

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE “RAFAEL RANGEL”
GERENCIA DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN MICOLOGÍA MÉDICA**

**CANDIDEMIA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL
(UTIN) Y LA UNIDAD DE CIRUGÍA NEONATAL (UCNN) DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE CARACAS PERIODO 2009-2012.**

**AUTORA: ANNY C. RONDÓN
TUTOR: GIUSEPPE FERRARA**

CARACAS, NOVIEMBRE 2012

**República Bolivariana de Venezuela
Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”
Gerencia de Docencia e Investigación
Coordinación de Postgrado
Especialización en Micología Médica**

**CANDIDEMIA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL
(UTIN) Y LA UNIDAD DE CIRUGÍA NEONATAL (UCNN) DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE CARACAS PERIODO 2009-2012.**

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO COMO
REQUISITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MICOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: ANNY C. RONDÓN
TUTOR: GIUSEPPE FERRARA**

CARACAS, NOVIEMBRE 2012

CONSTANCIA

En mi carácter de Tutor del Trabajo Especial de grado titulado “Candidemia en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) y la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) del Hospital Universitario de Caracas periodo 2009-2012” presentado por la ciudadana Anny Carolina Rondón para optar al Grado de Especialista en Micología Médica, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser evaluado por parte del jurado examinador que se designe.

En la ciudad de Caracas, a los 8 días del mes de octubre de 2012.

Giuseppe Ferrara

C.I. 10.547.117

**República Bolivariana de Venezuela
Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”
Gerencia de Docencia e Investigación
Coordinación de Postgrado
Especialización en Micología Médica**

**CANDIDEMIA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL
(UTIN) Y LA UNIDAD DE CIRUGÍA NEONATAL (UCNN) DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE CARACAS PERIODO 2009-2012.**

Autora: Anny C. Rondón

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO COMO
REQUISITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MICOLOGÍA MÉDICA**

Noviembre, 2012

APROBADO:

María Eugenia Guzmán

Herimar Vierma

Giuseppe Ferrara

ACEPTADO:

Gladys González

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi compañía, mi guía y mi fortaleza.

A mi mamá por ser mi mejor amiga, mi ejemplo, mi apoyo en todo momento de mi vida.

A mi Yamalito, por su inmensa paciencia, su compañía, apoyo y amor.

A mis hermanas, en especial a mi niña Jessi, por su colaboración en los momentos que la necesité.

Al profesor Giuseppe, por aceptar ser mi tutor, por su paciencia y dedicación, por su sinceridad y sus consejos.

A la Lcda. Eucaris y la Lcda. Fátima por darme su apoyo y el permiso para realizar el postgrado, así como al Hospital Universitario de Caracas del cual me siento orgullosa de formar parte.

Al Dr. Reinoso y su equipo de trabajo en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal, y a la Dra. Lolita, por prestarme su colaboración para la realización de este trabajo.

A Marian y a la Sra. Luisa por su inmensa colaboración en la ubicación de las historias médicas, sin ellas no hubiese sido posible la realización de este estudio.

A Nancy, Andreína y Sofía por estar allí siempre y brindarme su amistad y su apoyo a lo largo de nuestra formación profesional.

DEDICATORIA

A Dios, por haberme permitido lograr esta meta y darme salud, paciencia y fortaleza además de su infinita bondad y amor.

A mi madre, mis hermanas y mi esposo por su apoyo incondicional, motivación constante, pero más que nada por su amor.

INDICE GENERAL

	Página
Título, Autor, Tutor	ii
Constancia de aceptación del tutor	iii
Aprobación del proyecto por el Comité Académico	iv
Agradecimientos	v
Dedicatoria	vi
Indice General	vii
Indice de Tablas	viii
Resumen	x
Sunmary	xi
Introducción	1
Marco Teórico	4
Objetivos: General y Específicos	15
Metodología	16
Resultados	21
Discusión	33
Conclusiones	41
Recomendaciones	42
Bibliografía	43
Anexos	51

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla 1. Prevalencia de candidemia por año y servicio de hospitalización.	24
Tabla 2. Características demográficas y clínicas de 34 casos de candidemia en la UTIN y la UCNN del HUC periodo 2009-2012.	25
Tabla 3. Distribución de pacientes con candidemia por edad gestacional (EG).	26
Tabla 4. Distribución por diagnóstico de ingreso y especie de <i>Candida</i> aislada	29
Tabla 5. Factores de riesgos presentes en los pacientes con candidemia.	30
Tabla 6. Distribución de factores de riesgo agrupados en cantidad por servicio de hospitalización.	30
Tabla 7: Distribución de pacientes por uso de antibióticos de amplio espectro y estancia hospitalaria.	31
Tabla 8: Distribución de uso de antibióticos agrupados por pacientes.	31

Tabla 9. Rango, CMI₅₀, CMI₉₀, moda, media geométrica, porcentaje de sensibilidad y número de aislados resistentes de *C. parapsilosis* por el método Etest®.

32

**República Bolivariana de Venezuela
Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”
Gerencia de Docencia e Investigación
Coordinación de Postgrado
Especialización en Micología Médica**

**CANDIDEMIA EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL
(UTIN) Y LA UNIDAD DE CIRUGIA NEONATAL (UCNN) DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE CARACAS PERIODO 2009-2012.**

**Autor: Anny C. Rondón
Tutor: Giuseppe Ferrara**

RESUMEN

La incidencia de candidemia en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha aumentado considerablemente en la última década, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos de bajo peso y a los cambios en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Se vienen observando cambios a nivel de la epidemiología de estas infecciones con el aumento de aislamientos de especies de *Candida* no *albicans* y la habilidad de éstas para desarrollar resistencia a los antifúngicos. Se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de candidemia en la UTIN y UCNN del HUC, en el período 2009-2012. Se realizó una revisión de los registros del laboratorio de micología del HUC, donde se escogieron los casos de recién nacidos hospitalizados en la UTIN y en la UCNN con resultado positivo para *Candida* spp. en al menos un hemocultivo entre el período de julio de 2009 y agosto 2012. Se incluyeron un total de 34 pacientes cuya media en edad gestacional fue de 33 semanas y 1735 g de peso al nacer. 15/34 requirieron cirugía, 32/34 neonatos recibieron nutrición parenteral, lo que representa 94.1%, así como también el 79.4 % necesitaron ventilación mecánica. 23/34 (67.6%) de los neonatos con candidemia recibieron antibióticos de amplio espectro por más de 21 días y la media de hospitalización fue de 43 días. La prevalencia en la UTIN fue de 1.2 %. La especie de *Candida* más aislada fue la *C.parapsilosis* con un 85.1%. Todas las cepas ensayadas fueron sensibles a caspofungina y anfotericina B; mientras que para fluconazol y voriconazol hubo un porcentaje de resistencia de 6.9% y 2.9% respectivamente. Se concluye que en la UTIN y en la UCNN del HUC la *C.parapsilosis* es la más frecuente y existen factores de riesgos que favorecen su aparición.

Palabras claves: candidemia neonatal, epidemiología, factores de riesgo.

**República Bolivariana de Venezuela
Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”
Gerencia de Docencia e Investigación
Coordinación de Postgrado
Especialización en Micología Médica**

**Candidemia in Neonatal Intensive Care (NICU) and Neonatal Surgery
Unit (UCNN) in the Hospital Universitario de Caracas 2009-2012.**

Autor: Anny C. Rondón

Tutor: Giuseppe Ferrara

SUNMARY

Candida spp. are increasingly important hospital-acquired pathogens in neonatal intensive care unit (NICU) patients in the last decade due to increased survival of low birth weight and changes in diagnostic and therapeutic procedures. Changes have been observed in the epidemiology of these infections with isolates increased *Candida non albicans* species and the ability to develop resistance to these antifungals. A retrospective, cross sectional, descriptive study was performed, whose objective was to determine the frequency of candidemia in the NICU and the HUC UCNN in 2009-2012. A review of the records of the HUC mycology laboratory, where cases were selected infants hospitalized in the NICU and the UCNN with at least one blood culture positive for *Candida* in the period between July 2009 and August 2012. 34 patients were enrolled with a mean weight of 1735 g, and a mean gestational age of 33 weeks; 180 required surgery. 15/34 required surgery, 32/34 infants receiving parenteral nutrition, which represents 94.1% and 79.4% mechanical ventilatory assistance. 23/34 (67.6%) of the neonates with candidemia received broad spectrum antibiotics for more than 21 days and the average hospital stay was 43 days. The prevalence in the NICU was 1.2%. *Candida parapsilosis* was the most frequent species isolated (85.1%). All isolates were caspofungin and amphotericin B susceptibles, while for voriconazole and fluconazole resistance percentage was 6.9% and 2.9% respectively. We conclude that in the NICU and the UCNN of HUC the *C. parapsilosis* is the specie most frequently involved and risk factors exist that favor its appearance.

Keywords: neonatal candidemia, epidemiology, risk factors.

