

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**EFICACIA USO PROFILÁCTICO DE FLUCONAZOL EN
RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO AL NACER EN
LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA**

RUDY ALBERTO RIOS MUÑOZ

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Enero 2016



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Rudy Alberto Rios Muñoz

Carné Universitario No.: 100022942

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de tesis "EFICACIA USO PROFILÁCTICO DE FLUCONAZOL EN RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO AL NACER EN LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA"

Que fue asesorado: Dr. Mario Augusto Melgar Toledo MSc.


Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2016.

Guatemala, 12 de octubre de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

Guatemala, 23 de marzo de 2015

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Docente Responsable
Postgrado de Pediatría
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:


Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

Eficacia del uso profiláctico de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la prevención de infección fúngica invasiva en la Unidad de cuidados de área crítica de Neonatología del Hospital Roosevelt

Realizado por el estudiante **Rudy Alberto Ríos Muñoz**, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Mario Augusto Melgar Toledo
Jefe Infectología Pediátrica
Hospital Roosevelt
ASESOR

Guatemala, 23 de marzo de 2015

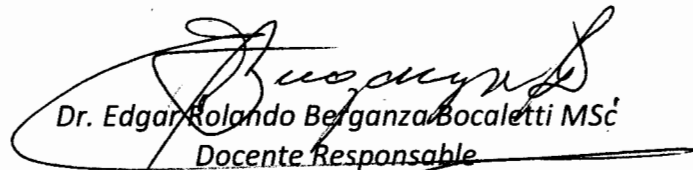
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Escuela de Estudios de Postgrados
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Ruiz:

Por este medio le informo que he **REVISADO** el trabajo titulado: **"Eficacia del uso profiláctico de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la prevención de infección fúngica invasiva en la Unidad de cuidados de área crítica de Neonatología del Hospital Roosevelt"** el cual corresponde al estudiante **Rudy Alberto Ríos Muñoz** de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt

REVISOR

INDICE DE CONTENIDOS

| | PÁGINA |
|---------------------------------|--------|
| RESUMEN | i |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. ANTECEDENTES | 3 |
| III. OBJETIVOS | 5 |
| IV. MATERIAL Y MÉTODOS | 6 |
| V. RESULTADOS | 25 |
| VI. DISCUSION Y ANALISIS | 33 |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 37 |
| VIII. ANEXOS | 39 |

INDICE DE TABLAS

| | PAGINA |
|----------|--------|
| TABLA 1 | 25 |
| TABLA 2 | 25 |
| TABLA 3 | 26 |
| TABLA 4 | 26 |
| TABLA 5 | 27 |
| TABLA 6 | 27 |
| TABLA 7 | 28 |
| TABLA 8 | 28 |
| TABLA 9 | 29 |
| TABLA 10 | 29 |
| TABLA 11 | 30 |
| TABLA 12 | 30 |
| TABLA 13 | 31 |
| TABLA 14 | 31 |
| TABLA 15 | 32 |
| TABLA 16 | 32 |

RESUMEN

Panorama General: La infección fúngica invasiva se ha presentado con más frecuencia en los neonatos prematuros atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Al mejor las tasas de supervivencia para neonatos de muy bajo peso, la incidencia ha aumentado. Se estima una incidencia de 2% en neonatos de muy bajo peso al nacer, y de 10% en neonatos de extremadamente bajo peso. **Objetivos:** determinar la eficacia del uso profiláctico de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en prevención de infección fúngica invasiva aislada en hemocultivo, en Unidad de Cuidados área crítica de Neonatología del Hospital Roosevelt. Comparar incidencia de infecciones fúngicas previo y luego de implementación de profilaxis, e identificar los factores de riesgo asociados. **Metodología:** Ensayo clínico controlado aleatorizado, como unidad de análisis, neonatos de muy bajo peso, menor a 1,500 gramos, que ingresaron en área cuidados críticos. Se calculó muestra a dos proporciones, según la población estimada en los últimos tres años. Se obtuvo una muestra de 96 pacientes, de los cuales 48 recibieron profilaxis con fluconazol, y 48 no lo obtuvo, ya que fueron pacientes que durante el año 2010 no recibieron dicha profilaxis. **Resultado:** De 96 pacientes, se aisló en hemocultivos de 5 pacientes, positivo para *Candida albicans*; 8.3% que no recibió la profilaxis fue positivo, contra un 2.1% que si la recibió, una diferencia de incidencia de infección de 6.2% entre ambos grupos. Presentando un O.R. de 4.27 la eficacia de la profilaxis. Los pacientes menores de 1000 gramos ocuparon un 80% de los casos positivos. Los factores de riesgo de enfermedad gastrointestinal y cirugía tuvieron una mayor relación de variables significativa. **Conclusiones:** El uso profiláctico de fluconazol en neonatos de muy bajo peso, resulta efectivo para la prevención de invasión fúngica, con un O.R. 4.27. Se evidenció una mayor incidencia de casos en neonatos menores de 1000 gramos de peso. Los factores de riesgo asociados a incidencia de una infección fúngica fueron predominantemente el peso, la enfermedad gastrointestinal y cirugía, seguido de uso de antibióticos, alimentación parenteral y ventilación mecánica.

