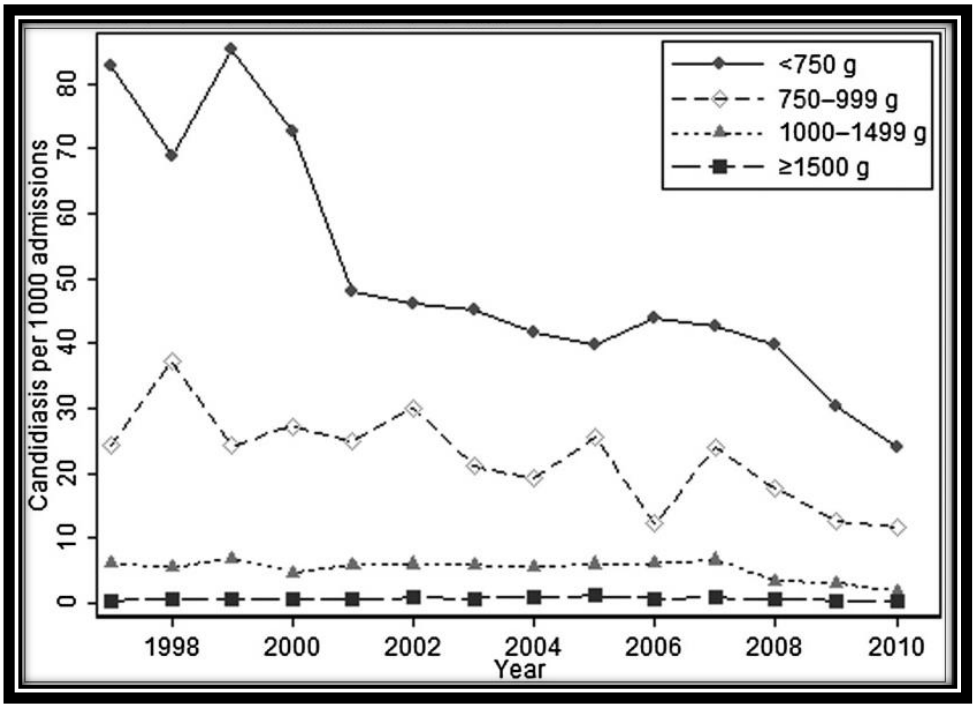
Osteomielitis. Complicación poco frecuente en candidemia. Se sospecha clínicamente por edema y/o disminución de la movilidad de una extremidad (al igual que las infecciones osteoarticulares bacterianas). El diagnóstico definitivo se

hace a través del hallazgo de Candida spp en el examen directo y/o cultivo de la punción ósea o articular. (2)

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La incidencia de candidiasis invasiva en lactantes hospitalizados se relaciona con la exposición postnatal, pero los estudios a gran escala relacionados con la incidencia de candidiasis invasiva a los cambios en la exposición a través del tiempo no están disponibles. (3)

La candidiasis invasiva en lactantes hospitalizados parece estar disminuyendo. Existe la hipótesis de que un mayor uso de la profilaxis antimicótica y terapia antifúngica empírica, así como evitar los antibióticos de amplio espectro antibacteriano puede explicar la incidencia decreciente. En la Gráfica 1 se observa como ha ido disminuyendo la tasa de candidiasis invasiva neonatal a través del tiempo. (3)



Gráfica 1. Candidiasis por año en recién nacidos de bajo peso al nacer. Se observa como ha ido disminuyendo la tasa de candidiasis invasiva en el transcurso de los años. (3)

Desde 1980 los hongos han emergido como importantes oportunistas, que afectan especialmente a pacientes inmunocomprometidos. Dentro de los agentes productores de micosis, la especie más frecuentemente aislada es Candida albicans; sin embargo, otras especies como C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis y C. krusei han emergido como agentes causales de candidiasis, siendo algunas de ellas resistentes a algunos antifúngicos. (19)

Uno de los hongos que predomina es Candida albicans, el cual es responsable de 9 a 12% de las infecciones en estos pacientes, con una mortalidad reportada de 32% en infecciones invasivas. Es importante considerar que entre 26 y 62% de este grupo de neonatos se encuentra colonizado por Cándida, lo cual es motivo de preocupación. Por ello, se sugiere iniciar tratamiento profiláctico antimicótico y, así, reducir el riesgo de enfermedad invasiva. (12)

La micosis sistémica también se asocia con mayor morbilidad a corto y a largo plazo en los recién nacidos prematuros. En particular, la micosis del sistema nervioso central tiene una repercusión significativa sobre el resultado del desarrollo neurológico a largo plazo. (16)

Candida albicans es la especie involucrada con mayor frecuencia; sin embargo, en las últimas 2 décadas, la frecuencia de infección por otras especies, como C. parapsilosis y C. glabrata, ha aumentado en forma considerable. Además, C. glabrata y C. krusei son especies naturalmente resistentes a los antifúngicos azólicos. (18)

La mayor incidencia de infecciones fúngicas invasivas en los RNMBP se registra entre la segunda y la sexta semanas de vida; las infecciones fúngicas invasivas neonatales ocasionan sepsis y compromiso de múltiples órganos, por ejemplo, del sistema nervioso central, ojos, vías urinarias, tejidos blandos, válvulas cardíacas, hígado y pulmones, entre otros. (18)

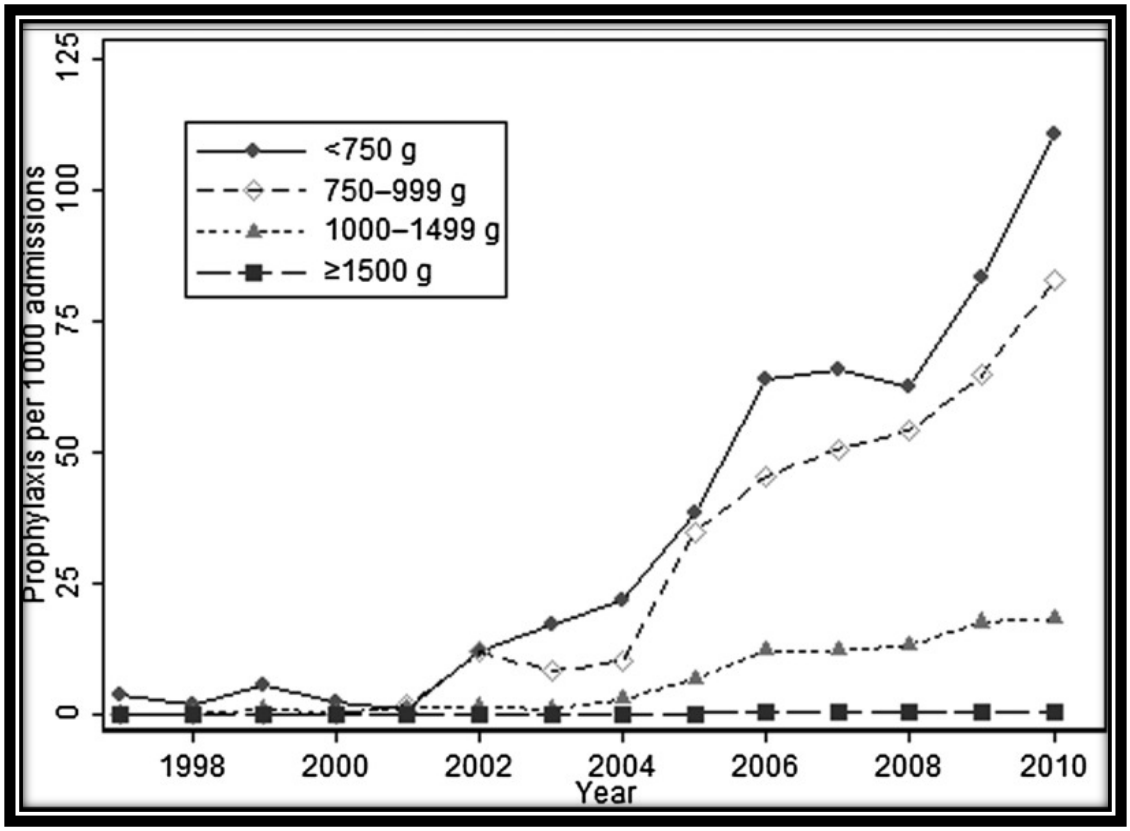
Para confirmar el presunto diagnóstico pueden ser necesarios un alto índice de sospecha y el uso de pruebas clínicas y de laboratorio adicionales, incluido un examen retiniano, ecocardiografía y ecografía renal. Dada la mortalidad y la gran dificultad para establecer un diagnóstico temprano, el tratamiento antimicótico sistémico a menudo se administra antes del establecimiento de un diagnóstico confirmado. En algunos centros se administra tratamiento antimicótico profiláctico a los recién nacidos prematuros en alto riesgo de micosis invasiva. (16)