INTRODUCCION

Los importantes avances médicos y tecnológicos experimentados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en las dos últimas décadas condujeron a un significativo aumento de la supervivencia de neonatos pretérminos y con patologías que requieren asistencia de alta complejidad. Paralelamente se ha observado un aumento en la incidencia de las infecciones nosocomiales por *Candida* y representan un porcentaje importante de las sepsis tardías del recién nacido, además de ser las más prevalente de las infecciones fúngicas en neonatos, ocupando el tercer lugar en prevalencia en los aislamientos de hemocultivos de la UCIN [1-3].

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis por *Candida* en esta población se encuentran: prematuridad, bajo peso al nacer, ventilación mecánica, largos periodos de hospitalización, nutrición parenteral, antibióticoterapia, uso de catéteres vasculares y en algunos casos malformaciones congénitas [4,5].

La mortalidad bruta de las infecciones por *Candida* sigue siendo muy alta actualmente oscila entre un 15 y un 60%, porcentaje que es mayor cuanto más prematuro es el recién nacido [4,5].

Más del 90% de las infecciones por *Candida* se pueden atribuir a 5 especies: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. *Candida albicans* sigue siendo la especie más frecuente en

algunos países; sin embargo, en los últimos años se ha producido un incremento considerable en la proporción de especies de *Candida* no *albicans* y por consiguiente el incremento en la resistencia antimicótica de estos microorganismos. Estudios que evalúan la frecuencia de las especies de *Candida* aisladas en sangre, realizados en Europa, Estados Unidos y Latinoamérica muestran diferencias en la distribución de las mismas. Por lo anteriormente señalado, es sumamente importante identificar las especies del género *Candida* que estén implicadas en esta infección, determinar su sensibilidad antifúngica antes de iniciar un tratamiento empírico e implementar medidas de vigilancia epidemiológica [6-8].

El HUC es un hospital tipo IV que atiende pacientes de gran parte de la zona metropolitana e incluso del interior del país, éste cuenta con un área de Cuidados Intensivos Neonatales, el cual está dividido en tres niveles de asistencia: a) terapia intensiva, b) un nivel de asistencia intermedia c) el nivel de alojamiento madre-niño. Además se cuenta con la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN), donde son ingresados neonatos que por su condición clínica ameritan ser intervenidos quirúrgicamente. Anualmente se calcula aproximadamente 4000 nacimientos de los cuales entre el 12 al 15% pasan por la UTIN [9].

En Venezuela se han realizado pocos estudios que evalúen la frecuencia de candidemia en neonatos, en el HUC no existen estudios previos publicados, a esto se le suma los importantes cambios epidemiológicos que se vienen

observando en distintas áreas geográficas, con un incremento en la proporción de infecciones producidas por especies diferentes a *C. albicans*, así como una emergente resistencia a los antifúngicos entre dichas especies.

En vista de lo antes expuesto se realiza esta investigación, con la que se pretende conocer la frecuencia de candidemia en estas unidades, las especies de *Candida* más frecuentes, lo cual es de suma importancia, ya que, no existen estudios previos en la institución y será un aporte para la misma, en cuanto al conocimiento de su casuística y epidemiología local, así como también el conocimiento del patrón de susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* y la detección de cepas resistentes a los antifúngicos usados con mayor frecuencia, minimiza la morbimortalidad en los pacientes con sospecha clínicas y factores de riesgos asociados para desarrollar una candidemia, lo que además constituye un apoyo para el clínico a la hora de instaurar tratamiento empírico antifúngico y a su vez contribuye a la disminución de costos hospitalarios.

MARCO TEORICO

La infección por *Candida* se ha convertido en una de las principales causas de sepsis tardía en el recién nacido. La forma más frecuente de presentación de dicha infección es la candidemia, que se define como la presencia de *Candida* spp. en el torrente sanguíneo, constituye la tercera causa de infección nosocomial y la cuarta de todas las infecciones del torrente circulatorio. El diagnóstico, así como el inicio de la terapia antifúngica es crucial para la supervivencia en esta población. La prueba de oro para el diagnóstico de la candidemia neonatal es el hemocultivo, sin embargo, no es la mejor herramienta en el diagnóstico en la candidiasis invasora, ya que presenta una sensibilidad de 29% cuando un órgano vital está afectado y de un 80% cuando cuatro o más órganos vitales están involucrados [10].

Si bien, la incidencia global de las infecciones nosocomiales se ha incrementado en los últimos años, específicamente las producidas por especies del género *Candida* han presentado un aumento muy superior, siendo la candidemia la infección por hongo más frecuente en pacientes críticos de unidades de terapia intensiva, sea paciente adulto o pediátrico [1,4,11]. Esto coincide con los avances médicos-tecnológicos, el uso de maniobras invasivas, uso de antibiótico de amplio espectro, uso de catéteres vasculares, nutrición parenteral con el fin de aumentar la sobrevida de recién nacidos prematuros [12].

Los autores de diversos estudios refieren que la incidencia de las infecciones nosocomiales sistémicas por *Candida* en las unidades de neonatología ha aumentado considerablemente desde comienzo de la década de 1990, pasando de menos de 5 por 1.000 ingresos a 10-12 por 1.000 ingresos. En prematuros de 1.500 g representa aproximadamente el 7% de las infecciones nosocomiales, tiene una mortalidad global tres veces más alta que las infecciones bacterianas por estafilococo coagulasa negativo [2,11]. Esto varía según el país, es así como en España, en un estudio prospectivo realizado en Barcelona en UCIN durante los años 2002-2003 por Rodriguez y col; se estimó que la incidencia anual de la candidemia en neonatos era de 32.6 casos por cada 100.000 nacimientos y de 1.1 por cada 100 altas de UCIN y casi todos los casos aparecieron en neonatos con peso muy bajo, con una mortalidad del 21% [11]. En Estados Unidos Benjamin y col, reportan una mortalidad mayor del 30% en neonatos con un peso menor a 1000 g [14]. En Argentina la tasa de incidencia de candidemia aumentó significativamente al estratificar según el peso al ingreso (≤ 1.500 g: 33.3%; 1.501-2.500 g: 6.9%; > 2.500 g: 2.4%) [1], sin embargo, en México mediante un estudio retrospectivo en una población de recién nacidos, la incidencia de candidiasis neonatal fue de 0.0045 por cada 1000 ingresos, cifra menor a lo comunicado por otros autores de Estados Unidos y Europa como se describió anteriormente [6].

Este aumento de la incidencia de infección sistémica por *Candida*, en la población estudiada, en este caso neonatos, se correlaciona con una tasa de

mortalidad que puede oscilar entre un 21-32%, sin embargo en neonatos con menos de 26 semanas de gestación y un peso menor de 1000 g la tasa de mortalidad se incrementa (40-50%). Se ha documentado que la tasa de mortalidad es más alta cuando la sepsis es causada por *C. albicans* (44%) que cuando es causada por *C. parapsilosis* (15%) u otras especies de *Candida*. Todo lo anteriormente expuesto se asocia con una alta morbilidad y altos costos hospitalarios, se dice que en pacientes adultos cada episodio de candidiasis invasora tiene un gasto aproximado de 40.000 dólares [1,12,15,16].

Factores de riesgo y mecanismo de transmisión:

Los factores de riesgo identificados en este tipo de infecciones son múltiples, unos intrínsecos propios del huésped, y otros extrínsecos. Estudios demuestran que la infección se puede adquirir a partir de la microbiota colonizante de la boca, tracto gastrointestinal, vagina o piel, esta colonización previa también ha sido claramente identificada como un factor de riesgo independiente para adquirir candidemia en neonatos y neutropénicos, por lo que se aconseja la realización de cultivos de vigilancia para evidenciar la colonización en los pacientes con riesgo, así como, la instauración de profilaxis antifúngica a dichos pacientes [17]. Además, también podemos destacar entre los factores intrínsecos la inmadurez del sistema inmunitario (número menor de células T, alteración de la función y número de neutrófilos), inmadurez cutánea. Los factores extrínsecos se relacionan con

las largas estancias de estos pacientes en la UCIN, ciclos de antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, colonización, esteroides, técnicas agresivas (intubación, vías centrales). Algunos autores refieren que la incidencia varía según disminuye el peso y la edad gestacional [3,18,19].

Se ha documentado la transmisión vertical de *C.albicans* de la madre al lactante, y la transmisión nosocomial de *C. albicans* y otras especies no *albicans*, la transmisión horizontal de *C. parapsilosis* (a través de las manos del personal sanitario) está estudiada en esta población. La mayoría de los casos se asocian al catéter (por la formación de biopelículas sobre éstos, la cual puede inhibir los mecanismos de defensa del huésped y la penetración de agentes antimicóticos) por lo que la retirada de estos es curativa y se asocia con una menor mortalidad [15,20-22]. Algunos autores han descrito que la contaminación de infusiones conlleva a una siembra directa en el torrente sanguíneo. Además de la prevalencia endémica de la colonización e infección por *Candida*, las epidemias o brotes con una única cepa o cepas múltiples pueden asociarse con contaminación en la unidad neonatal [18,23-26].