Palabras clave: eficacia, profilaxis, fluconazol, recién nacidos muy bajo peso.

I. INTRODUCCIÓN

La infección fúngica invasiva, más comúnmente debido a las especies de *Candida*, es cada vez más común en los neonatos prematuros atendidos en el contexto de la unidad de cuidados intensivos neonatales. Es probable que el aumento de la incidencia durante los 20 últimos años se deba a la mejora de las tasas de supervivencia para los neonatos muy pequeños e inmaduros, y la naturaleza invasiva e intensiva de la atención que estos neonatos necesitan. La incidencia estimada de la infección fúngica invasiva es de un 2% en los neonatos de muy bajo peso al nacer (peso al nacer inferior a 1500 g). En los neonatos de peso al nacer extremadamente bajo (inferior a 1000 g), la incidencia ha sido estimada tan alta como de un 10%. La infección sistémica por *Candida* representa cerca del 10% de todos los casos de sepsis diagnosticados en los neonatos de muy bajo peso al nacer con más de 72 horas de vida. Las tasas de mortalidad informadas de más de un 25% son mucho mayores que aquellas atribuidas a la infección bacteriana invasiva. (1,3,4)

Las infecciones fúngicas ocasionan un incremento en la morbimortalidad en neonatos de peso extremadamente bajo, ya que se conjuntan una serie de factores predisponentes, incluyendo estancias hospitalarias prolongadas, así como de antibióticos de amplio espectro, invasión sistémica con catéteres intravenosos de larga duración, uso de alimentación parenteral, enfermedad grave al nacer e inmadurez del sistema inmune.

Dada la alta mortalidad y la dificultad para establecer un diagnóstico temprano, ha existido la necesidad de evaluar el efecto de las estrategias para prevenir la infección micótica invasiva en neonatos de muy bajo peso al nacer, realizando varios estudios en varios centros asistenciales en varias ciudades del mundo, donde se ha utilizado el fluconazol profiláctico para reducir dicha colonización y consecuentemente infecciones invasivas.

Dicha investigación realizada por primera vez en el Hospital Roosevelt, se suma a los estudios que se han realizado para la evaluación de la profilaxis con fluconazol en prematuros de bajo peso al nacer que ingresan a las áreas críticas. Se evidenció luego de evaluar dos grupos de estudio, uno control sin profilaxis obtenidos de dos años previos en los que aun no estaba protocolizado el uso de fluconazol, contra un grupo que recibió profilaxis con fluconazol desde su ingreso. Se obtuvieron resultados donde la eficacia de la profilaxis fue favorable en un 98%, frente a un 81%, luego de la implementación de fluconazol. Asociando en ambos

grupos factores de riesgo que se encuentran presentes y que se consideran pueden predisponer a desarrollar infección invasiva fúngica.

II. ANTECEDENTES

En una publicación realizada en la Revista de Enfermedades infecciosas en Pediatría, publicado en México D.F. en 2010 por la Dra. Virginia Díaz, se indicaba que las infecciones fúngicas ocasionan un incremento en la morbimortalidad en neonatos de peso extremadamente bajo. Se realizó un estudio retrospectivo en el Centro Médico Universitario de Chicago en el año 2000 al 2006, donde se incluía un grupo control y un grupo de fluconazol. Se obtuvieron 262 neonatos, de los cuales quienes no recibieron profilaxis con fluconazol, un 7.1% presentó enfermedad invasiva, contra un 1.8% quienes no la presentaron del grupo con fluconazol.