Una característica de la candidiasis invasiva en recién nacidos es la participación frecuente del sistema nervioso central (SNC). La incidencia de meningitis por *Candida* entre los lactantes con candidemia varía de 5% a 25%. La meningitis no es la única manifestación de la enfermedad del SNC; abscesos parenquimatosos y vasculitis también son frecuentes en los bebés con candidiasis invasiva. Por lo tanto, el compromiso del SNC en la candidiasis invasiva en los lactantes puede mejor ser llamada meningoencefalitis. En la meningoencefalitis por *Candida* el resultado del líquido cefalorraquídeo (LCR) son a menudo negativas, los parámetros de del citoquímico (por ejemplo, recuento de glóbulos blancos) son a menudo normal, y la imagen no es fiable. Dada la alta incidencia de meningoencefalitis en el entorno de la candidemia y la falta de fiabilidad de las pruebas, la presencia de meningoencefalitis se debe asumir en el recién nacido con candidemia. (8)

Diversos estudios mostraron que la administración intravenosa de fluconazol es útil para evitar la colonización y la sepsis por Candida en los neonatos de alto riesgo. La profilaxis es segura y no parece asociarse con un aumento de la resistencia al fármaco. (18)

Fluconazol fue el fármaco antifúngico utilizado con mayor frecuencia para la profilaxis. Hemos observado aumento del uso de la profilaxis antimicótica fluconazol a partir de 2002. Durante el período de estudio, el uso de fluconazol para la profilaxis antimicótica aumentó entre todos los niños de 0,1 por 1.000 pacientes a 7,4 por 1.000 pacientes. El mayor incremento se observó entre los

recién nacidos con un peso al nacer <750 g, 3.8 a 110.6 por cada 1.000 pacientes. Ver Gráfica 2. (3)



Grafica 2. Profilaxis con fluconazol en recién nacidos pretérmino. Se observa como se ha ido incrementando el uso de fluconazol profiláctico, sobre todo en menores de 1000 gramos. (3)

Se encuentran disponibles varios fármacos antimicóticos para el tratamiento de recién nacidos prematuros con micosis invasiva. La práctica de prescripción varía según las unidades neonatales. Uno de los fármacos usado es la anfotericina B, un agente antimicótico poliénico que reacciona con los esteroles de las membranas celulares para causar la citólisis. La toxicidad del fármaco, en especial la nefrotoxicidad, es un problema significativo lo que limita su uso. (16)

Otra clase importante de agentes antimicóticos disponibles para el tratamiento de recién nacidos prematuros con micosis invasiva es el grupo de fármacos azólicos. Éstos incluyen los triazoles (fluconazol, itraconazol) y los imidazoles (miconazol, ketoconazol). Estos medicamentos se unen preferentemente a los citocromos micóticos P450 e interfieren con la síntesis de ergosterol en las membranas celulares. (16)

El uso de un fármaco azólico ofrece dos ventajas potenciales en comparación con la anfotericina B. La primera ventaja es que los azoles se absorben bien después de la administración enteral. Por lo tanto, se puede administrar un tratamiento prolongado sin la presencia de un catéter intravenoso que representa un factor potencial de riesgo para la micosis invasiva. En segundo lugar, las pruebas obtenidas de las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios en poblaciones adultas indican que los fármacos azólicos son menos tóxicos que la anfotericina B convencional. (16)

Parece haber poca experiencia con el uso sistémico de los fármacos de imidazol en recién nacidos prematuros. Sin embargo, se ha informado sobre el evidente éxito del tratamiento. (16)

El fluconazol es un antimicótico de vida media prolongada, con excelente penetración en el sistema nervioso central y baja afinidad por las proteínas plasmáticas, de modo que se logran concentraciones elevadas en los tejidos y los líquidos corporales, la piel y las mucosas. (18)

Una consideración importante en cuanto al uso de fármacos antimicrobianos es la aparición potencial de resistencia estable al agente antimicrobiano. Algunas especies de hongos, como por ejemplo Candida glabrata o Candida krusei son intrínsecamente resistentes al fluconazol. (16)

El diagnóstico precoz es difícil y el tratamiento se demora. Agentes antifúngicos sistémicos (generalmente los azoles) se utilizan cada vez más como profilaxis de la infección fúngica invasiva. (20)

Diversos estudios se han realizado, entre ellos un metaanálisis donde se encontró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de la infección micótica invasiva en lactantes que recibieron la profilaxis antimicótica sistémica. (20)

Otro estudio reporta que especies de *Candida* colonizan más de 60% de los RN de muy bajo peso (RNMBP) (< de 1.500 gr) en el primer mes de vida. La colonización fúngica puede progresar a una infección fúngica invasiva en *20%* de los casos. El diagnóstico de una infección fúngica invasiva es a menudo tardío, por síntomas clínicos inespecíficos y poca sensibilidad en las pruebas diagnósticas; así, la mortalidad atribuible a una infección fúngica invasiva alcanza a 44%). En un intento por disminuir la incidencia de infección fúngica invasiva y lograr algún impacto en la mortalidad, se ha planteado el uso de profilaxis con fluconazol en RNMBP. (21)

Las recomendaciones actuales respecto a la profilaxis con fluconazol deberían contemplar los efectos del fármaco sobre los índices de colonización e infecciones fúngicas invasivas, mortalidad y secuelas neurológicas posteriores a las infecciones fúngicas invasivas. Cada UCIN debe realizar su propia vigilancia epidemiológica y establecer protocolos acordes con la información local. (18)

La incidencia sumamente variable de infecciones fúngicas invasivas en las distintas UCIN complica el establecimiento de normativas aplicables a todos los ámbitos. Los estudios futuros, sin duda, serán de gran ayuda en este sentido y especialmente en relación con los efectos del fluconazol sobre la mortalidad global, la eficacia de la profilaxis por breves períodos, la toxicidad hepática y la interacción con otros fármacos. Asimismo, ayudarán a identificar a las poblaciones con más posibilidades de obtener beneficios a partir de la profilaxis con fluconazol. (18)

Debido a que las actuales terapias para enfermedades fúngicas sistémicas no son universalmente exitosas y la morbilidad sigue siendo alta, los esfuerzos pueden centrarse mejor en la prevención de la enfermedad invasiva por interrumpir el proceso de colonización y, posteriormente, para prevenir el desarrollo de infecciones fúngicas graves. El conocimiento profundo de Candida spp. sus patrones de colonización, el calendario, los sitios anatómicos involucrados y la distribución de cada especie es importante tanto para el clínico y científico. La estrategia de prevención al usar fluconazol para la prevención de colonización de piel y mucosas e infecciones sistémicas por Candida spp. tanto en el recién nacido de peso extremadamente bajo (EBPN) y los niños de MBPN parece ser eficaz en varios estudios. (22)

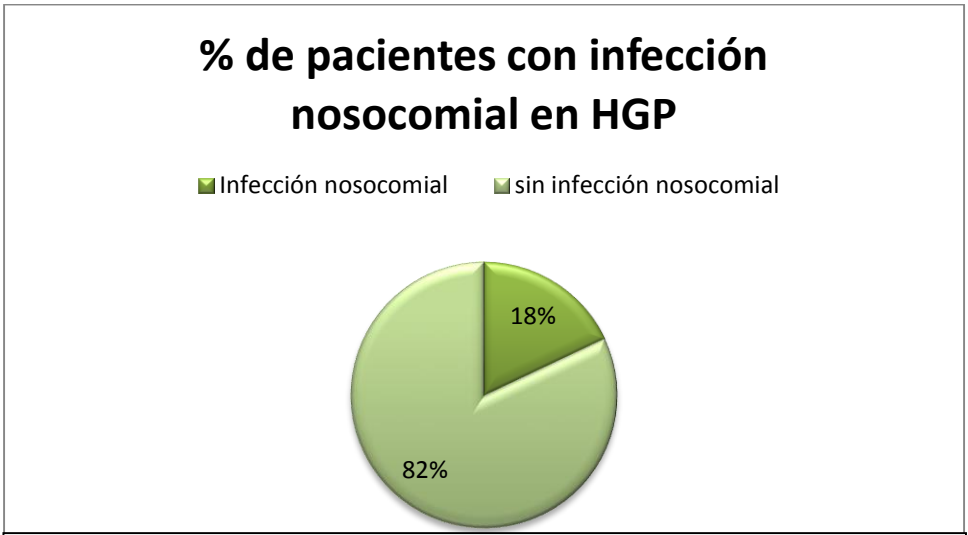
También hay criterios de exclusión para no ingresar a los pacientes a estos protocolos, como los recién nacidos con graves anomalías congénitas, anomalías cromosómicas fatales, sepsis grave, coagulación intravascular diseminada, hemorragia intraventricular, y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, la negativa de los padres para su bebé que se inscribieron en el estudio o cualquier otra condición a la discreción de los investigadores que el recién nacido puede no ser capaz de completar el estudio. (4)

Reconocemos que otros cambios en la práctica médica podrían contribuir a la disminución de la candidiasis invasiva. Un número creciente de iniciativas de mejoras de la calidad de la UCIN dirigidas a la dirección central del catéter y diseñadas para disminuir las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a vías centrales puede haber contribuido a nuestros resultados. (3)