Epidemiología de la candidemia:

Más del 90% de las candidemias se pueden atribuir a 5 especies: *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.tropicalis* y *C. krusei*. Hasta hace 10 años aproximadamente la especie más frecuentemente aislada era *Candida albicans* (40-60%), existiendo en la actualidad un incremento de aislamientos

de *Candida* no *albicans*, sobre todo de *C. parapsilosis*. Estas especies tienen dos características peculiares; son más resistentes al tratamiento antifúngico estándar y tienen una morbimortalidad mayor [3,27-30]. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos en el año 2000 por Benjamín y col, se evidenció que *C. parapsilosis* fue la especie más aislada con un 54.3% seguida de *C. albicans* con un 40.5%, *C. tropicalis* con un 5.4% y *C. glabrata* con 2.7%, dicho estudio fue realizado en la unidad neonatal de un solo centro, llama la atención cuatro años después este mismo autor realiza un estudio prospectivo en neonatos con <1000 g en dos centros de referencia en cuidados intensivos neonatales en ese mismo país obteniendo como resultado que *C. albicans* se aisló en 47, 9% con respecto a *C. parapsilosis* con 41.4%, también hay un porcentaje importante, de aislamientos de otras especies de *Candida* no *albicans* de un 9.8% [14,31].

A nivel Europeo, el patrón de aumento en aislamiento de *Candida* diferentes a *C. albicans* se mantiene, en estudio prospectivo multicéntrico hecho en Barcelona, España, de 24 casos detectados en 5 instituciones con UCIN, *C. parapsilosis* tuvo el 66.7% versus *C. albicans* que contrastó con 29.2%, además se obtuvo un aislamiento de *C. glabrata* que representó el 4.2%, sin embargo en otra investigación realizado por Torres y col, en la Unidad Neonatal del Hospital Universitario Miguel Servet en Zaragoza, España, en un estudio retrospectivo de 42 recién nacidos con sepsis tardía confirmada por hemocultivo , el 19% de estas fueron de origen fúngico, donde

principalmente la *C. glabrata* fue la responsable del 50% seguida de *C. albicans* con 37.5% y *C. parapsilosis* con 12.5% [2,13].

En México por su parte en la investigación llevada por Figueroa y colaboradores sobre la epidemiología hospitalaria de candidiasis neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de cinco años obtuvieron que *C. albicans* se aisló en un 38.4% lo que indica que más del 60% del resto de los aislamientos fueron *Candida* no *albicans*, cifras éstas similares a lo reportado por otros estudios [6].

En nuestro país, no son muchos los estudios sobre este importante problema de salud pública, en el 2006 de 349 hemocultivos recibidos de enero a junio del 2006, obtenidos del Departamento de neonatología de la Maternidad Concepción Palacios, 74 estuvieron positivos para *Candida*, 63.45% de los aislamientos fueron especies de *Candida* no *albicans*, con predominio de *C. pelliculosa* (43.2%), una levadura involucrada como agente causal de fungemia, que presentó además un patrón de sensibilidad variable [32]. En un estudio similar realizado en la UCIN y área pediátrica del Hospital "Domingo Luciani" se obtiene un predominio en el aislamiento de *C. parapsilosis* con 66% seguido de *C. albicans* con el 20% y las demás especies un porcentaje menor [33]. En Australia el porcentaje de especies de *Candida* no *albicans* aisladas representa el 57.5%. Sin embargo, en Argentina *C. albicans* sigue siendo la especie más aislada (55%) [34].

Todo esto evidencia la importancia de la identificación de las especies de *Candida* aislada, ya que la frecuencia de aislamiento varía según el país, el centro hospitalario hasta incluso el año en que se lleva a cabo el estudio.

Con el aumento de la candidiasis invasora también se ha aumentado la utilización cada vez más frecuente de drogas antifúngicas. Paralelamente se ha registrado un incremento considerable del porcentaje de cepas que han desarrollado resistencia secundaria a los antifúngicos, así como la sustitución de cepas sensibles por otras con resistencia intrínseca, fenómeno denominado “presión selectiva”. De allí la importancia de realizar pruebas de susceptibilidad, ya que algunas cepas como *C. krusei* poseen resistencia intrínseca al fluconazol o pueden adquirir resistencia secundaria, como es el caso de *C. glabrata*. Además la detección de la resistencia *in vitro* es esencial al momento de elegir la terapia más adecuada [35-37].

Con el paso del tiempo se sigue manteniendo el comportamiento de aparición de cepas resistentes en diversas partes del mundo, pero llama la atención un estudio llevado a cabo por Sarvikivi y col en el 2006, en Finlandia, donde este grupo de investigadores evalúa la emergencia de la resistencia al fluconazol de aislamientos en sangre de *C.parapsilosis* en una unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario de Helsinki, donde se obtuvieron 26 aislamientos de *C.parapsilosis* de éstos 19 fueron susceptibles ($\text{CMI} \leq 8 \mu\text{g/mL}$), 5 de los mismos fueron sensible dosis dependientes ($\text{CMI}: 16\text{-}32 \mu\text{g/mL}$) y 2 resultaron resistentes ($\text{CMI} \geq 64 \mu\text{g/mL}$).

Ellos atribuyen este incremento en la resistencia de esta cepa al uso de fluconazol como terapia profiláctica en esta unidad específicamente [38].

En nuestro país Arcaya y col, reportan que en su estudio la mayoría de las cepas fueron sensibles al fluconazol, sólo se observó sensibilidad intermedia (16 µg/mL) en dos aislamientos, uno de *C. glabrata* y otro de *C. parapsilosis*. La mayoría de los aislamientos de *C. albicans* fueron inhibidos con una concentración ≤ 0.03 µg/mL de sensibilidad intermedia a una concentración de 0.25 µg/mL. Todos estos resultados confirman la necesidad de realizar pruebas de susceptibilidad, así como el realizar vigilancia de la resistencia a los mismos [39].

Identificación de las levaduras del género *Candida*:

La identificación de las levaduras del género *Candida* se puede llevar a cabo atendiendo a cuatro criterios diferentes: morfológicos, fisiológicos, inmunológicos y genéticos [40]. Entre los métodos basados en los criterios morfológicos tenemos: la formación de tubo germinal, la producción de clamidoconidias, los cuales permiten la identificación de *C. albicans*, el método de Dalmau (visualización de la morfología en agar harina de maíz) constituye una herramienta complementaria en la identificación de las levaduras del género *Candida*, así como el uso de los medios cromogénicos, los cuales permiten la identificación presuntiva de tres especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei*). Entre los métodos basados en criterios fisiológicos, tenemos las pruebas de termotolerancia y resistencia a la

cicloheximida. Los métodos basados en criterios bioquímicos son la asimilación de nutrientes (carbohidratos y fuentes de nitrógeno) y la fermentación de carbohidratos. Los métodos basados en criterios inmunológicos y genéticos están en desarrollo y su uso todavía no se ha generalizado [40-43].

En las últimas décadas se han desarrollado métodos comerciales manuales y automatizados, basados en la asimilación de nutrientes, entre los comerciales de ejecución manual se encuentran API 20C®, API Candida®, Auxacolor®, Fungichrom®, Fungifast®, Candifast® y RapID Yeast Plus (Remel)®; entre los comerciales automatizados están Biolo YT Microplate®, ID32C®, MIS Microbial ID®, Microscan RYID (Rapid Yeast Identification)®, YST Vitek 2C®. Los dos últimos se encuentran en el mercado venezolano y al alcance de los laboratorios de microbiología [43,44].

Pruebas de susceptibilidad:

En 1992 apareció el primer estándar internacional para susceptibilidad de levaduras elaborado por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), actualmente Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) en E.U.A., basado en un método de macrodilución en caldo (adaptado posteriormente a microdilución). Este documento (M27-A) fue aprobado en 1997 y permite medir las CIMs de las principales especies de levaduras oportunistas (*Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*). El método de microdilución en caldo ha demostrado ser reproducible interlaboratorio en

diversos estudios multicéntricos. En los últimos años, se ha logrado estandarizar el método de difusión en agar (documento M-44 del CLSI). Por otra parte, también se ha desarrollado un estándar europeo, Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), documento EDef 7.1, que ha demostrado ser equivalente al estándar CLSI en levaduras no fermentadoras; constituye una metodología alternativa [45].

Existen métodos comerciales para la determinación de la susceptibilidad *in vitro* y uno de los más utilizados en los laboratorios de microbiología por su facilidad a la hora de realizarse, y su buena concordancia con el método de referencia, es el Etest® (BioMérieux). Es un método simple, que involucra la inoculación del hongo en la superficie de un agar, seguido de la aplicación de una tira plástica impregnada con un gradiente de concentración del antifúngico lo cual permite determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI). Se ha utilizado en levaduras y en hongos filamentosos y mide CMI a anfotericina B, fluconazol, voriconazol, itraconazol, 5-fluocitosina, posaconazol y caspofungina. Este método ha sido uno de los más eficaces comparado con el método de referencia de microdilución para detectar resistencia a anfotericina B en especies de *Candida* [45].