Otro estudio realizado por La Biblioteca de salud reproductiva de la OMS, titulado - Agentes antimicóticos sistémicos profilácticos para prevenir la morbimortalidad en neonatos de muy bajo peso al nacer- , realizado en el año 2007, agrupó estudios clínicos controlados aleatorizados que compararon el efecto del tratamiento antimicótico sistémico profiláctico versus placebo o ningún fármaco u otro agente antimicótico o un régimen de dosis, en neonatos de muy bajo peso al nacer. La incidencia de infección micótica invasiva fue muy alta en los grupos control de algunos de los estudios clínicos incluidos. Asimismo, los estudios clínicos pueden haber estado afectados por el sesgo de evaluación ya que el uso del fluconazol profiláctico puede reducir la sensibilidad del cultivo microbiológico para detectar hongos en la sangre, orina o líquido cefalorraquídeo. El metanálisis no demuestra un efecto estadísticamente significativo en los índices generales de mortalidad, pero el intervalo de confianza del 95% alrededor de esta estimación del efecto es amplio. Además, se necesitan datos adicionales sobre el efecto de la intervención en la aparición de microorganismos con resistencia micótica.

Una actualización de la revista chilena de Infectología, en el año 2007, reportó datos sobre una estudio multicéntrico y prospectivo realizado en La Sociedad Italiana de Neonatología, sobre estudios sobre profilaxis de fluconazol en neonatos pretérminos. En él se obtuvieron los datos que treinta y dos por ciento de las dosis de fluconazol se administraron por vía oral y 90%> de los RN recibió fluconazol oral e iv. No hubo diferencias en la vía de administración entre los grupos. Las características demográficas, neonatales y de factores de

riesgo de IFI tampoco difirieron entre los grupos. Sin embargo, en el análisis univariado el uso de corticos-teroides y necesidad de oxígeno fue significativamente mayor en el grupo que recibió fluconazol. La colonización fúngica fue de 9,8%> en el grupo con 6 mg/kg de fluconazol y de 7,7%o en el que recibió 3 mg/kg, comparado con 29,2%o en el grupo placebo ($p < 0,001$). La incidencia de IFI fue de 2,7%> en el grupo con 6 mg/kg, 3,8%o en el grupo con 3 mg/kg y 13,2%> en el grupo placebo. En este estudio, el limitado número de cepas aisladas, en un corto período de tiempo, no fue capaz de demostrar selección de especies de *Candida* resistentes.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- 3.1.1 Determinar la eficacia del uso profiláctico de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la prevención de infección fúngica invasiva aislada en hemocultivo, en la Unidad de Cuidados de área crítica de Neonatología del Hospital Roosevelt

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Comparar la incidencia de infecciones fúngicas aisladas en sangre en años previos a la implementación de profilaxis con fluconazol con la profilaxis actual en el Hospital Roosevelt.
- 3.2.2 Identificar factores de riesgo asociados en pacientes que presenten infección fúngica invasiva.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Marco Teórico

4.1.1 Infección Fúngica Invasiva

La candidiasis sistémica, ha surgido como una seria infección nosocomial en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Se reporta que hasta un 3% de los recién nacidos menores de 1.500 mg. de peso desarrollan candidiásis sistémica. La *Cándida albicans* permanece como el patógeno más común. (1,3)

Para diagnosticar una candidiasis es necesario el aislamiento de estos hongos en al menos un cultivo de sangre, y la asociación de manifestaciones clínicas generalizadas o focalizadas sugestivas de esta entidad clínica, pero debe existir un elevado índice de sospecha en presencia de neonatos con factores de riesgo conocidos y evidencias de aislamiento de *Candida* en cualquier fluido biológico estéril, aún en ausencia de un hemocultivo positivo.(1)

Generalmente su ocurrencia se sospecha cuando hay un proceso infeccioso en el que no se identifican patógenos bacterianos y no hay respuesta a la terapia antibiótica. La sepsis por candida puede resultar en meningitis, artritis, endoftalmitis, neumonitis y bronquitis obstructiva. (2)

El cuadro clínico de las infecciones micótica y bacteriana invasivas es similar. Además de fungemia, los neonatos pueden presentar neumonía, meningitis, infección del tracto renal, oftalmitis, osteomielitis, endocarditis, absceso hepático y abscesos cutáneos. La infección micótica invasiva puede presentarse a una edad más temprana en los neonatos sumamente prematuros (gestación menos de 26 semanas) comparados con los neonatos de muy bajo peso al nacer más maduros. Puede retrasarse el diagnóstico debido a una incapacidad para recuperar sistemáticamente el microorganismo de la sangre, el líquido cefalorraquídeo o la orina. Un índice alto de sospecha y el uso de pruebas adicionales de laboratorio y clínicas, incluido el examen retiniano, la ecocardiografía y la ecografía renal, pueden ser necesarios para confirmar el presunto diagnóstico. (4)

Los cultivos de LC y de orina pueden ser valiosos en identificar al recién nacido con candidemia, otras ayudas diagnósticas incluyen el examen microscópico de orina, así como la

determinación de los niveles séricos de antígeno candida; el examen oftalmológico, la radiografía de tórax y la ultrasonografía renal.