De 1999 a 2009, los datos del Sistema de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales Nacional y la Red Nacional de Seguridad Sanitaria revelaron que la incidencia global de las infecciones del torrente sanguíneo asociado a líneas centrales debido a Candida spp. disminuyeron de 0,92 a 0,2 por 1.000 días de catéter central. (3)

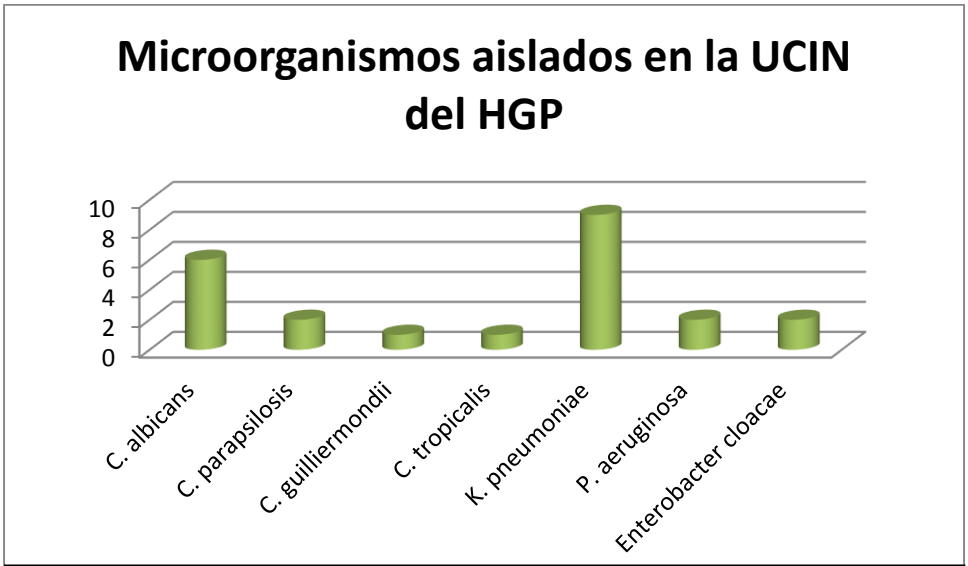
El lavado de manos se ha identificado como una práctica importante para disminuir las infecciones nosocomiales. (3)

En un estudio realizado en este hospital (Hospital General de Puebla): Durante el periodo de estudio se ingresaron en la UCIN 220 recién nacidos, de los cuales 91 fueron mujeres y 129 hombres. Durante su estancia hospitalaria el 18% presento alguna infección nosocomial. (23)



Gráfica donde se representa el total de infecciones nosocomiales en la UCIN del Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro. (23)

De los 39 casos de infecciones nosocomiales solo en 17 casos de ellos se logró aislar algún microorganismo. (23)



Gráfica. Microorganismos aislados en la UCIN del HGP. C= candida, K= klebsiella, P= pseudomona. (23)

El microorganismo que predominó en los aislamientos de las infecciones nosocomiales fue K. pneumoniae el cual representa el 53% de las infecciones nosocomiales en la UCIN, y en segundo lugar Candida albicans. (23)

A continuación se presentan los resultados de los antibiogramas de Candida en la UCIN del Hospital General de Puebla. Se puede observar que todas la cepas de candida son sensibles a fluconazol, no encontrando hasta el momento resistencia a este fármaco. (23)

Candida guilliermondii	
	PACIENTE
Fármaco	**MC**
Flucitocina	S
Fluconazol	S
Anfotericina B	S
Voriconazol	S

Candida parapsilosis		
	PACIENTE	
Fármaco	**AC**	**PR**
Flucitocina	S	S
Fluconazol	S	S
Anfotericina B	S	S
Voriconazol	S	S

Candida albicans						
	PACIENTE					
Fármaco	**GV**	**MC**	MAJT	PR	RLL	AC
Flucitocina	S	S	S	S	S	S
Fluconazol	S	S	S	S	S	S
Anfotericina B	S	S	S	S	S	S
Voriconazol	S	S	S	S	S	S

Candida guilliermondii	
	PACIENTE
Fármaco	**MC**
Flucitocina	S
Fluconazol	S
Anfotericina B	S
Voriconazol	S

Los diferentes artículos concluyen:

- Nuestros resultados muestran una disminución sustancial en la incidencia de la candidiasis invasiva en el entorno NICU. Esta disminución fue probablemente el resultado de cambios progresivos en la práctica clínica neonatal. La disminución de la incidencia de candidiasis invasiva probable es que no sólo reducirá los costos generales de atención de salud, sino también mejorar los resultados neonatales. Ensayos clínicos adicionales que abordan la eficacia de la profilaxis antimicótica y terapia antifúngica empírica puede no ser viable dada la incidencia actual de la enfermedad. (3)

- En un estudio comparando fluconazol contra nistatina vía oral, concluye que: el fluconazol y nistatina oral en las dosis profilácticas son igualmente eficaces y seguros en la prevención (ICI) en neonatos prematuros, sin embargo Nistatina oral es fácilmente disponible, fácil de administrar con menor coste por neonato. (4)

- El uso de profilaxis antifúngica se informó en un 55% de los encuestados, y el agente antifúngico utilizado con mayor frecuencia fue el fluconazol (92%).Principales indicaciones de profilaxis fueron baja edad gestacional (<28 semanas) y el peso al nacer (<1.000 g). Una dosis de 3 mg / kg fue utilizado en 66% de UCIN usando fluconazol, con un intervalo de administración de 72 h en 52% de ellos. (24)

- Las principales preocupaciones sobre el uso de la profilaxis con fluconazol incluyen su eficacia, el riesgo de aparición de especies resistentes y la ausencia de un consenso claro para apoyar el uso rutinario. (24)

- Tratamiento antimicótico sistémico profiláctico reduce la incidencia de micosis invasiva en niños de muy bajo peso al nacer. Este resultado debe interpretarse con cautela. La incidencia de infección micótica invasiva fue muy alta en los grupos de control de la mayoría de los ensayos incluidos. Por otra parte, los ensayos pueden haber sido afectados por el sesgo de evaluación ya que el uso de fluconazol profiláctico puede reducir la sensibilidad del cultivo microbiológico para detectar hongos en la sangre, orina o líquido cefalorraquídeo. El metaanálisis no demuestra un efecto estadísticamente significativo sobre las tasas de mortalidad en general, pero el intervalo de confianza del 95% alrededor de esta estimación del efecto es amplio. En este momento hay datos limitados sobre las consecuencias a largo plazo del desarrollo neurológico de los niños expuestos a esta intervención. Además, hay una necesidad de más datos sobre el efecto de la intervención sobre la aparición de microorganismos con resistencia antifúngica. (10)

- Los nuevos agentes antifúngicos y una mejor comprensión de la dosis adecuada en los recién nacidos proporcionan los medios para limitar la morbilidad y la mortalidad observada con infecciones invasivas *por Candida.* Continúan las investigaciones para definir mejor el papel de la profilaxis antimicótica en los recién nacidos y definir mejor los nichos de tratamiento para cada uno de los agentes antifúngicos. (5)

- El fluconazol profiláctico reduce la incidencia de la colonización e infección por cándida invasiva en recién nacidos que pesan menos de 1.500 g al nacer. El beneficio de tratar la colonización por Candida no está claro. (25)

- Entre los neonatos con un peso al nacer inferior a 750 g, 42 días de profilaxis con fluconazol en comparación con el placebo no dio lugar a una incidencia más baja de la combinación de muerte o candidiasis invasiva. Estos resultados no apoyan el uso universal de fluconazol profiláctico en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. (26)

- Esta encuesta demuestra que profilaxis antifúngica para prevenir la candidemia neonatal es no utilizado por la mayoría de los neonatólogos y destaca los factores que necesitan un estudio adicional. (7)

3. JUSTIFICACIÓN.

Las infecciones micóticas, principalmente por alguna de las especies de Candida, son cada vez más frecuentes en los recién nacidos, principalmente en los de peso muy bajo al nacer, ya que se conjuntan una serie de factores predisponentes, por ejemplo, días de estancia intrahospitalaria prolongados, uso de antibióticos de amplio espectro, catéteres intravasculares de larga estancia, uso de nutrición parenteral e inmadurez del sistema inmune.

Uno de los hongos que predomina es Candida albicans, el cual es responsable según algunas autores de hasta el 9 a l2% de las infecciones en estos pacientes, con mortalidad reportadas de hasta 32% en infecciones invasivas. Además hay reportes de que hasta un 26 a 60% de este grupo de recién nacidos se encuentra colonizado por alguna especie de Candida, lo cual es motivo de preocupación.

Se ha encontrado evidencia en múltiples estudios de que el fluconazol profiláctico reduce la mortalidad antes del alta hospitalaria en los neonatos de muy bajo peso al nacer y metaanálisis donde se encuentra una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de infección micótica invasiva en recién nacidos que recibieron profilaxis antimicótica sistémica.