En el año 2010 se publicaron los nuevos puntos de cortes para fluconazol para *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, luego de llevarse a cabo un consenso por parte de la CLSI y la EUCAST. Cuyos puntos de corte

quedaron establecidos como: Sensible $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, sensible dosis dependiente
4 $\mu\text{g/mL}$, resistente $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ [46]

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la frecuencia de candidemia en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) y la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) del Hospital Universitario de Caracas en el período comprendido entre el 2009-2012

Objetivos Específicos:

1. Identificar las especies de *Candida* involucradas en los casos positivos.
2. Evaluar los factores de riesgo asociados en los pacientes afectados.
3. Determinar la distribución y perfil de susceptibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas en neonatos de la UTIN y UCNN.

METODOLOGIA

Se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de corte transversal.

Población o muestra:

Se realizó una revisión de los registros del laboratorio de micología del HUC, donde se escogieron los casos de recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) y en la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) con resultado positivo para *Candida spp.* en al menos un cultivo realizado en sangre en el período comprendido entre julio de 2009 y agosto 2012.

Criterios de inclusión:

- Neonatos con hemocultivo positivos para levaduras del género *Candida* hospitalizados en la UTIN y UCNN del Hospital Universitario de Caracas durante el periodo de julio de 2009 y agosto de 2012.

Criterios de exclusión:

- Pacientes trasladados a otros servicios de hospitalización o con historias médicas extraviadas.

- Registros de hemocultivos repetidos de un mismo paciente, donde este arroje la misma especie de *Candida* y mismo patrón de susceptibilidad, durante un periodo de 30 días.

Recolección de datos:

Se revisaron de forma retrospectiva los cuadernos de registros del laboratorio de Micología del HUC para la búsqueda de recién nacidos hospitalizados en UTIN y UCNN de este centro hospitalario, con aislamiento de levaduras del género *Candida* en hemocultivo desde julio de 2009 hasta agosto 2012.

De estos registros micológicos se tomaron en cuenta datos como: nombre y apellido del paciente, edad, número de historia (si lo tiene), resultado del cultivo y datos de susceptibilidad de los aislamientos.

Una vez realizado la revisión de los registros micológicos, se procedió a la ubicación de las historias clínicas de los pacientes con cultivo positivo que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión. Una vez localizada la historia médica se realizó la recolección de los datos, para lo cual se utilizó una ficha única [Anexo], cuyo instrumento contenía ítem referente a las variables, algunas de estas de respuestas cerradas, dicotómicas, las cuales permitían medir el problema y cumplir el objetivo en estudio, ordenadas de forma secuencial, que en este caso era la caracterización de los factores de riesgos presentes en la población estudiada.

Se colectaron los siguientes datos:

Datos demográficos:

- **Edad gestacional**, definida como recién nacido a término ≥ 38 semanas, recién nacido pretérmino < 38 semanas.
- **Peso al nacer** establecido según los Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría (AEP) en Neonatología; donde se clasifica al neonato como “normal” peso mayor a 2.500 g; “bajo peso al nacimiento” el inferior a 2.500 g; y los subgrupos de “muy bajo peso al nacimiento” a los de peso inferior a 1500 g; y de “extremado bajo peso” al inferior a 1000 g [52].
- **Diagnóstico al ingreso** (síndrome de dificultad respiratoria, gastroquisis, onfalocele, meningocele, entre otros).

Datos Clínicos:

- Uso de profilaxis antibiótica y antifúngica.
- Uso de antibiótico de amplio espectro (vancomicina, meropenem, cefotaxime, metronidazol, ciprofloxacina, clindamicina, teicoplanina, tazobactam, linezolid, trimetropin sulfametoxazol, oxacilina y ceftazidime); así como el uso de antifúngico (fluconazol, voriconazol, caspofungina y anfotericina B) todo esto se registró en días de uso.
- Uso de métodos invasivos para aumentar la sobrevida de estos pacientes, los cuales fueron: ventilación mecánica, nutrición parenteral y catéter vía central.

Datos microbiológicos:

- Especie de *Candida* aislada: identificadas por métodos convencionales (Agar cromogénico, agar harina de maíz; y métodos automatizados (VITEK 1® Biomérieux).
- Pruebas de susceptibilidad, realizados por el método de difusión en agar Etest®.

La utilización de este formulario permitió reunir la información relevante y completa de la población en estudio, dicha información fue vaciada en una base de datos en el programa EXCEL para su posterior análisis estadístico.

Análisis estadístico de los datos:

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa Excel, donde se utilizaron medidas de tendencia central, como frecuencia, media geométrica, porcentajes y tasas de prevalencia, expresados en valores absolutos y relativos, para analizar la distribución por especies así como para la caracterización de los factores de riesgos encontrados (edad gestacional, peso al nacer, uso de catéter endovenoso, nutrición parenteral, ventilación mecánica, profilaxis antifúngica, antibioticoterapia) en los pacientes con candidemia. Para la evaluación del perfil de susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* se calculó el rango, concentración mínima inhibitoria 50 (CMI₅₀) y concentración mínima inhibitoria 90 (CMI₉₀), así como

también la media geométrica y el porcentaje de sensibilidad de los mismos según los puntos de corte establecidos. [46]

Limitaciones del estudio:

Las limitaciones encontradas en este estudio fueron la pérdida de las historias médicas en el Departamento de Estadísticas del HUC, además el hecho de no poder obtener los datos del número de pacientes ingresados por año a la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN), para el cálculo de la prevalencia de la candidemia en la misma, por razones de cambios estructurales del servicio y forma del llenado de los datos en el Departamento de Estadística, ya que este servicio existe en dicho departamento desde noviembre de 2011, aunque el servicio tiene más de diez años funcionando en la institución.

RESULTADOS

De la revisión de los registros microbiológicos del laboratorio de micología del HUC durante el periodo de junio 2009 hasta julio 2012 y aplicando los criterios de inclusión se encontraron 91 registros de pacientes con hemocultivos positivos para el género *Candida*. Aplicando los criterios de exclusión, se eliminaron 54 de los mismos en su mayoría por pertenecer a un mismo paciente en un período menor de treinta días, con la misma especie de *Candida* y el mismo patrón de susceptibilidad, otros aunque tenían diferentes nombres en la boleta de solicitud de estudios micológicos, al verificar número de cédula de madre y/o el número de historia coincidían, es decir habían diferentes nombres en las boletas de solicitud pero en muchos casos eran los mismos pacientes, evidenciándose un mal llenado del petitorio por parte del clínico.

Por lo anteriormente expuesto se trabajó con una muestra total de 37 pacientes neonatos, de los cuales se pudieron localizar sólo 34 historias médicas (91,9 %) en el Departamento de Estadísticas del HUC para la caracterización de los factores de riesgos en los pacientes con candidemia de la UTIN y la UCNN del HUC. Las historias faltantes se extraviaron y fue imposible su ubicación.

En la tabla 1, se observa que de un total de 34 casos de candidemia, 19 correspondían al servicio de UTIN, así como también se evidenció que la prevalencia por año se mantuvo, durante el período estudiado (Julio 2009-

Agosto 2012), la misma fue de 1.2%. La prevalencia en la UCNN no se pudo calcular por la imposibilidad de obtener los datos en el departamento de estadísticas de los neonatos ingresados por año a dicha unidad.

En la tabla 2, se muestran las características demográficas y clínicas de los casos de candidemia estudiados donde en la distribución por género 20/34 correspondieron al género femenino y 14/34 al género masculino, observándose un predominio del género femenino con un 58.8 %. El 61.8% de los neonatos estudiados nacieron por parto vía vaginal y 38.2% por cesárea segmentaria, dichos nacimientos fueron producto de madres cuya media en edad fue 23 años, con un embarazo controlado en el 91% de los casos.

La media en cuanto a edad gestacional fue de 33 semanas así como de 1735 g para el peso al nacer, es así como, en la tabla 3 se puede observar que la mayoría de los pacientes cae en el rango de muy bajo peso y bajo peso, con 11/34 (32.3%) para el primero y 14/34 (41.2%) para el segundo.

En la tabla 2, también se refleja que el 41.2 % de los pacientes recibieron profilaxis antifúngica con fluconazol y el 88.2% de los mismos recibieron tratamiento antifúngico con fluconazol, anfotericina B o caspofungina según fuera el caso, ya sea como tratamiento único, combinado o por rotación a lo largo del periodo de hospitalización y respuesta clínica del paciente a los mismos. La droga antifúngica de mayor uso fue fluconazol con 94.1% (32/34) seguido de anfotericina con 71.4% (25/34).