- Patogenia

Los hongos del género *Candida* son potencialmente patógenos o levaduras de reproducción asexual, actualmente con 81 especies reconocidas y la más importante, la *Candida albicans*, única que vive de forma normal y exclusiva en el tubo digestivo y responsable, en un porcentaje elevado, de las candidiasis superficiales y sistémicas. Otras especies menos frecuentes han sido descritas en diversos cuadros clínicos: *C. parakrusei* (cuadros cutáneos y viscerales); *C. tropicalis* (digestivos, vaginales, broncopulmonares, viscerales); *C. krusei* (vaginales); *C. parapsilosis*; *C. glabrata* y *C. lusitanae*, entre otras. (5)

La distinción entre ellas se realiza teniendo en cuenta sus propiedades biológicas, manifestadas en el análisis micológico (aspecto de las colonias, fermentación de distintos azúcares y crecimiento en determinados cultivos, por citar algunos). (5)

La *Candida albicans*, además de su acción patógena propia como célula biológicamente extraña al organismo, ejerce sus efectos nocivos a través de una actividad enzimática (sacarolítica y proteolítica) y tóxica (en especial por endotoxinas liberadas tras la muerte y fragmentación celular). Desde el punto de vista inmunológico, la *Candida* estimula especialmente la inmunidad celular y cuando esta falla, se producen infecciones con mayor frecuencia. (5,6,7)

- Factores de riesgo

Las infecciones invasivas fúngicas constituyen la mayor amenaza a la supervivencia y buena evolución en los neonatos pretérmino en las UCIN. Los hongos, particularmente la *Candida* sp, son la tercera causa más frecuente de sepsis de inicio tardío en los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer, con una incidencia total de 1,5-15 % y elevada mortalidad global y atribuible. (5,8)

Factores de riesgo para infecciones fúngicas invasivas los elementos siguientes:

- Colonización micótica de múltiples sitios.

- Intubación endotraqueal prolongada.
- Enfermedades gastrointestinales o cirugía.
- Uso de antimicrobianos de amplio espectro (especialmente cefalosporinas de tercera generación).
- Uso de bloqueadores de los receptores de histamina de tipo 2 e inhibidores de la bomba de protones.
- Uso prolongado de nutrición parenteral (retardo de la nutrición enteral).
 - Formas clínicas de las infecciones invasivas por *Candida*

Se han dividido en candidemias por colonización del catéter intravascular, candidiasis sistémica y candidiasis congénita, esta última rara, la infección intraútero puede estar asociada a corioamnionitis, funiculitis o nacimiento pretérmino.

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

Existen evidencias de que las infecciones por esta causa están asociadas a un menor daño orgánico profundo que las del tipo *albicans*, quizás por su pobre capacidad de adherirse y penetrar el endotelio; no obstante, los rangos de mortalidad por *C. parapsilosis* y *C. albicans* son similares, por lo que la atención ante las infecciones micóticas invasivas no deben ser alteradas o demoradas según la especie de *Candida* infectante. Todos estos hongos tienen en común una habilidad para colonizar el tracto digestivo de los neonatos, la piel de los manipuladores o el personal encargado del cuidado de estos recién nacidos,

formulaciones para nutrición parenteral, sondas, drenajes, conductos de aire o construcciones nuevas.

- Diagnóstico

La infección sistémica a pesar de cultivos negativos es común. Una variedad de signos clínicos no específicos pueden estar asociados con la infección candidiásica: descompensación respiratoria, hipotermia, residuo gástrico, hipoactividad, apnea, bradicardia, distensión abdominal, intolerancia a la alimentación y trombocitopenia de intensidad variable.

Un rápido empeoramiento clínico, sin causa aparente, en presencia de factores de riesgo, mientras se usa antibióticos de amplio espectro, es sugestivo de infección fúngica sistémica.

La confirmación del diagnóstico mediante exámenes complementarios se dificulta y es necesario un alto índice de sospecha. El diagnóstico puede realizarse definitivamente al aislar el hongo en la sangre o cualquier fluido orgánico estéril. De hecho, todos los aspirados a través de los catéteres intravenosos *in situ*, sangre, orina y otros, deben ser examinados para buscar hifas o levaduras.

Se afirma que el inmediato y agresivo uso de tratamiento antifúngico está justificado en los neonatos con sepsis, especialmente en aquellos con elevadas concentraciones séricas de proteína C reactiva y en los que no muestran una respuesta satisfactoria a los antimicrobianos.