Dada la alta tasa de mortalidad, morbilidad y el incremento en los días de estancia intrahospitalaria en estos pacientes, existe la necesidad de evaluar y proponer estrategias para disminuir la incidencia de infecciones fúngicas, ya que además a esto se agrega un diagnóstico precoz a menudo difícil, retrasando el tratamiento específico, por ello existe la necesidad de evaluar un tratamiento profiláctico antimicótico en este grupo de pacientes.

Se cuenta con los recursos necesarios en este hospital para realizar el presente estudio.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las infecciones fúngicas en los recién nacidos pretérmino y sobre todo en los de muy bajo peso al nacer constituyen un problema de salud pública, incrementan la morbilidad y mortalidad en este grupo etario.

El aumento de la incidencia durante los últimos 20 años se debe probablemente a una mejoría en las tasas de supervivencia para los recién nacidos muy pequeños e inmaduros y a la naturaleza invasiva e intensiva de la atención que éstos necesitan, dentro de ellos, catéteres de larga estancia, nutrición parenteral, uso de antibióticos de amplio espectro, largas estancias intrahospitalarias.

En esta población, las infecciones fúngicas tienen alta mortalidad, lo que conduce a trastornos del neurodesarrollo significativos, además de una mayor duración de la estancia hospitalaria y de los costes.

Dada la gran dificultad para establecer un diagnóstico temprano, el tratamiento antimicótico sistémico a menudo se administra antes del establecimiento de un diagnóstico confirmado.

Existen diversos estudios donde se maneja de manera profiláctica el uso de fluconazol en recién nacidos pretérmino para prevenir infecciones fúngicas invasivas, debido a la incidencia de infecciones fúngicas en los pacientes de este hospital, es necesario realizar estudios dirigidos a nuestra población para disminuir la incidencia de estas infecciones.

¿El uso profiláctico de fluconazol en recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos disminuye la incidencia de infecciones fúngicas en el Hospital General de Puebla, Dr. Eduardo Vázquez Navarro?

5. HIPÓTESIS CIENTÍFICA.

La estrategia profiláctica de usar fluconazol para la prevención de infecciones fúngicas, por las especies de Candida en los recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos reduce la colonización y la incidencia de infecciones fúngicas invasivas en recién nacidos pretérmino.

Ha: El uso profiláctico de fluconazol reduce la incidencia de infecciones fúngicas en el recién nacido pretérmino menor de 1500 gramos en el Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro en el periodo comprendido de enero de 2014 a junio de 2015.

H0: El uso profiláctico de fluconazol no reduce la incidencia de infecciones fúngicas en el recién nacido pretérmino menores de 1500 gramos en el Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro en el periodo comprendido de enero de 2014 a junio de 2015.

6. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

- Determinar si el uso profiláctico de fluconazol disminuye la incidencia de infecciones fúngicas en recién nacidos pretérmino.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar el principal factor de riesgo asociado a infecciones fúngicas invasivas en recién nacidos pretérmino.

- Identificar otros factores de riesgo asociados a infecciones fúngicas invasivas en recién nacidos pretérmino.

- Determinar si el uso profiláctico de fluconazol se asocia a una reducción en la mortalidad de recién nacidos pretérmino.

- Determinar si el uso profiláctico de fluconazol disminuye los días de estancia intrahospitalaria en los recién nacidos pretérmino.

- Determinar la incidencia de infecciones fúngicas en recién nacidos pretérmino.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal y de casos y controles de recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Puebla, Dr. Eduardo Vázquez Navarro, en el periodo comprendido de enero de 2014 a junio de 2015.

Los pacientes del estudio se distribuyeron de forma aleatorizada en 2 grupos: Grupo A (G-A) al que se le dio de manera profiláctica fluconazol (a dosis de 3 miligramos por kilogramo de peso corporal 2 veces por semana) y Grupo B (G-B) al que no se le dio de manera profiláctica fluconazol. Posteriormente se recabo toda la información en el formato de recolección de datos (Ver anexo). Una vez capturados los datos se procesaron bajo un análisis estadístico.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.

En este estudio se analizó recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Puebla, Dr. Eduardo Vázquez Navarro, en un periodo de 18 meses comprendidos de enero de 2014 a junio de 2015.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

De acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación el total de la muestra fue de 34 pacientes recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Puebla, Dr. Eduardo Vázquez Navarro, en el periodo comprendido de enero de 2014 a junio de 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Todo recién nacido pretérmino con peso menor a 1500 gramos que ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el periodo establecido.

- Recién nacido que cumplió con los factores de riesgo para desarrollar infección por candida según lo ya descrito en la literatura (antibióticos de amplio espectro, catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, etc.)

- Edad menor a 5 días.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Recién nacidos pretérmino con peso mayor a 1500 gramos.

- Recién nacidos pretérmino que ingresaron referidos de otras instituciones con infecciones fúngicas ya documentadas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Sobrevida menor a 7 días (defunción por cardiopatías, por síndromes u otras patologías).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó estadística descriptiva: En variables cualitativas se usaron porcentajes, razones y proporciones. En variables cuantitativas se usaron media, mediana y moda.

Estadística inferencial. Se usó prueba de Ji cuadrada, cruzando variable enfermar vs uso o no de fluconazol. Se usó T de student para grupos independientes, (edad y peso vs enfermar o no).

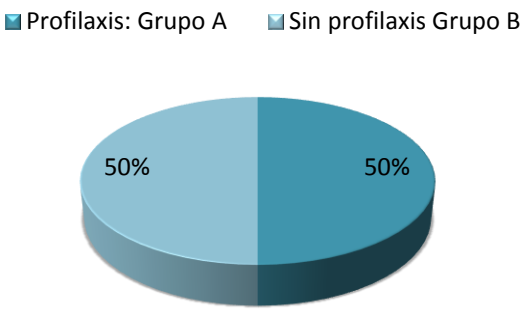
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Se toma a partir de su nacimiento	Cuantitativa	Continua	Semanas y días
EDAD GESTACIONAL	edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla	Se toma del expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Semanas y días de gestación
PESO	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto	Se toma de la medición al ingreso	Cuantitativa	Continua	Gramos o kilogramos
GENERO	Características biológicas, psicológicas, culturales y sociales que definen la sexualidad de un individuo	Se toma a partir de observar al paciente	Cualitativo Nominal	Dicotómica	Femenino Masculino
INFECCIÓN FUNGICA	Término clínico que indica la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un hongo.	Se establece al tener datos de respuesta inflamatoria sistémica y/o un cultivo positivo	Cualitativo Nominal	Dicotómica	Positiva Negativa
DÍAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	Número de días que permanece hospitalizado un paciente en una institución de servicios de salud.	Se toma a partir del su primer día de ingreso	Cuantitativo	Discreta	Días
FLUCONAZOL	Medicamento triazol antimicótico usado en infecciones fúngicas superficales y sistémicas	Se le asignó a uno de los 2 grupos	Cualitativo	Dicotómica	Si / No

8. RESULTADOS.

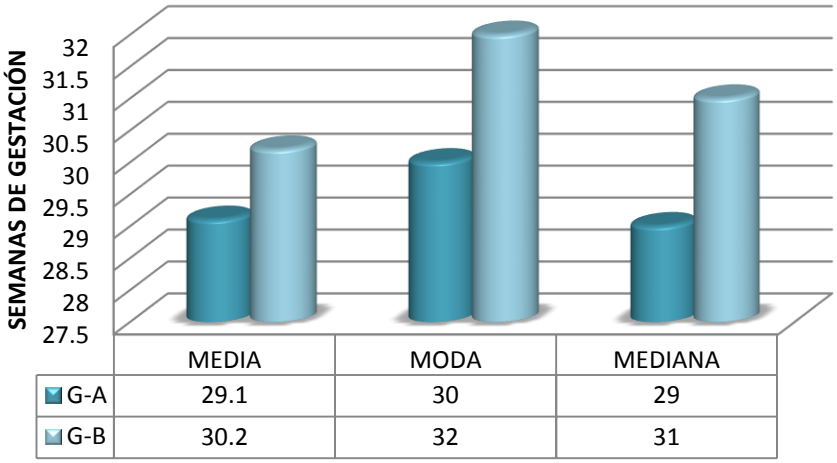
Durante el periodo comprendido del estudio de enero de 2014 a junio de 2015 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Puebla, Dr. Eduardo Vázquez Navarro un total de 254 recién nacidos, de los cuales solo 34 cumplieron con los criterios de ingreso al estudio, lo que representa el 12% del total de los recién nacidos. Es una muestra pequeña debido a que los demás pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión, debido además a la larga estancia intrahospitalaria que tienen este tipo de pacientes y se cuenta con una UCIN de 10 lugares, lo que condiciono que no haya sido una muestra más grande.

De los 34 pacientes que ingresaron al estudio 17 contaron con profilaxis con fluconazol (Grupo A) y 17 pacientes no contaron con profilaxis con fluconazol (Grupo B), representando cada grupo el 50% de los pacientes. Gráfica 1.



Grafica 1. El grupo A representa el 50% del total de los pacientes, y el Grupo B representa el otro 50% del total de los pacientes incluidos en el estudio.