De los factores de riesgos asociados a candidemia en este grupo de recién nacidos que corresponden a métodos invasivos, 32/34 neonatos recibieron nutrición parenteral, lo que representa 94.1%, así como también el 79.4 % de los mismos necesitaron ventilación mecánica. A 26/34 (76.5%) de los pacientes estudiados se les colocó catéter vía central (catéter umbilical arterial, catéter umbilical venoso, catéter epicutáneo). 15/34 pacientes ameritaron intervención quirúrgica [Tabla 2].

Tabla 1. Prevalencia de candidemia por año y servicio de hospitalización.

Año	N	UTIN	Ingresos por año	Prevalencia	*UCNN
2009	6	2	476	0.004	4
2010	10	7	379	0.018	3
2011	14	7	410	0.017	7
2012	4	3	225	0.013	1
TOTAL	34	19	1490	0.012	15

Fuente: Estadísticas propias del servicio de UTIN. (N) número casos con Candidemia
 *No se cuenta con los datos de pacientes ingresados a la UCNN

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de 34 casos de candidemia en la UTIN y la UCNN del HUC periodo 2009-2012.

Características	Casos de candidemia N=34
Género	
Masculino	14 (41.2)*
Femenino	20 (58.8)*
Forma de Nacimiento	
Vaginal	21 (61.8)*
Cesárea	13 (38.2)*
Peso al nacer (g)	1735; 540-2.900 [±]
Edad Gestacional (semanas)	33 (23-38) [±]
Cirugías	15 (44.1)*
Profilaxis ATB	29 (85.3)*
Profilaxis AFG	14 (41.2)*
Tratamiento AFG	30 (88.2)*
Nutrición Parenteral (NPT)	32 (94.1)*
Ventilación Mecánica (VM)	27(79.4)*
Catéter vía central	26 (76.5)*
Días de hospitalización	43; 7-152 [±]
Pacientes con cirugía	15 (44.1)*
D.T.D.I.H.A.	24(7-86) [±]
P.A.B.I	9 (26.5)*
Pacientes fallecidos	9 (26.5)*

Fuente: Departamento de información de salud HUC. Sección de estadística.

* Porcentaje.

[±] Media, rango.

P.A.B.I: Pacientes con aislamiento bacteriano inclusive.

D.T.D.I.H.A. Días transcurridos desde el ingreso hasta el aislamiento del microorganismo.

Tabla 3. Distribución de pacientes con candidemia por edad gestacional (EG).

Peso al nacer	Casos de Candidemia (%)
EBP* <1000 g	3 (8.8)
MBP♦ ≤1500 g	11 (32.3)
Bajo <2500 g	14 (41.2)
Normal ≥2500 g	6 (17.6)
Total	34 (100)

Fuente: Laboratorio de Micología del HUC y Departamento de de información de salud HUC. Sección de estadística.

*Extremadamente Bajo Peso; ♦Muy Bajo Peso [52].

La media de estancia hospitalaria se ubicó en 43 días de hospitalización. En cuanto a los días que transcurrieron desde el ingreso del paciente a las diferentes unidades hasta la fecha de aislamiento de *Candida* spp. en sangre la media se ubicó en 24 ± 2 días; 9/34 casos de candidemia presentaron en conjunto aislamientos de microorganismos bacterianos, en su mayoría *Estafilococos* coagulasa negativo. Así como 9/34 recién nacidos con candidemia fallecieron representando un 26.5 % [Tabla 2].

Es de notar que en cuanto a diagnóstico de ingreso, la primera causa de hospitalización en la UTIN fue la asfixia perinatal en conjunto con el síndrome de dificultad respiratoria (14/34) y en la UCNN fue la gastroquiasis (5/34) seguido de atresia esofágica (4/34), sin embargo no hubo diferencia en cuanto a las especies de *Candida* aisladas en los diferentes servicios, siendo la *Candida parapsilosis* la más frecuente con un 85.1%. [Tabla 4]

Se realizó la distribución de los casos de candidemia por presencia o ausencia de métodos invasivos (nutrición parenteral, ventilación mecánica y uso de catéter vía central) en la tabla 5 se puede observar su frecuencia y porcentaje . En la tabla 6 se muestra que en el 88.2% de los mismos presentaron más de dos de dichos procedimientos.

Llama la atención que 23/34 (67.6%) de los recién nacidos con candidemia usaron antibioticoterapia de amplio espectro por más de 21 días [Tabla 7]. Los antibióticos más utilizados fueron vancomicina con 91.2% (31/34), seguido de meropenem con 61.8% (21/34) y metronidazol con 41.2% (21), así como las asociaciones de antibióticos más frecuentes

fueron vancomicina y meropenem con 61.8% (21/34); y vancomicina, meropenem más amikacina con 58.8% (20/34).

En la tabla 8 se muestra la distribución de uso de antibióticos agrupados en cantidad de los mismos por pacientes, evidenciándose que el 55.9% de los pacientes se les administró entre 5 a 8 antibióticos de amplio espectro.

La susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* obtenidos se realizó por el método de difusión en agar (E-test), para cuatro drogas antifúngicas (fluconazol, voriconazol, anfotericina B y caspofungina).

En la tabla 9 se observan los patrones de susceptibilidad *in vitro* de todos los aislados de *C. parapsilosis* (en este caso la más frecuente) frente a las distintas drogas, expresados en rangos, media geométrica, moda, CMI₅₀ y CMI₉₀ en µg/mL, evidenciándose que el CMI₉₀ para el antifúngico fluconazol fue de 4 µg/mL, siendo elevado según los puntos de cortes establecidos por CLSI para esta especie, esto debido a la presencia de dos cepas resistentes para esta droga. Todas las cepas ensayadas de *C. parapsilosis* fueron sensibles a caspofungina y anfotericina B.

Tabla 4. Distribución por diagnóstico de ingreso y especie de Candida aislada.

Diagnóstico	N=34	UTIN	UCNN	Especies de Candida aislada			
				<i>C.albicans</i> N(%)	<i>C.parapsilosis</i> N(%)	<i>C. tropicalis</i> N(%)	Otras especies
SDR	14	14		1 (2.9)*	12 (35.3)	2(5.9)	
Gastroquisis	6	1	5		5 (14.7)		1(2.9)
Onfalocele	3		3		3 (8.8)		
Atresia esofágica	5	1	4		4 (11.8)		
Obstrucción A-R	2		2		1 (2.9)		1(2.9)
Mielomeningocele	1		1		1 (2.9)		
Corioamnionitis	1	1			1 (2.9)		
Atresia- Obstrucción A-R	1		1		1 (2.9)		
SDR- Corioamnionitis	1	1			1 (2.9)		
TOTAL	34	18	16	1 (2.9)	29 (85.1)	2 (5.9)	2 (5.8)

Fuente: Laboratorio de Micología del HUC y Departamento de de información de salud HUC. Sección de estadística.

*Porcentajes SDR: síndrome de dificultad respiratoria. Atresia-Obstrucción A-R: Atresia-Obstrucción ano-rectal.

Tabla 5. Factores de riesgos presentes en los pacientes con candidemia.

Factores de riesgos	Presente N (%)	Ausente N (%)	Total N(%)
Nutrición parenteral	32 (94.1)	2 (5.9)	34 (100)
Ventilación mecánica	27 (79.4)	7 (20.6)	34 (100)
Catéter vía central	26 (76.5)	8 (23.5)	34 (100)
Profilaxis ATB	29 (85.3)	6 (14.7)	34 (100)
Profilaxis AFG	14 (41.2)	20 (58.8)	34 (100)
Cirugía	15 (44.1)	19 (55.9)	34 (100)

Fuente: Departamento de información de salud HUC. Sección de estadística.

Tabla 6. Distribución de factores de riesgo agrupados en cantidad por servicio de hospitalización.

Servicio	1 factor* N (%)	2 factores* N (%)	3 factores* N (%)	Total
UTIN	1 (2.9)	5 (14.7)	13 (38.2)	19
UCIN	3 (8.8)	4 (11.8)	8 (23.5)	15
TOTAL	4 (11.8)	9 (26.5)	21 (61.7)	34

Fuente: Departamento de información de salud HUC. Sección de estadística.

* Factor o factores significa la presencia de uno o combinación de varios de los factores de riesgo en estudio (catéter vía central, nutrición parenteral, ventilación mecánica).

Tabla 7. Distribución de pacientes por uso de antibióticos de amplio espectro y estancia hospitalaria

	5-10 días N (%)	11-15 días N (%)	16-20 días N (%)	>21 días N (%)
Tto. Con ATB	3 (8.8)	4 (11.8)	4 (11.8)	23 (67.6)
Tpo. Hospitalización	1 (2.9)		1 (2.9)	32 (94.1)

Fuente: Departamento de información de salud HUC. Sección de estadística.

Tabla 8: Distribución de uso de antibiótico agrupados por pacientes.