Los aislamientos en cultivos microbiológicos de los hongos en la sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y otros fluidos corporales normalmente estériles, obtenidos mediante técnicas para minimizar la contaminación de la muestra con microorganismos de colonización de superficies, sin embargo estas técnicas convencionales de diagnóstico microbiológico tienen las limitaciones siguientes:

Los cultivos de *Candida* sp en las muestras de sangre en neonatos pueden tomar más de 36 horas y hasta ser negativas, incluso, en casos de daño orgánico severo. Los hongos no se aíslan en la sangre en aproximadamente la mitad de todos los neonatos con meningoencefalitis candidiásica confirmada.

Los hallazgos microscópicos y bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden estar entre los límites normales en neonatos con meningoencefalitis micótica confirmada.

Un alto índice de sospecha y el uso adicional de exámenes clínicos y complementarios, incluyendo retina, ecocardiograma y ecografía renal, pueden ser necesarios para confirmar el diagnóstico presuntivo. Nuevos métodos diagnósticos basados en la detección del ADN fúngico, anticuerpos antifúngicos o componentes y/o metabolitos de la pared celular del hongo han mostrado ser promisorios en otras poblaciones, pero aún no han sido prospectivamente ensayados en los neonatos con muy bajo peso al nacer. (3,5, 9)

Las *Candidas* crecen en varios medios de cultivo tradicional, en este centro se usa el medio de Sabouraud, pero los rangos de positividad, aún en casos fuertemente sugestivos de candidiasis, son usualmente bajos. Al respecto, algunos autores han demostrado que los hemocultivos son positivos en menos de 50 % de los neonatos con candidiasis invasiva comprobada por autopsia.

Una concentración disminuida y un bajo rango de replicación pueden reducir los niveles de crecimiento en los medios de cultivos e incrementar el tiempo necesario para establecer un diagnóstico positivo. Las mejores sensibilidades notificadas hasta la fecha (58 %), han sido alcanzadas con el método de lisis-centrifugación; mientras esta técnica reduce el tiempo necesario para identificar la *Candida* sp y permite la estimación del número de colonias formadas por unidades de microorganismos por mililitros de sangre, es un procedimiento muy costoso e intensivo.

De cualquier modo, los cultivos negativos no deben excluir el diagnóstico de candidiasis invasiva y las muestras deben ser colectadas seriadamente; de hecho, limitar la incidencia de la infección a la localización hematógena puede conducir a prácticas clínicas engañosas. Es ampliamente reconocido que las infecciones invasivas por *Candida* incluyen infecciones hematógenas, sepsis, meningitis, peritonitis y hasta en el tracto urinario (ITU). (5, 6,9)

4.1.2 Clasificación de EORTC/MSG

Según The European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG), por sus siglas en inglés, el término "infección fúngica invasiva" (IFI) fue adoptado para reflejar con más exactitud el proceso de enfermedad causado por la infección fúngica. Una evaluación adecuada diagnóstica del proceso de enfermedad infeccioso, para excluir una etiología alternativa, como se consideraba, era un requisito previo

necesario para clasificarlo como un IFI. Las clasificaciones de IFD probado, probable, y posible se conserva (tabla 1-3). Las infecciones causadas por *Pneumocystis jiroveci* no son incluidas. Los criterios para IFI probado y probable (tabala 1 y 2) fueron modificados para reflejar avances en pruebas indirectas, mientras que la categoría de IFI posible (tabla 3) fue revisada para incluir sólo los casos que sumamente probablemente son causados por una etiología fúngica, aunque carezcan de pruebas micológicas. De ahí, las definiciones de IFI probable y posible basadas en los 3 mismos elementos que eran las definiciones originales: factores de hospedero, manifestaciones clínicas y pruebas micológicas. Los factores de hospedero no son sinónimos de factores de riesgo, pero son características por las cuales los individuos predisponen para adquirir IFI que puede ser reconocido. Los factores de hospedero fueron ampliados al recibo de un transplante sólido, inmunodeficiencias hereditarias, desórdenes de tejido conectadores, y el recibo de agentes por ejemplo immunosuppressive, corticosteroids o la célula de T immunosuppressants, como inhibidores calcineurin, TNF-A anti-droga, anticuerpos de antilinfocito, o análogos de purina.