Del total de pacientes ingresados en el Grupo A se obtuvo para las semanas de gestación (SDG) una media de 29.1SDG, moda de 30 SDG y mediana de 29 SDG, así como se obtuvo para el Grupo B media 30.2 SDG, moda 32 SDG y mediana de 31 SDG. Gráfica 2. Ver también tablas 1 y 2.



Gráfica 2. Comparación entre los Grupos A y B respecto a las semanas de gestación al nacimiento de los recién nacidos pretérmino.

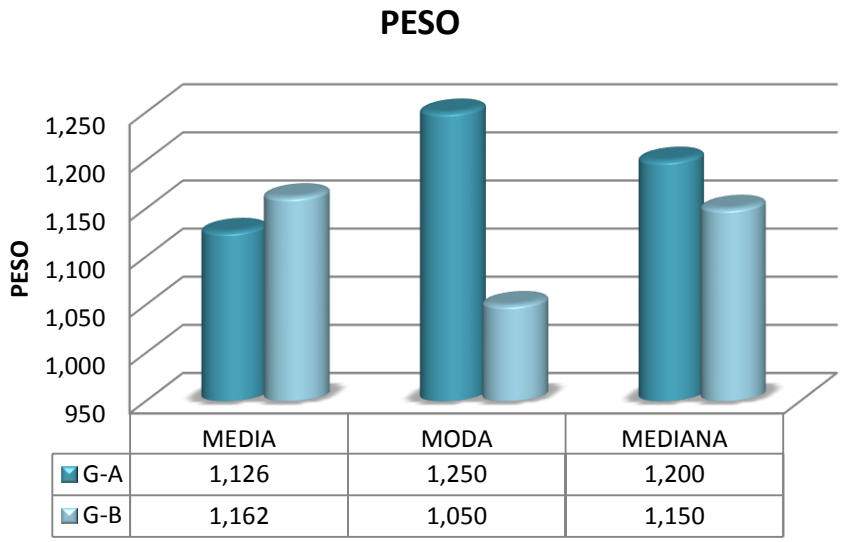
Tabla 1. Analísis estadístico por grupo para Semanas de Gestación (SDG)

	GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
SDG	1	17	29.1765	2.27033	.55064
	2	17	30.2941	1.99263	.48328

Tabla 2. Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
SDG	Se han asumido varianzas iguales	.142	.708	-1.526	32	.137	-1.11765	.73264	-2.60999	.37470
	No se han asumido varianzas iguales			-1.526	31.470	.137	-1.11765	.73264	-2.61098	.37568

De los pacientes ingresados en el Grupo A se obtuvo para el peso en gramos una media de 1,126 gr, moda de 1,250 gr y una mediana de 1,200 gr. Los resultados obtenidos para el Grupo B fueron una media de 1,162 gr, moda de 1,050 gr y una mediana de 1,150 gr. Gráfica 3, Tablas 3 y 4.



Gráfica 3. Comparación entre los Grupos A y B respecto a su peso al nacimiento, se observa que no hay una gran variación en la media.

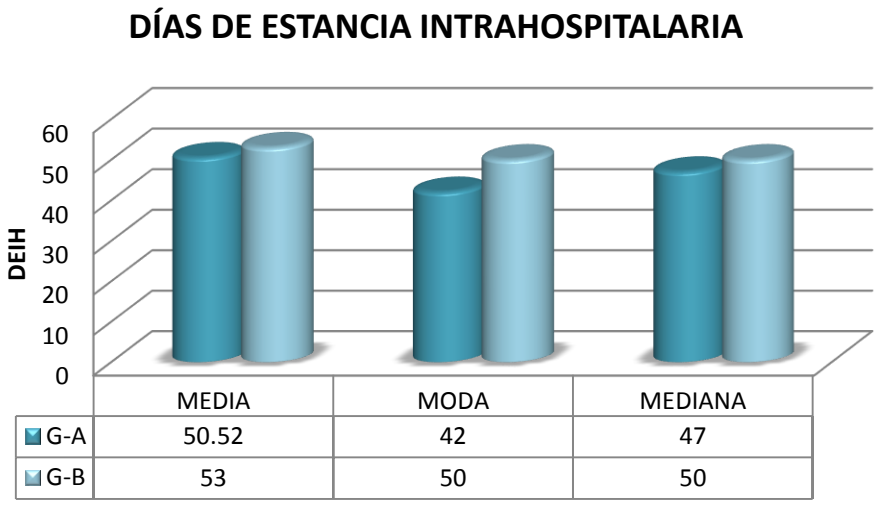
Tabla 3. Análisis estadístico de grupo por PESO

	GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PESO	A	17	1126.1765	207.72224	50.38004
	B	17	1162.0588	209.79945	50.88384

Tabla 4. Análisis estadístico: Prueba de muestras independientes, variable PESO

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
PESO	Se han asumido varianzas iguales	.016	.899	-.501	32	.620	-35.88235	71.60527	-181.73751	109.97280
	No se han asumido varianzas iguales			-.501	31.997	.620	-35.88235	71.60527	-181.73807	109.97337

Los resultados de los días de estancia intrahospitalaria se representan en la Gráfica 4. Se puede observar que la media en el grupo A es de 50.52 días de estancia intrahospitalaria y en el Grupo B es de 53 días de estancia intrahospitalaria. Ver tablas 5 y 6.



Gráfica 4. Comparación de los días de estancia intrahospitalaria entre los grupos A y B.

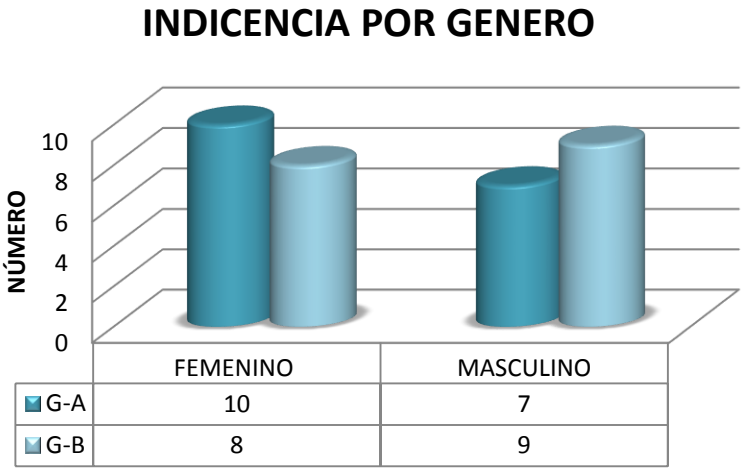
Tabla 5. Análisis estadístico por grupo de Días de Estancia Intrahospitalaria (DEIH)

	GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
DEIH	1	17	50.5294	20.95864	5.08322
	2	17	53.2353	26.47765	6.42177

Tabla 6. Análisis estadístico: Prueba de muestras independientes, variable DIEH

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
DEIH	Se han asumido varianzas iguales	.101	.752	-.330	32	.743	-2.70588	8.19013	-19.38864	13.97687
	No se han asumido varianzas iguales			-.330	30.398	.743	-2.70588	8.19013	-19.42319	14.01143

La incidencia por género en el Grupo A fue de 10 pacientes femeninos (58.82%) y 7 pacientes masculinos (41.17%). La incidencia en el grupo B fue de 8 pacientes femeninos (47.05%) y 9 pacientes masculinos (52.94%). Ver gráfica 5, tablas 7 y 8.



Gráfica 5. Comparación de la incidencia por género entre los grupos A y B. Se observa que hay predominio de los pacientes femeninos.

Tabla 7. Pruebas de chi-cuadrado Género o sexo

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.472[a]	1	.492		
Corrección por continuidad[b]	.118	1	.731		
Razón de verosimilitudes	.473	1	.491		
Estadístico exacto de Fisher				.732	.366
N de casos válidos	34				

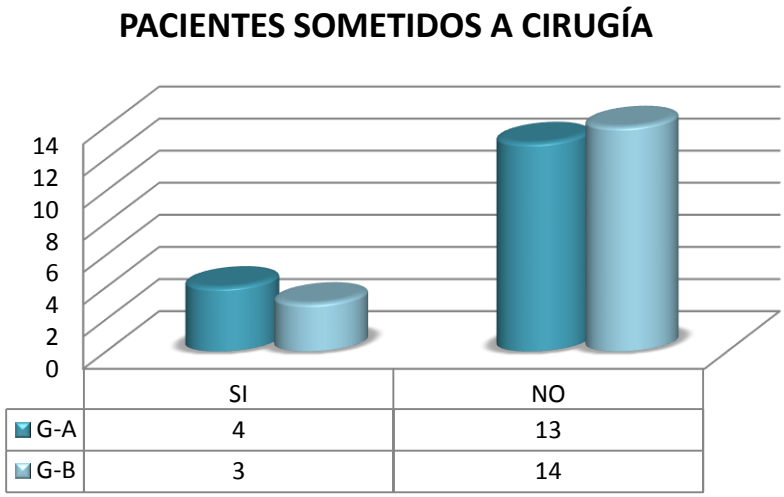
a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 8. Estimación de riesgo para género o sexo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para SEXO (FEMENINO / MASCULINO)	1.607	.414	6.240
Para la cohorte GRUPO = G-A	1.270	.635	2.538
Para la cohorte GRUPO = G-B	.790	.403	1.549
N de casos válidos	34		

El porcentaje obtenido para el Grupo A que fue sometido a algún evento quirúrgico fue de 23.52% que representa a 4 de los 17 pacientes incluidos en este grupo. El porcentaje obtenido para el Grupo B que fue sometido a algún evento quirúrgico fue de 17.64% que representa a 3 de los 17 pacientes incluidos en este grupo. Ver gráfico 6, tablas 9 y 10.