Antibióticos	N	%
2 a 4	13	38,2
5 a 8	19	55,9
8 a 10	2	5,9
TOTAL	34	100

Fuente: Departamento de información de salud HUC. Sección de estadística.

Tabla 9. Rango, CMI₅₀, CMI₉₀, moda, media geométrica, porcentaje de sensibilidad y número de cepas resistentes de los aislados de *C. parapsilosis* aislados por el método Etest®.

Género y especie	N	AFG	Rango	CMI₅₀	CMI₉₀	Moda	Media Geométrica	% de sensibilidad
<i>C. parapsilosis</i>	29	FLU	0,125- >256	0,75	4	1	1,02	93,1
		VO	0,03-1,5	0,032	0,19	0,032	0,04	96,5
		CS	0,023 - 1	0,125	0,785	0,125	0,13	100
		AMB	0,004- 0,75	0,125	0,25	0,25	0,09	100

Fuente: Laboratorio de Micología del HUC

N: Número de cepas; CMI: Concentración Mínima Inhibitoria; FLU: Fluconazol; VO: Voriconazol; CS: Caspofungina; AMB: Anfotericina B.

DISCUSION DE RESULTADOS:

Las infecciones nosocomiales, específicamente las micosis sistémicas, representan un desafío creciente en neonatología, debido al aumento de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino, a los cambios en los procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos, donde se han identificado además de prematuridad, otros factores de riesgos asociados a la aparición de candidemia, como lo son: bajo peso al nacer, internaciones prolongadas, antibióticoterapia, uso de corticoides, intubación endotraqueal, nutrición parenteral, catéteres centrales, colonización fúngica y cirugía abdominal [1,12,17].

El HUC cuenta con una terapia intensiva neonatal (UTIN); con tres niveles de atención y una unidad de cirugía neonatal (UCNN), el sólo hecho de ingresar a cualquiera de estos dos servicios, pone en evidencia un paciente con factores de riesgo para desarrollar esta entidad clínica (candidemia). Aunado a esto no existen estudios publicados sobre el tema en la institución, por lo que este trabajo contribuye con la epidemiología local y por ende nacional, ya que la candidemia representa un problema de salud pública, el cual debería ser monitoreado a través de una vigilancia epidemiológica continua.

En este estudio se detectaron 19 casos de candidemia (confirmados microbiológicamente) de 1490 neonatos ingresados a la UTIN en el período comprendido entre julio de 2009 y agosto de 2012, lo que representa una prevalencia de 1.2%; de la UCNN no se pudo calcular

este valor, debido a la imposibilidad de obtener el número de neonatos ingresados a esta unidad. En un estudio nacional llevado en el Hospital General del Oeste, en Caracas, Cruz y col. reportan una incidencia de 0.009, que representa el 0.9%; sin embargo en España reportan una incidencia anual de 32.6 casos por 100.000 habitantes. La tasa de incidencia reportada en una investigación sobre cambios en la incidencia en unidades de terapia intensiva neonatales en Estados Unidos desde el año 1995 al año 2004, revela que dicha tasa se ubica en 1.53% por pacientes hospitalizados en las referidas unidades, que si bien nuestro cálculo es de prevalencia no estamos lejos de la realidad internacional con respecto a tasas de frecuencias [5,13, 48].

En cuanto a la distribución de pacientes por género, se destaca un predominio del sexo femenino con un 58.8% a diferencia de otras investigaciones, como la que se llevó a cabo en el Hospital “Elías Toro”, Caracas, donde el 68.18% de los neonatos estudiados correspondieron al sexo masculino, sin embargo en la literatura, no se hace referencia de que exista diferencias significativas para el desarrollo de candidemia con respecto al género [49].

El valor de la media de edad gestacional en nuestros pacientes se ubicó en 33 semanas y la mayoría de los mismos cayó entre el rango de muy bajo peso y bajo peso (73.5%), estos dos elementos unidos son puntualizados en la literatura como factores de riesgos para el desarrollo de candidemia, autores refieren que la prematuridad es la co-morbilidad más frecuente en neonatos; y que a medida que disminuye la edad

gestacional y el peso al nacer aumenta la incidencia de candidemia en esta población [13,34,38,50].

El 41.2% (14/34) de los recién nacidos estudiados recibieron profilaxis antifúngica con fluconazol, autores difieren en cuanto a la utilidad de la terapia antifúngica a nivel profiláctico en esta población, argumentando que la profilaxis expone mucho más al paciente con mayores dosis acumuladas de los agentes antimicrobianos en los mismos y creando una presión selectiva en las cepas de *Candida*, lo que puede llevar a un aumento en la resistencia en estos microorganismos; pero por otro lado Rodríguez y col, mantienen que la profilaxis antifúngica, puede ser efectiva en la prevención de candidemia neonatal en infantes pretérmino, a su vez otros autores refieren que en otros tipos de pacientes (pacientes que han recibido trasplantes de células madre) la profilaxis antifúngica reduce la probabilidad de una enfermedad fúngica invasora. El 88.2% de los neonatos estudiados recibieron tratamiento antifúngico (fluconazol, anfotericina B y caspofungina), la bibliografía internacional mantiene que en niños la terapia empírica antifúngica sigue siendo beneficiosa [10,19].

El 94.1% de los pacientes incluidos en nuestro estudio recibieron nutrición parenteral, así como 79.4% y 76.5% de los mismos, necesitaron ventilación mecánica y colocación de catéter vía central respectivamente, lo que denota un alto porcentaje de utilización de métodos invasivos en nuestra serie. El 88.2% de los neonatos presentaron más de dos de dichos procedimientos. Aunque en nuestra investigación no se pudo

realizar análisis estadísticos que revelaran la relación entre la presencia o ausencia de dichos métodos para el desarrollo de candidemia, éstos se han descrito a nivel internacional como factores de riesgos asociados a candidemia, tal como lo refleja Pooli y col, donde en un análisis multivariado de identificación de factores de riesgos en una unidad de cuidados intensivos neonatales, mostró como factores de riesgos, tales como, la asistencia respiratoria mecánica (OR: 4.; IC 95%=1.5-12.3) y nutrición parenteral total (OR:10.4; IC 95% = 3.3-32.4) aumentaban el riesgo en neonatos de candidemia [1]. En el estudio de candidemia en unidades de cuidados intensivos llevado a cabo en Barcelona, Rodriguez y col, relacionan la presencia de catéter en un 38% de los casos de candidemia a pesar que el 100%(24 casos) de los casos estudiados por ellos usaron dichos dispositivos intravasculares. Todo esto demuestra que hay factores de riesgos comunes a todas las sepsis tardías en los recién nacidos, en este caso las producidas por especies del género *Candida*; sin embargo son la ventilación mecánica y la nutrición parenteral los factores de riesgo que se asocian con mayor frecuencia [13].

De igual forma es de hacer notar que los pacientes ingresados a la UCNN (15) tenían como factor de riesgo adicional la cirugía abdominal, en la mayoría de los casos por malformaciones congénita, donde los diagnósticos que prevalecieron fueron gastroquisis (5/15) y atresia esofágica (4/15), se ha documentado que la intervención quirúrgica gastrointestinal junto con las malformaciones congénitas son factores de riesgo para candidemia, las altas concentraciones de levaduras a nivel del

tracto gastrointestinal, brechas en la barrera de células epiteliales o endoteliales causadas por hipotensión o cirugía y la presencia de microabscesos pueden contribuir a la aparición de candidemia en un hospedador vulnerable [19].

A todo lo anteriormente expuesto se le suma el hecho de que 23/34 (67.6%) y 32/34(94.1%) de los recién nacidos con candidemia usaron antibioticoterapia de amplio espectro y tuvieron una estancia hospitalaria por más de 21 días, respectivamente descritos estos dos puntos como factores de riesgo asociados a la aparición de la infección por *Candida* a nivel del torrente sanguíneo [11,14,15,25]

En la distribución por especies de *Candida* en nuestro estudio se mantiene la tendencia que se viene observando tanto a nivel nacional como a nivel internacional, con un aumento creciente en el aislamiento de especies diferentes a *Candida albicans*, es así como tenemos que de 34 casos de candidemia el 85.1% (29/34) fueron producidas por *C. parapsilosis*, seguida de *C.tropicalis* 5.9% (2/34); aislamiento de *C. albicans* 2.9% (1/34), *C.lusitaniae* 2.9% (1/34), y *C.pelliculosa* 2.9%(1/34). En un trabajo nacional realizado en la Maternidad “Concepción Palacios” Se obtuvieron 349 hemocultivos positivos, de los cuales 74 desarrollaron levaduras del género *Candida*. De éstas, 18 (24.32 %) no pudieron ser identificadas y fueron reportadas como *Candida* spp. la especie mayormente aislada fue la *C.pelliculosa* con 43.2% (32); seguida de *C. tropicalis* con 8.1% (6); *C. albicans* con 6.75% (5); *C.parapsilosis* con 5.40% (4); *C.famata* con 2.70 % (2);

C.guillermundii con 1.35 % (1); *C.glabrata* con 1 (1.35 %) y *C.lusitaniae* con 1 (1.35%) [32]. Al analizar estos resultados se puede afirmar que las especies de *Candida* no *albicans* prevalecen sobre la *Candida albicans*, resultados similares a los nuestros fueron obtenidos en el Hospital Domingo Luciani donde predominó *C. parapsilosis* con un 66% seguido de *C. albicans* y *C. tropicalis* [33]. En España, de 24 casos de candidemia, 16 de los mismos correspondieron a *C. parapsilosis* lo que corresponde a un 67%, seguido de *C. albicans* con 7 aislamientos (29%) y *C. glabrata* con 1 (4%). Al igual que en Estados Unidos hasta hace menos de 10 años la *Candida* más aisladas en neonatos correspondía a *C. albicans*, pero en una investigación reciente la *C. parapsilosis* aumento su frecuencia, con poca diferencia pero para efectos de epidemiología es un dato relevante (*C. parapsilosis* 14(42.4%) y *C .albicans* (39.4%)). Sin embargo en Argentina la especie más aislada sigue siendo *C. albicans* seguida de *C. parapsilosis* [1,13,34].