LAS CATEGORÍAS

Probada IFI: Había acuerdo general que la categoría de probado IFI debería ser conservada, requiriendo la prueba de IFI por la demostración de elementos fúngico en el tejido de enfermo para la mayor parte de condiciones (tabla 1). En su misma naturaleza, esta categoría probablemente es válida independientemente de factores de anfitrión o rasgos clínicos. Entidades por ejemplo individuales IFI, probadas aspergillosis-requieren la cultura y la identificación. El aspecto histológico de los hongos endémicos dimorfos, *Histoplasma capsulatum*, como pequeñas levaduras intracelulares en ciernes; *Coccidioides* especie como esferas pequeñas; *Paracoccidioides brasiliensis* como levaduras grandes con múltiples levaduras de hija en " una configuración de rueda pilota "; y *Blastomyces dermatitidis* como levaduras gruesas amuralladas, universales en ciernes es suficientemente distintivo para permitir a un diagnóstico definitivo (tabla 3).

La categoría de probado IFI fue modificada para reflejar avances en nuestra comprensión de *Coccidioides* serological características. Por consiguiente, la presencia de anticuerpo

coccidioidal en CSF, como se consideraba, era suficiente para realizar los criterios para probado coccidioidomycosis. Asimismo la presencia de antiinformación capsular en CSF, como se consideraba, era suficientemente distintiva para establecer un diagnóstico de cryptococcosis diseminado. La antiinformación urinaria Histoplasma apoya un diagnóstico de micosis probable endémica, en la conjunción con el anfitrión apropiado y criterios clínicos (tabla 3), pero no puede ser considerada pruebas suficientes de probado histoplasmosis, porque la antiinformación Histoplasma también es encontrada en la orina y el suero de pacientes con coccidioidomycosis y blastomycosis.

IFI probable. Los casos de IFI probable requieren que un factor de anfitrión, rasgos clínicos, y pruebas de micología estén presentes, como perfilado en tabla 2 y 3.

IFI posible. La categoría de IFI posible fue conservada, pero fue definida más estrictamente para incluir sólo aquellos casos con los factores de anfitrión apropiados y con pruebas suficientes clínicas compatibles con IFI, pero para el cual no había ningún apoyo de micológico (tabla 2). Sin embargo, esta categoría no fue considerada apropiada por la micosis endémica, porque los factores de anfitrión y rasgos clínicos no son suficientemente específicos y porque tales casos serían de valor demasiado limitados para incluir en ensayos clínicos, estudios epidemiológicos, o las evaluaciones de pruebas diagnósticas.

Table 1. Criteria for proven invasive fungal disease except for endemic mycoses.

| Analysis and specimen | Molds ^a | Yeasts ^a |
|--|---|---|
| Microscopic analysis: sterile material | Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^b of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage | Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^b of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells—for example, <i>Cryptococcus</i> species indicated by encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudohyphae or true hyphae ^c |
| Culture | | |
| Sterile material | Recovery of a mold or “black yeast” by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding bronchoalveolar lavage fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine | Recovery of a yeast by culture of a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly placed (<24 h ago) drain) from a normally sterile site showing a clinical or radiological abnormality consistent with an infectious disease process |
| Blood | Blood culture that yields a mold ^d (e.g., <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process | Blood culture that yields yeast (e.g., <i>Cryptococcus</i> or <i>Candida</i> species) or yeast-like fungi (e.g., <i>Trichosporon</i> species) |
| Serological analysis: CSF | Not applicable | Cryptococcal antigen in CSF indicates disseminated cryptococcosis |

^a If culture is available, append the identification at the genus or species level from the culture results.

^b Tissue and cells submitted for histopathologic or cytopathologic studies should be stained by Grocott-Gomori methenamine silver stain or by periodic acid Schiff stain, to facilitate inspection of fungal structures. Whenever possible, wet mounts of specimens from foci related to invasive fungal disease should be stained with a fluorescent dye (e.g., calcofluor or blankophor).

^c *Candida*, *Trichosporon*, and yeast-like *Geotrichum* species and *Blastocladium zygote* may also form pseudohyphae or true hyphae.

^d Recovery of *Aspergillus* species from blood cultures invariably represents contamination.