Gráfica 6. Comparación entre los grupos A y B del total de los pacientes que fueron sometidos a algún evento quirúrgico. Se puede observar que en el G-A hubo más pacientes que requirieron algún evento quirúrgico que en el G-B.

Tabla 9. Pruebas de chi-cuadrado, variable Cirugía

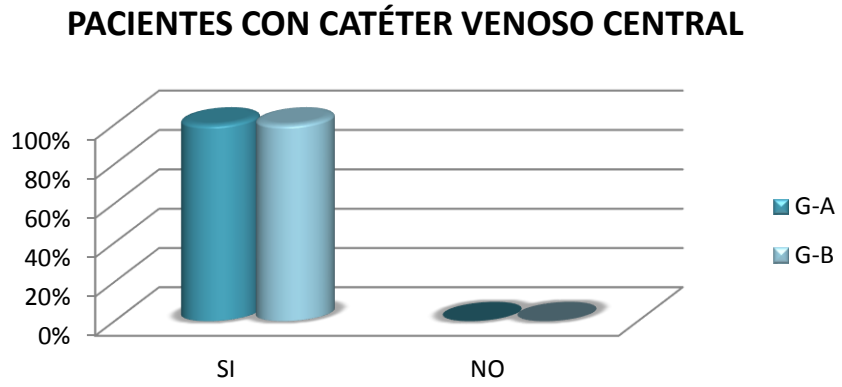
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.180[a]	1	.671		
Corrección por continuidad[b]	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.180	1	.671		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.500
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

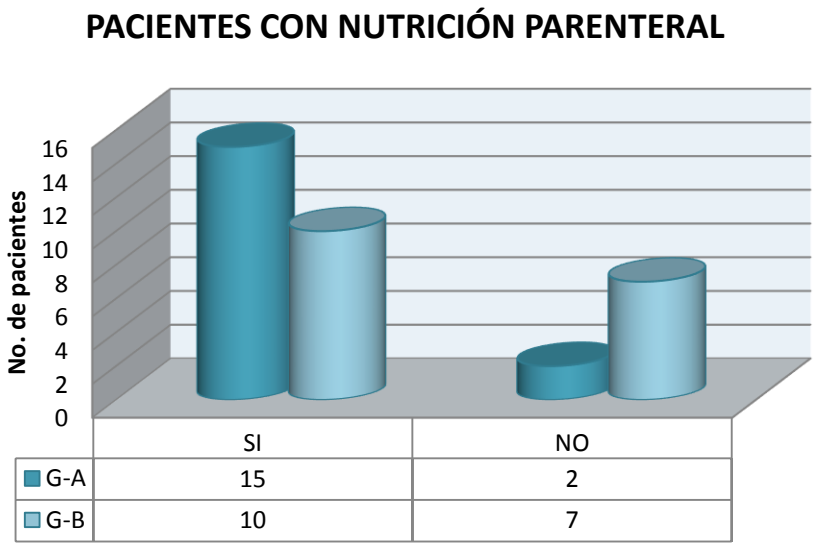
Tabla 10. Estimación de riesgo, variable Cirugía			
		Intervalo de confianza al 95%	
	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas para CIRUGIA1 (NO / SI)	.696	.130	3.724
Para la cohorte GRUPO = 1	.843	.397	1.787
Para la cohorte GRUPO = 2	1.210	.478	3.065
N de casos válidos	34		

Los resultados del total de pacientes que durante su estancia intrahospitalaria contaron con algún acceso venoso central en los grupos A y B fueron del 100 % en ambos grupos (los 17 pacientes de cada grupo). Ver gráfica 7.



Gráfica 7. Comparación entre los Grupo A y B del uso de catéter venoso central. En ambos grupos el 100% tuvo CVC.

Los resultados obtenidos del total de pacientes que tuvieron nutrición parenteral total (NPT) fue del Grupo A 15 pacientes (88.23%) que tuvieron NPT y 2 pacientes (11.76%) que no tuvieron NPT. Del Grupo B 10 pacientes (58.82%) si tuvieron NPT y 7 pacientes (41.17%) no tuvieron NPT. Ver gráfica 8 y tabla 11.



Gráfica 8. Comparación entre los Grupos A y B del total que tuvieron nutrición parenteral. Se puede observar que en ambos grupos la mayoría de los pacientes tuvo NPT.

Tabla 11. Pruebas de chi-cuadrado, variable Nutrición parenteral total (NPT)

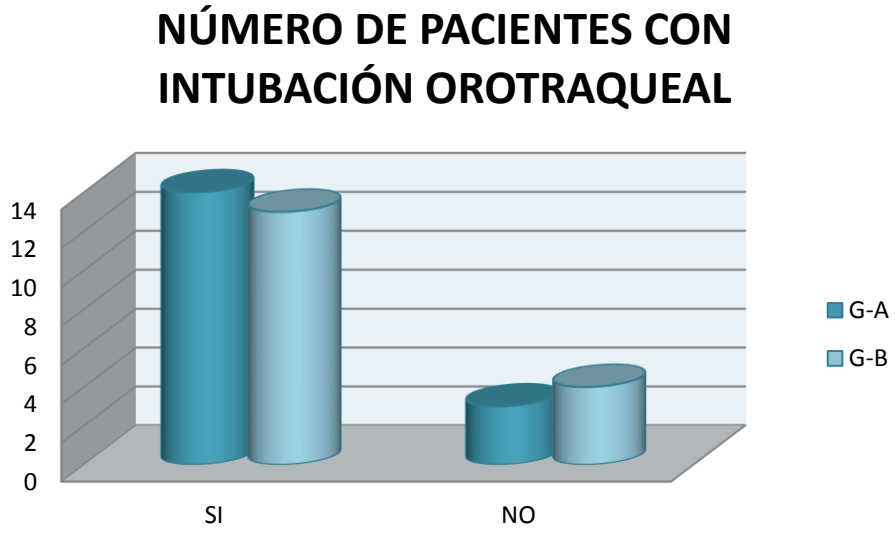
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.778[a]	1	.052		
Corrección por continuidad[b]	2.418	1	.120		
Razón de verosimilitudes	3.949	1	.047		
Estadístico exacto de Fisher				.118	.059
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Se obtuvo que del total de los pacientes del Grupo A, 14 pacientes (82.35%) en algún momento de su estancia intrahospitalaria presento intubación orotraqueal y solo 3 pacientes (17.64%) no requirieron intubación orotraqueal. Del Grupo B 13 pacientes (76.47%) necesitaron intubación orotraqueal y 4 pacientes (23.52%) no tuvieron intubación orotraqueal. Ver gráfica 9, tablas 12 y 13.

La media que se obtuvo del total de días de intubación orotraqueal en el grupo A fue de 14.5 días de intubación orotraqueal y en el Grupo B la media fue de 11.1 días de intubación orotraqueal.



Gráfica 9. Comparación entre los grupos A y B de los pacientes que tuvieron intubación orotraqueal. Se observa que en los dos grupos la mayoría de los pacientes requirió IOT.

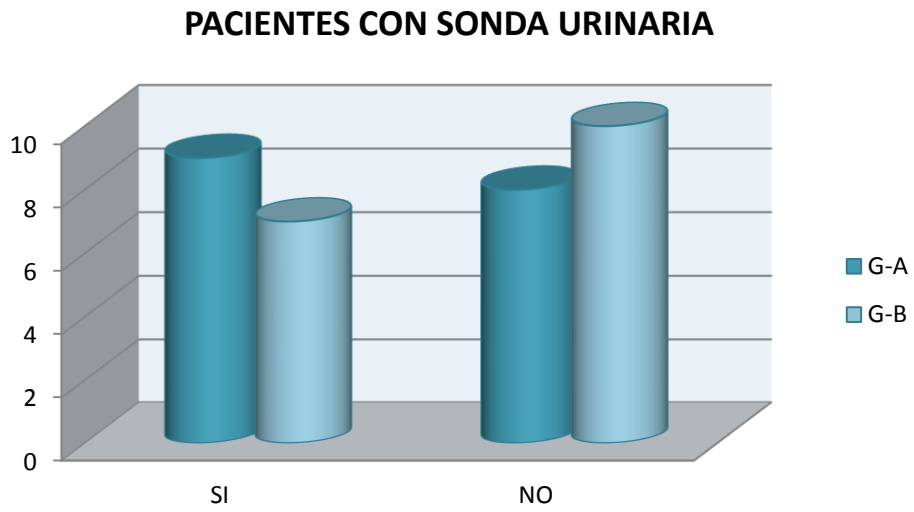
Tabla 12. Análisis estadístico de grupo, variable Intubación orotraqueal (IOT)

	GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
IOT	1	17	12.0000	15.40698	3.73674
	2	17	8.5294	12.57039	3.04877

Tabla 13. Prueba de muestras independientes, variable IOT

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
IOT	Se han asumido varianzas iguales	.211	.649	.720	32	.477	3.47059	4.82268	-6.35288	13.29406
	No se han asumido varianzas iguales			.720	30.761	.477	3.47059	4.82268	-6.36843	13.30961

Los resultados del total de pacientes que tuvo sonda urinaria del Grupo A, fueron 9 pacientes (52.94%) que sí tuvieron sonda urinaria y 8 pacientes (47.05%) que no tuvieron sonda urinaria. Del Grupo B, 7 pacientes (41.17%) tuvieron sonda urinaria y 10 pacientes (58.82%) no tuvieron sonda urinaria. Ver gráfica 10 y tabla 14.