De todo lo dicho anteriormente se hace notoria la importancia que tiene la identificación de la especies de *Candida* involucradas en los casos de candidemia, cabe destacar que *C. parapsilosis* (más frecuente en nuestro estudio), forma parte de la microbiota, es capaz de adherirse a catéteres u otros dispositivos de plásticos con la consiguiente producción de biopelículas (biofilms), el aumento en la frecuencia de aislamiento de *C. parapsilosis* se puede explicar por cuidado inadecuado de los catéteres, aumento en el uso de nutrición parenteral, la transmisión horizontal en esta especie se ha descrito; endógena, a partir de la microbiota

colonizante; o exógena a través de la piel, por medio de fómites o de las manos del personal de salud, lo que hace un llamado de atención a reforzar las medidas de vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales en los servicios de UTIN y UCNN del HUC [17,38].

En cuanto a los patrones de susceptibilidad *in vitro* de los aislados de *C. parapsilosis* (en este caso la más frecuente) frente a las distintas drogas (fluconazol, voriconazol, anfotericina B y caspofungina), el CMI₉₀ para el antifúngico fluconazol fue de 4 µg/mL, siendo elevado según los puntos de cortes establecidos por CLSI para esta especie, esto debido a la presencia de dos cepas resistentes para esta droga. En Finlandia, Sarvikivi y col. llevaron a cabo una investigación sobre la emergencia de la resistencia de cepas de *C. parapsilosis* al fluconazol, las cuales fueron aisladas en unidades de terapia intensiva neonatal, estos investigadores muestran que el uso de este antifúngico a largo plazo podría dar lugar a la reducción de la actividad *in vitro* y la aparición de resistencia secundaria a esta droga, por selección de cepas, en esta especie de *Candida*, lo que puede representar un factor importante en la falla terapéutica actual y en el futuro, esto va directamente relacionado con el uso del fluconazol como profilaxis antifúngica en las unidades de cuidados intensivos neonatales, según resaltan estos autores [38]. De las dos cepas de *C. parapsilosis* que resultaron resistentes en nuestra serie, una de ella también presentó resistencia al antifúngico voriconazol, Varios mecanismos conducen a una resistencia adquirida a azoles, siendo el más común la inducción de bombas de eflujo codificadas por los genes MDR o CDR, y la adquisición

de mutaciones puntuales en el gen que codifica para la enzima blanco de estos fármacos (gen *ERG11*). Si hay sobreexpresión de bombas de eflujo y mutaciones de *ERG11*, el nivel de resistencia a voriconazol y fluconazol es mucho más alto (efecto aditivo) [51]. Todas las cepas ensayadas de *C. parapsilosis* fueron sensibles a caspofungina y anfotericina B.

Esta investigación es de suma importancia para las UTIN y UCNN del HUC, ya que, no existían estudios previos en la institución y es un aporte para la misma, en cuanto al conocimiento de candidemia, su casuística y epidemiología, así como también, disponer del patrón de susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* y la detección resistencia a los antifúngicos constituye un apoyo para el clínico a la hora de instaurar tratamiento empírico antifúngico y a su vez a la disminución de costos hospitalarios.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de candidemia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) fue de 1.2%.
- Los factores de riesgo asociados a candidemia encontrados en nuestra serie, fueron: Nutrición parenteral, ventilación mecánica, uso de catéteres via central entre otros.
- El 23/34 (67.6%) y 32/34(94.1%) de los recién nacidos con candidemia usaron antibioticoterapia de amplio espectro y tuvieron una estancia hospitalaria por más de 21 días, respectivamente.
- Se observó que el mayor porcentaje de candidemia fue causado por *Candida no albicans* (96.8%), siendo la *Candida parapsilosis* fue la especie más frecuente en nuestro estudio con un 85.1%.
- Existe una emergencia en la resistencia al fluconazol observada en cepas de *C. parapsilosis*.

RECOMENDACIONES

- Reforzar las medidas preventivas y de control de las infecciones nosocomiales, en nuestro caso las candidemias, con el fin de disminuir las mismas en nuestro centro.
- Mejorar el formato de la historia médica de la UCIN y la UCNN, de manera que el llenado por parte del clínico sea más práctico y arroje mayor información a la hora del seguimiento del paciente y también cuando se requiera la realización de un estudio que amerite la revisión de las mismas.
- Realizar un estudio prospectivo de casos y controles para el cálculo de la incidencia y los factores de riesgo asociados para el desarrollo de candidemia con la participación de un equipo multidisciplinario conformado por médicos, microbiólogos y enfermeras.

BIBLIOGRAFIA

1. Pooli L, Nocetti F, Pereda R, Rial M y Califano G. Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: identificación de factores de riesgo. Arch Argent Pediatr.2006; 104(5):393-98.
2. Torres S, Dupla M, Pérez R, Aliaga Y, Rebage M. Infecciones nosocomiales por *Candida* y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso. An Pediatr (Barc).2007;(6):544-47.
3. Infante M, Rojo P. Utilidad clínica de la micafungina en el tratamiento de las candidiasis invasoras en el neonato. Rev Iberoam Micol 2009; 26: 56-61.
4. Palacio A, Villar J y Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. Rev Iberoam Micol. 2009;26(1):2-7.
5. Rodríguez C, Rodríguez A, García A, Pastran B, Meijomil P, Jiménez I y col. Aspectos Microbiológicos de la Candidiasis en Neonatos. Academia; 2005.
6. Reyna J, Fragoso A, Ortiz F, Soriano D, Bermúdez G, Plazola N. Epidemiología hospitalaria de candidiasis neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de cinco años. Enf Inf Microbiol 2007 27 (4):110-13.
7. Dolande M, Reviakina V, Panizo MM, Macero C, Moreno X, Calvo. Distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de *Candida* en seis centros de salud del área metropolitana

- de Caracas, Venezuela (años 2003-2005). Rev Iberoam Micol 2008; 25: 17-21.
8. Esteves A, Martinez E, Tenorio I y col. Prevalencia de hemocultivos positivos para *Candida* sp. Distribución de levaduras aisladas de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. Rev Mex 2009; 53(1):3-6.
 9. Publicación de la Dirección de Relaciones Interinstitucionales del HUC. Año 0/ N° 5. 2011.
 10. Benjamin D, DeLong E, Steinbach W, Cotton C, Walsh T, Clark R. Empirical Therapy for Neonatal Candidemia in very low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2003; 3:112.
 11. Pouymiró Y, Pouymiró I y Pouymiró P. Infección sistémica por *Candida* en unidades de cuidados intensivos neonatales. MEDISAN. 2011; 15(8).
 12. Kaufman D and Fairchild K. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. Clin Microbiol Rev 2004, p. 638–80.
 13. Rodriguez D, Almirante B, Park B, Cuenca-Estrella M, Planes A, Sanchez F y col. Candidemia in Neonatal Intensive Care Units Barcelona, Spain. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 224–29.
 14. Benjamin D, Stoll B, Fanaroff A, McDonald S, Oh W, Higgins R 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;84.

15. Kaufman D, Rosenkrantz T, Springer S, Windle M, Pramanik A, Wagner C. Fungal Infections in Preterm Infants. Medscape.2010.
16. Levy I, Rubin L, Vasishtha S, Tucci V and Sood Sunil. Emergence of *Candida parapsilosis* as the Predominant Species Causing Candidemia in Children. Clin Infect Dis 1998;26:1086–8.
17. Orozco P, Cortés J, Parra M. Colonización por levaduras en recién nacidos y personal de salud en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital Universitario en Bogotá, Colombia. Rev Iberoam Micol.2009; 26(2):108-11.
18. Mohan P, Eddama O, Weisman LE. Medidas de aislamiento para neonatos con colonización o infección para la prevención o la reducción de la transmisión de Candida en unidades neonatales.2008. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
19. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel S, Wiblin R, Dawson J and et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. Pediatric Infect Dis J.2000; 19:319-24.
20. Karlowicz G, Nickles L, Kelly R, and Buescher E. Should Central Venous Catheters Be Removed as Soon as Candidemia Is Detected in Neonates? Pediatrics 2000; 106:63.
21. Sanchez G. Espectro clínico de la candidiasis invasora en el paciente crítico no neutropénico. Rev Iberoam Micol 2006;23:8-11.
22. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk. Candida parapsilosis, an Emerging Fungal Pathogen. Clin. Microbiol. 2008; 21(4): 606-25.