Table 2. Criteria for probable invasive fungal disease except for endemic mycoses.

| |
|--|
| Host factors ^a |
| Recent history of neutropenia (<0.5 × 10 ⁹ neutrophils/L [<500 neutrophils/mm ³] for >10 days) temporally related to the onset of fungal disease |
| Receipt of an allogeneic stem cell transplant |
| Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/day of prednisone equivalent for >3 weeks |
| Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- α blockers, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogues during the past 90 days |
| Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency) |
| Clinical criteria ^b |
| Lower respiratory tract fungal disease ^c |
| The presence of 1 of the following 3 signs on CT: |
| Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign |
| Air-crescent sign |
| Cavity |
| Tracheobronchitis |
| Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis |
| Sinonasal infection |
| Imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs: |
| Acute localized pain (including pain radiating to the eye) |
| Nasal ulcer with black eschar |
| Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit |
| CNS infection |
| 1 of the following 2 signs: |
| Focal lesions on imaging |
| Meningeal enhancement on MRI or CT |
| Disseminated candidiasis ^d |
| At least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks: |
| Small, target-like abscesses (bull's-eye lesions) in liver or spleen |
| Progressive retinal exudates on ophthalmologic examination |
| Mycological criteria |
| Direct test (cytology, direct microscopy, or culture) |
| Mold in sputum, bronchoalveolar lavage fluid, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following: |
| Presence of fungal elements indicating a mold |
| Recovery by culture of a mold (e.g., <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , Zygomycetes, or <i>Scedosporium</i> species) |
| Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents) ^e |
| Aspergillosis |
| Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF |
| Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses |
| β -D-glucan detected in serum |

NOTE. Probable IFD requires the presence of a host factor, a clinical criterion, and a mycological criterion. Cases that meet the criteria for a host factor and a clinical criterion but for which mycological criteria are absent are considered possible IFD.

^a Host factors are not synonymous with risk factors and are characteristics by which individuals predisposed to invasive fungal diseases can be recognized. They are intended primarily to apply to patients given treatment for malignant disease and to recipients of allogeneic hematopoietic stem cell and solid-organ transplants. These host factors are also applicable to patients who receive corticosteroids and other T cell suppressants as well as to patients with primary immunodeficiencies.

^b Must be consistent with the mycological findings, if any, and must be temporally related to current episode.

^c Every reasonable attempt should be made to exclude an alternative etiology.

^d The presence of signs and symptoms consistent with sepsis syndrome indicates acute disseminated disease, whereas their absence denotes chronic disseminated disease.

^e These tests are primarily applicable to aspergillosis and candidiasis and are not useful in diagnosing infections due to *Cryptococcus* species or Zygomycetes (e.g., *Rhizopus*, *Mucor*, or *Absidia* species). Detection of nucleic acid is not included, because there are as yet no validated or standardized methods.

Table 3. Criteria for the diagnosis of endemic mycoses.

| Diagnosis and criteria |
|--|
| Proven endemic mycosis |
| In a host with an illness consistent with an endemic mycosis, 1 of the following: Recovery in culture from a specimen obtained from the affected site or from blood Histopathologic or direct microscopic demonstration of appropriate morphologic forms with a truly distinctive appearance characteristic of dimorphic fungi, such as <i>Coccidioides</i> species spherules, <i>Blastomyces dermatitidis</i> thick-walled broad-based budding yeasts, <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> multiple budding yeast cells, and, in the case of histoplasmosis, the presence of characteristic intracellular yeast forms in a phagocyte in a peripheral blood smear or in tissue macrophages For coccidioidomycosis, demonstration of coccidioidal antibody in CSF, or a 2-dilution rise measured in 2 consecutive blood samples tested concurrently in the setting of an ongoing infectious disease process For paracoccidioidomycosis, demonstration in 2 consecutive serum samples of a precipitin band to paracoccidioidin concurrently in the setting of an ongoing infectious disease process |
| Probable endemic mycosis |
| Presence of a host factor, including but not limited to those specified in table 2, plus a clinical picture consistent with endemic mycosis and mycological evidence, such as a positive <i>Histoplasma</i> antigen test result from urine, blood, or CSF |

NOTE. Endemic mycoses includes histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, sporotrichosis, and infection due to *Penicillium marneffe*. Onset within 3 months after presentation defines a primary pulmonary infection. There is no category of possible endemic mycosis, as such, because neither host factors nor clinical features are sufficiently specific; such cases are considered to be of value too limited to include in clinical trials, epidemiological studies, or evaluations of diagnostic tests.

4.1.3 Tratamiento de las infecciones micóticas invasivas

- Tratamiento preventivo

En general hay 3 amplias estrategias que podrían reducir la incidencia de las infecciones invasivas micóticas en los neonatos con muy bajo peso al nacer:

- Tomar medidas generales de control de las infecciones (lavado de las manos y la manipulación aséptica de los catéteres vasculares).
- Evitar los factores de riesgo modificables, en particular la prescripción racional de los antimicrobianos, minimizar la duración de la nutrición parenteral y la intubación endotraqueal, así como los supresores de la acidez gástrica.
- Aplicar la profilaxis específica con tratamiento antimicótico sistémicos o tópicos no absorbibles.