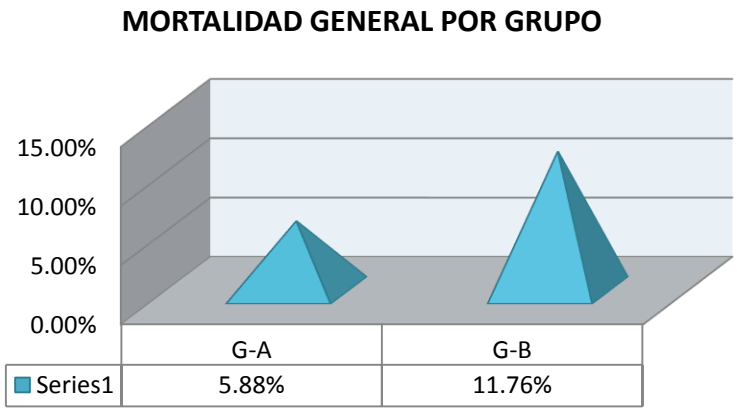
Gráfica 10. Comparación entre los Grupos A y B del total de pacientes que tuvo sonda urinaria. Se puede observar que en el Grupo A la mayoría de los pacientes tuvo sonda urinaria a diferencia del grupo B donde la mayoría de los pacientes no tuvieron sonda urinaria.

Tabla 14. Pruebas de chi-cuadrado, variable Sonda Urinaria (SU)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.309[a]	2	.520
Razón de verosimilitudes	1.696	2	.428
N de casos válidos	34		

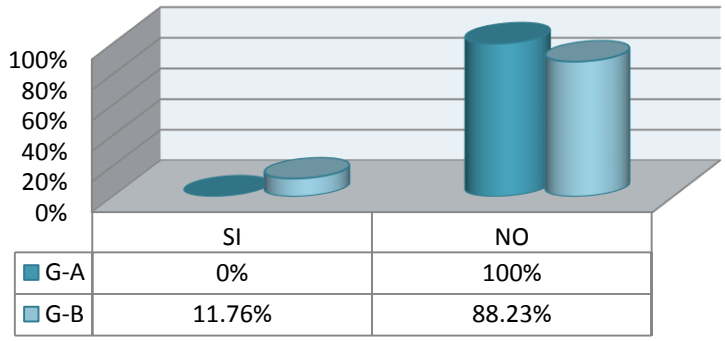
a. 2 casillas (33.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .50.

Los resultados de la mortalidad general que se obtuvo en el grupo A fue de 5.88% (1 paciente) y la mortalidad general que se obtuvo en el grupo B fue de 11.76% (2 pacientes). Ver gráfica 11.



Gráfica 11. Comparación de la mortalidad general entre los Grupos A y B. Se observa que la mortalidad fue mayor en el Grupo B.

Los resultados de la incidencia de infección por candida en el Grupo A (que fue el grupo al que se le administro fluconazol profiláctico) fue de 0 casos (0%); en comparación con el Grupo B (que fue el grupo al que no se le administro fluconazol profiláctico) la incidencia fue de 2 casos (11.76%). Ver gráfica 12, tabla 15 y 16.



Gráfica 12. Comparación entre los grupos A y B de la incidencia de infección por candida. Se puede observar como en el grupo A no se tuvo ningún caso reportado de candidiasis.

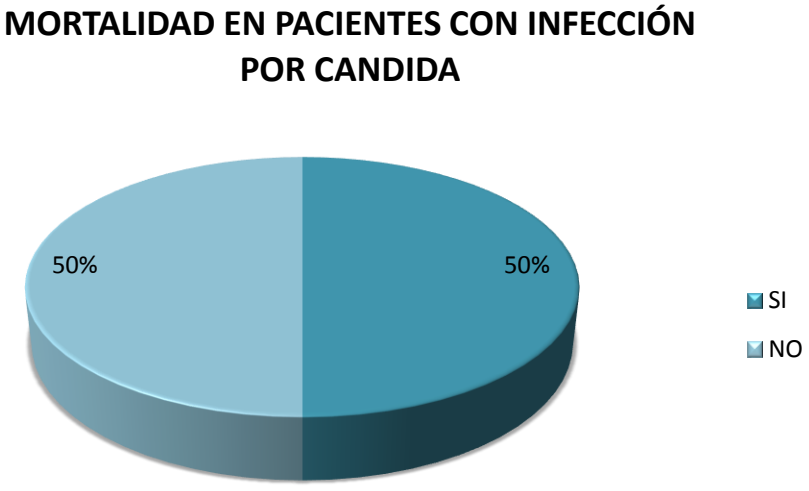
Tabla 15. Pruebas de chi-cuadrado, Pacientes que presentaron la infección					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.125[a]	1	.145		
Corrección por continuidad[b]	.531	1	.466		
Razón de verosimilitudes	2.898	1	.089		
Estadístico exacto de Fisher				.485	.242
N de casos válidos	34				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 16. Estimación de riesgo en pacientes que presentaron la infección			
		Intervalo de confianza al 95%	
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte GRUPO = 2	.469	.324	.678
N de casos válidos	34		

Los resultados de la mortalidad en pacientes que presentaron infección fúngica fueron del 50%, como se observa en la gráfica 13.



Gráfica 11. Mortalidad de los pacientes con infección fúngica documentada en el grupo B.

9. DISCUSIÓN.

Las infecciones por candida son cada vez más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros y es una preocupación por la alta morbimortalidad que representa, la incidencia global es del 12%, en este hospital la incidencia fue del 11.7%, la cual les similar a la documentada en la literatura.

Manzoni en uno de sus estudios publica que en recién nacidos que recibieron fluconazol profiláctico la incidencia de candidiasis invasiva fue de 2.7%, en comparación con el grupo placebo, donde la incidencia fue de 13.2%. En nuestro estudio realizado en el Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro la incidencia de candidiasis invasiva en el grupo tratado con fluconazol profiláctico fue de 0%, y en el grupo placebo fue de 11.7%.

Alburquerque publicó que uno de los hongos que predomina es Candida albicans, el cual es responsable de 9 - 12% de las infecciones fúngicas invasivas en estos pacientes. En este estudio realizado en el Hospital General de Puebla Candida albicans fue responsable del 100% de las infecciones fúngicas, todas sensibles a fluconazol.

De acuerdo a Manzoni, Cetinkaya, Díaz Jiménez, Burwell, Aliaga, los principales factores de riesgo son: estancias intrahospitalarias prolongadas, uso de nutrición parenteral total, inmadurez del sistema inmune, prematuridad, uso de catéter venoso central, intubación orotraqueal, antibióticos de amplio espectro, cirugía abdominal, antagonistas H2 de histamina y colonización por especies de candida.

En este hospital se ha observado que la mayor incidencia y prevalencia de los pacientes que cursaron con candidemia presentaron los siguientes factores de riesgo: prematurez, peso menor a 1000 gramos, larga estancia intrahospitalaria, uso de catéter venoso central, nutrición parenteral total, intubación orotraqueal, antibióticos de amplio espectro y cirugía.

Es de destacar que en esta unidad no se tomó en cuenta a los antagonistas H2 de histamina ya que su administración es cada vez menos frecuente en nuestros pacientes.

La mortalidad reportada a nivel mundial en infecciones fúngicas invasivas va del 20 al 55% según diferentes autores entre ellos: Aliaga, Mersal, Tripathi, Clerihew. En un metaanálisis del Cochrane se ha encontrado evidencia de que el fluconazol intravenoso profiláctico reduce la mortalidad antes del alta hospitalaria en los neonatos de muy bajo peso al nacer, de la misma forma que Leibovitz lo reporta. En este estudio del Hospital General de Puebla la mortalidad documentada en los pacientes que presentaron infección fúngica invasiva fue del 50%, encontrándose en los porcentajes altos de la estadística mundial. Y la mortalidad en el grupo de pacientes que recibió profilaxis fue del 5.8%.