23. Tiraboschi I, Carnovale S, Benetucci A, Fernandez N, Kurlat I, Foccoli M y col. Brote de candidemia por *Candida albicans* en neonatología. Rev Iberoam Micol 2007; 24: 263-67.
24. Duran E, Ramirez I, Ventura P, Gil J y Rubio C. Candidemia: *Candida parapsilosis* en una unidad de Neonatología. Rev Iberoam Micol. 2005; 22.
25. Weese-Mayer D, Wheeler D, Brouillette R and Shulman S. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. The Pediatr Infect Dis J. 1987; 6:190-96.
26. Benetucci A, Tiraboschi I, Fernández N, Perazzi B, Lasala M. Factores de riesgo asociada a candidemia causada por múltiples especies. Rev Argent Microbiol. 2008; 40: 30-36.
27. Roig T. Infección por especies de *Candida* durante los cuidados intensivos neonatales Rev Cubana Pediatr. 2008; 80(3).
28. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Francesconi A, Kasai M, Filioti J, et al. *Candida tropicalis* in a Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiologic and molecular Analysis of an Uncommon Neonatal Pathogen. J Clin Microbiol. 2003; 735-41.
29. Salavert M, Jarque I, Peman J. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus complicaciones clinicoterapéuticas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24, 1:36-45.
30. Fairchild K, Tomkoria S, Sharp E, Mena F. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. Pediatric Infect Dis J 2002; 21:39-43.

31. Benjamin D, Ross K, McKinney, Benjamin D, Auten R and Fisher R. When to suspect Fungal Infection in Neonates: A Clinical Compararision or Candida albicans and Candida parapsilosis Funguemia With Coagulase-Negative staphylococcal Bacteremia. Pediatrics 2000; 106.
32. Garmendia Y, Vergara V, Rodriguez Y, Benítez E, Morales M, Lopez R y col. Candida en el Departamento de Neonatología de la Maternidad "Concepción Palacios" enero-junio de 2006. Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec 2006, 9 (2): 53-57.
33. Mejias E. Candidemia en las unidades de cuidados intensivos neonatal y Pediátrica del Hospital "Dr. Domingo Luciani" Incidencia y susceptibilidad antifúngica [Trabajo Especial de grado para optar por el título de especialista en Micología Médica]. Caracas: INHRR.2010.
34. Blyth C, Chen S, Slavin M, Serena C, Nguyen Q, Marriott D and et al. Not Just Little Adults: Candidemia Epidemiology, Molecular Characterization, and Antifungal Susceptibility in Neonatal and Pediatric Patients. Pediatrics 2009; 123; 1360.
35. Pappas P; Rex J; Lee J; Hamill J; Larsen R, Powderly W et al. A Prospective Observational Study of Candidemia: Epidemiology, Therapy, and Influences on Mortality in Hospitalized Adult and Pediatric Patients. Clinical Infectious Diseases 2003; 37:634-43.
36. Silva v, Zepeda G, Abarca C, Cabrera M, Contreras L. Aspectos epidemiológicos de las infecciones de las infecciones del torrente

sanguíneo por levaduras. Confrontando nuestra realidad con el mundo. Rev Ciencia y Salud 2002; 6(1): 51.

37. Rojas F, Manglaterra M, Giusano G. Hongos Levaduriformes en neonatos. Frecuencia y sensibilidad antifúngica. Universidad Nacional del Nordeste. 2004. M-08
38. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll D, Pujol C, Pfaller M, Richardson M et al. Emergence of Fluconazole Resistance in a *Candida parapsilosis* Strain That Caused Infections in a Neonatal Intensive Care Unit. J Clin Microbiol. 2005; 43(6): 2729-735.
39. Arcaya N, Mesa L, Pineda R, Beltrán-Luengo H y Calvo B. Perfil de sensibilidad antifúngica de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos en un Hospital Universitario, Maracaibo, Venezuela. Rev Iberoam Micol. 2006; 23: 97-100.
40. Linares MJ, Solis F. Identificación de levaduras. En: Person J, Martín-Mazuelos E, Rubio MC, editores. Guía Práctica de identificación y diagnóstico en Micología Clínica. 1era edición. Madrid: Rev Iberoam Micol 2001. 1-18. Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com>.
41. Joshi KR, Bremmer DA, Parr DN, Gavin JB. The morphology identification of pathogenic yeast using carbohydrate media. J Clin Pathol 1975; 28: 18-24.
42. Willinger B, Hillowoth C, Selitsch B, Manafi M. Performance of *Candida* ID, a new chromogenic medium for presumptive

- identification of *Candida* species, in comparison to CHROMagar Candida . J Clin Microbiol 2001; 39(10): 3793-795.
43. Baron EJ. Rapid identification of bacteria and yeast: summary of a National Committee for Clinical Laboratory Standards Proposed Guideline. Clin Infect Dis 2001;33: 220-25.
44. Meurman O, Koskensalo A, Rantakokko-Jalava K. Evaluation of Vitek 2 for identification of yeast in the clinical laboratory. Clin Microbiol Infect 2006; 12(6): 591-93.
45. Tapia C. Actualización en pruebas de susceptibilidad antifúngica. Rev Chil Infect 2009; 26 (2): 144-50.
46. Pfaller M, Andes D, Diekema D, Espinel-Ingroff, Sheehan D, The CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: Time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods Drug Resistance Updates 13 (2010) 180–95.
47. Ilstrup D. Statistical methods in microbiology. Clin Microbiol Rev 1990; 3(5): 219-26.
48. Fridkin S, Kaufman D, Edwards J, Shetty S, Horan T and et al. Changing Incidence of *Candida* Bloodstream Infections Among NICU Patients in the United States 1995-2004. Pediatrics 2006;117;1680.

49. Hartung C, Mata-Essayag S, Azpiróz A, Ponente A, Magaldi, Perez C and et al. Neonatal candidiasis in Venezuela: Clinical and epidemiological aspect. *Rev Lat Microbiol.*47 (2005) 11-20.
50. Zaoutis T, Heydon K, Localio R, Walsh T and Feudtner C. Outcomes Attributable to Neonatal Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1187–93.
51. Tapia C. Antifúngicos y resistencia. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29(3): 357.
52. Rellan S, García C, Paz M. El recién nacido prematuro. *Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP: Neonatología.* 2008;8: 68-77. Disponible en: www.aeped.es/protocolos.

ANEXOS

Anexo. Ficha de recolección de datos

N° Historia:		Nombre del paciente:	
Edad de la madre:	Fecha de Nacimiento:	Forma de nacimiento: Parto <input type="checkbox"/> Cesárea <input type="checkbox"/>	
	Género: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		
Edad Gestacional: <input type="text"/> Semanas	Peso al nacer: <input type="text"/> grs	Nut. Parenteral: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Vent. Mecánica: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Diagnóstico al Ingreso: <input type="checkbox"/> Síndrome de dificultad respiratoria <input type="checkbox"/> Gastroquisis <input type="checkbox"/> Onfalocele <input type="checkbox"/> Atresia Esofágica <input type="checkbox"/> Obstrucción ano-rectal <input type="checkbox"/> Mielomeningocele <input type="checkbox"/> Corioamnionitis Otros: _____		Uso de Catéter: <input type="checkbox"/> Umbilical Venoso <input type="checkbox"/> Umbilical Arterial <input type="checkbox"/> Vía Central <input type="checkbox"/> Epicutáneo	
Profilaxis ATB: AMK-AMP <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		Tratamiento ATB (Amplio Espectro): <input type="checkbox"/> 5-10 días <input type="checkbox"/> 11-15 días <input type="checkbox"/> 16-20 días <input type="checkbox"/> >21 días	
Profilaxis AFG: FLU <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
Tratamiento AFG: <input type="checkbox"/> FLU <input type="checkbox"/> VO <input type="checkbox"/> CS		Estancia Hospitalaria: <input type="checkbox"/> 5-10 días <input type="checkbox"/> 11-15 días <input type="checkbox"/> 16-20 días <input type="checkbox"/> >21 días	
Especie de <i>Candida</i> aislada:		Fecha de aislamiento:	
Antifunfigrama: <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol _____ µg/ml • Voriconazol _____ µg/ml • Anfotericina B _____ µg/ml • Caspofungina _____ µg/ml 		Aislamiento bacteriano:	