McGuire, Clerihew, Austin en un metaanálisis mencionan que dada la alta morbimortalidad y la dificultad para establecer un diagnóstico temprano, existe la necesidad de evaluar el efecto de las estrategias para prevenir la infección micótica invasiva en neonatos de muy bajo peso al nacer. El fundamento por el cual se utiliza el fluconazol profiláctico es el de disminuir la colonización por candida, ya que se ha visto que al disminuir la colonización de piel y mucosas en recién nacidos pretérmino se disminuyen las infecciones fúngicas invasivas. En un estudio de Leibovitz, entre 4.8% y 10% de los recién nacidos que ingresaron en unidades neonatales eran portadores de especies de *Candida* en el tubo digestivo. Los índices estimados de colonización en los recién nacidos internados en UCIN son cercanos al 50% hacia el final de la primera semana de vida y de hasta 64% al mes.

Los parámetros que se deben seguir para iniciar la profilaxis antimicótica de acuerdo a Izquierdo y Santolaya son: comienzo en los primeros 5 días de vida, curso del tratamiento con duración mayor a 7 días, cultivos negativos a candida antes del inicio de la profilaxis.

Las dosis de fluconazol que se han usado como profilaxis en los diferentes estudios son de 6 miligramos por kilogramo de peso y de 3 miligramos por kilogramo de peso. Manzoni en un estudio multicéntrico al usar dosis a 6 miligramos por kilogramo de peso se produjo una colonización fúngica en el 9.8% y a dosis de 3 miligramos se colonizo el 7.7%. Mientras que en el grupo placebo la colonización fue del 29.2%. En este estudio la dosis usada en todos los recién nacidos fue de 3 miligramos por kilogramo de peso debido a que estadísticamente no hay diferencia al usar una u otra dosis y se espera que al usar la menor dosis los efectos secundarios al uso del fluconazol sean menores.

Una de las preocupaciones respecto al uso profiláctico de fluconazol es la aparición de resistencia a este fármaco por los hongos. Es importante mencionar que en un estudio realizado hace 2 años en este hospital de infecciones nosocomiales en la UCIN, todas los cultivos positivos a Candida albicans fueron sensibles a fluconazol y otras especies de Candida también fueron sensibles a fluconazol, no se ha encontrado resistencia a este antifúngico.

La profilaxis con fluconazol tiene pros y contras, dentro de los pros están que disminuyen la incidencia de candidiasis invasiva neonatal, al disminuir la incidencia disminuyen la morbimortalidad y no se ha documentado resistencia a los azoles. Dentro de los contras no se cuenta con estudios suficientes que avalen en uso profiláctico del fluconazol, la preocupación por la aparición de resistencia a los azoles. Aunque se ha reportado por Leibovitz que en estudios realizados en prematuros no hay aún resistencia al fluconazol, en pacientes mayores, si se ha documentado que ha ido en aumento la resistencia a este fármaco.

Este es el primer estudio en el Hospital General de Puebla de uso profiláctico de fluconazol en recién nacidos pretérmino, en este estudio se demostró que el fluconazol profiláctico si disminuye la infección por especies de Candida en recién nacidos pretérmino con peso menor a 1500 gramos. Sin embargo al ser una muestra pequeña estadísticamente no es significativo el estudio. Por lo que se debe seguir investigando en este Hospital acerca del uso profiláctico de fluconazol.

10. CONCLUSIONES.

Las infecciones fúngicas invasivas siguen siendo una causa importante de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales en los recién nacidos pretérmino, específicamente en los menores de 1000 gramos. La profilaxis con fluconazol ha demostrado disminuir la colonización de piel y mucosas de los recién nacidos pretérmino y secundario a esto se disminuye la incidencia de infección fúngica invasiva.

En este estudio se encontró que el uso profiláctico de fluconazol disminuye la incidencia de candidiasis invasiva neonatal así como la mortalidad en recién nacidos pretérmino, sin embargo por el tamaño de la población podemos considerar que no es estadísticamente significativo. Sería conveniente el que se continuara con este mismo protocolo durante por lo menos 2 años más para establecer conclusiones y poder considerar el uso del fluconazol profiláctico como una alternativa de rutina en los recién nacidos prematuros.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L. A multicenter, randomized trial of profhylactic fluconazole in preterm neonates. The New England Journal o medicine, 2007; 356: 2483 – 2495.
2. Izquierdo G y Santolaya M. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. Rev Chilena Infectol 2014; 31 (1): 73-83.
3. Aliaga S, Clark R, Laughon M, et al. Changes in the Incidence of Candidiasis in Neonatal Intensive Care Units. Pediatrics. 2014 Feb; 133(2): 236–242.
4. Mersal A, Alzahrani I, Azzouz M. Oral Nystatin Versus Intravenous Fluconazole as Neonatal Antifungal Prophylaxis: Non-inferiority Trial. J Clin Neonatol. 2013 Apr-Jun; 2(2): 88–92.
5. Jessica Ericson and Daniel K. Benjamin. Old and new: Appropriate dosing for neonatal antifungal drugs in the nursery. Early Hum Dev. 2013 Jun; 89(0 1): S25–S27.
6. Roland Abou Jaoude, Adel Zauk, Charlotte Morel, et al.. Fluconazole prophylaxis is associated with a decreased rate of coagulase-negative Staphylococcal infections in a subset of extremely low birth weight neonates. Med Microbiol Immunol (2014) 203:251–256.
7. Burwell L, Kaufman D, Blakely J, et al. Antifungal prophylaxis to prevent neonatal candidiasis: A survey of perinatal physician practices. Pediatrics 2006;118;e1019.
8. Testoni D, Smith B, Daniel K, Benjamin Jr. The use of antifungal therapy in neonatal intensive care. Clin Perinatol; 2012; 39: 83 – 98.
9. Tripathi N, Watt K, MD, Benjamin D, et al. Treatment and Prophylaxis of Invasive Candidiasis. Semin Perinatol. 2012 Dec; 36(6): 416–423.
10. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD003850.

11. Cetinkaya M, Tugba Erener, Ozge K, et al. Efficacy of Prophylactic Fluconazole Therapy in Decreasing the Incidence of Candida Infections in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. Perinatol 2014;31:1043–1048.
12. Díaz Jiménez V. Eficacia de la profilaxis con fluconazol para la prevención de infecciones invasivas fúngicas en neonatos de peso extremadamente bajo. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría, 2010;23:114 – 115.
13. Pappas P, Kauffman C, Andes D, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America. GUÍAS DE LA IDSA. CID 2009:48.
14. Cornistein W, Mora A, Orellana N, et al, Candida: epidemiología y factores de riesgo para especies no albican. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Vol. *31*. Núm. *06*. Junio 2013
15. Kaufman D, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. Clin Perinatol. 2010; 37: 611 – 628.
16. Clerihew L, McGuire W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection. The Cochrane Collaboration, 2012; 1 – 14.
17. McGuirre W, Clerihew L, Austin N. Profilaxis con agentes antimicóticos intravenosos para la prevención de la mortalidad y la morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 4.
18. Leibovitz E. Strategies for the prevention of neonatal candidiasis. Pediatrics and neonatology, 2012; 53: 83 – 89.
19. Alburquerque C, Hermosilla G. y Tapia C. Distribución y susceptibilidad a fluconazol de levaduras del género Candida aisladas en pacientes hospitalizados y ambulatorios. Rev Chil Infect 2009; 26 (5): 435-439.
20. Karger AG, Basel. Prophylactic Systemic Antifungal Agents to Prevent Mortality and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. Neonatology. 2014;105:95 – 97.
21. Coria de la H P. Fluconazol profiláctico en prematuros. Revista chilena de infectología. 2007; 25: 415 – 416.
22. Leibovitz E. Strategies for prevention of neonatal candidiasis. Pediatrics ann neonatology. 2012; 53: 83 – 89.

23. Ponce R, Acosta H, Tetitla J. Infecciones nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Puebla, sensibilidad y resistencia a los agentes antimicrobianos. Tesis 2014. Pág: 1 – 102.
24. Kaguelidou F, Pandolfini C, Manzoni P. European survey on the use of prophylactic fluconazole in neonatal intensive care unit. Eur J Pediatr. 2012 Mar; 171(3): 439–445.
25. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, et al. Un ensayo multicéntrico, aleatorizado de fluconazol profiláctico en recién nacidos prematuros. The New England journal of medicine. 2007.
26. Efecto de la profilaxis con fluconazol sobre candidiasis y mortalidad en neonatos prematuros. JAMA. 2014;311(17):1742-1749.

12. ANEXOS.

FORMATO PARA PROTOCOLO "USO PROFILÁCTICO DE FLUCONAZOL EN RECIEN NACIDOS"

Número de paciente	
Nombre	
Edad (SDG)	
Sexo	
Peso	
Fecha de ingreso	
Fecha de egreso	
Diagnóstico de ingreso	
Diagnóstico de egreso	
Antibióticos amplio espectro	
Días de IOT	
Cirugías	
NPT	
Catéter central	
Sonda urinaria	
Tratamiento profiláctico (SI/NO)	
DEIH en que se documenta infección	
Defunción	
Observaciones	