En varios estudios se plantea que la demora o el fracaso en el inmediato retiro o reemplazo del catéter venoso central en los neonatos con candidemia, incrementa el riesgo de infección

prolongada, mortalidad y trastornos del neurodesarrollo, irreversibles a largo plazo. La remoción o sustitución del catéter en un sitio anatómicamente distinto debe ser llevado a cabo a no ser que esté contraindicado, aún así muchos clínicos podrían elegir la demora en los neonatos más pequeños, inmaduros o enfermos. Dado el rol crítico de una vía vascular segura para administrar nutrición y tratamiento antimicrobiano en estos recién nacidos, deberían realizarse estudios aleatorios controlados con el fin de aclarar esta incertidumbre del retiro precoz o demorado de la línea venosa central.

Algunas investigaciones disponibles evidencian que los agentes antimicóticos tópicos u orales no absorbibles profilácticos, como la nistatina y el miconazol, disminuyen la colonización fúngica de las superficies mucosas y la piel, incluyendo el tracto gastrointestinal en los neonatos con muy bajo peso al nacer; también se evidencia que estos reducen la incidencia de las infecciones micóticas invasivas.

El comienzo precoz de la terapia antimicótica profiláctica podría reducir la morbilidad, mortalidad y la estadía de los pacientes críticamente enfermos, pero el amplio uso de estos agentes pueden desequilibrar el riesgo de toxicidad, los costos y la emergencia de resistencia.

La mortalidad asociada a candidiásis sistémica y toxicidad por el uso de anfotericina B se reporta hasta en un 60% y se está reportando ya en la actualidad resistencia a este medicamento lo que ha obligado a buscar otras alternativas con menores efectos secundarios y mayor efectividad, teniendo entre estos el fluconazol recientemente aprobado por la F.D.A. para el tratamiento de candidiásis sistémica en neonatos, medicamento con muy buena tolerancia y leves efectos adversos. Es un agente antimicótico de la clase de los triazoles, con una potente actividad antimicótica contra *Cándida* SP, *Aspergillus* SP y *Criptococos* SP.

Se absorben bien tanto vía oral como intravenoso, generalmente es bien tolerado, con muy buena penetración al líquido cefalorraquídeo. Su mecanismo de acción es inhibir; concentración de Citocromo P.450 dependiente de la síntesis de Ergosterol. Se excreta principalmente por vía renal. Se administra de la siguiente forma: DOSIS CARGA. 6 mg/ kg vía oral o intravenosa en infusión por bomba en 30 minutos.

La terapia antifúngica empírica debe ser considerada en los pacientes críticamente enfermos con factores de riesgo para la candidiasis invasiva y sin otras causas conocidas de fiebre. Se recomienda administrar, preferiblemente, equinocandinas en pacientes hemodinámicamente inestables, en los que están expuestos a los azoles y en aquellos con colonización, con

especies de *Candida* reconocida como resistente a los azoles. La terapia empírica con fluconazol debe ser considerada en los pacientes no críticos con colonización de especies de *Candida*, sensible a los azoles o sin exposición previa a estos. La profilaxis rutinaria con fluconazol (3 ó 6 mg/kg, 2 veces por semana) reduce la incidencia de candidiasis sistémica en los neonatos prematuros y con peso extremadamente bajo al nacer. (5,7, 10)

- Tratamiento específico

El tratamiento de la candidiásis sistémica ha consistido en Anfotericina B la que tiene una alta toxicidad y muy poca tolerancia en los pacientes; entre sus efectos adversos tenemos: anemia, proteinuria, acidosis tubular, convulsiones, cianosis, fiebre, tromboflebitis etc., ameritando un control estricto de hemograma, electrólitos y pruebas de funcionamiento renal.

- Polienes

Durante décadas, el anfotericín B (deoxicolato) ha constituido la terapia de elección contra las infecciones micóticas invasivas. Desafortunadamente, con frecuencia, no ha sido bien tolerado y se asocia a reacciones adversas agudas relacionadas con la infusión, así como nefrotoxicidad. A finales de las décadas de los 70 y 80, el desarrollo de los azoles (miconazol, ketoconazol, fluconazol e itriconazol) constituyeron una opción terapéutica alternativa para el tratamiento de la candidiasis.

Recientemente, se han puesto disponibles nuevos agentes antimicóticos, lo cual amplía aún más el arsenal antifúngico; estos incluyen: formulaciones lipídicas de anfotericín B (dispersiones coloidales, complejos lipídicos y liposomales), nuevos azoles (voriconazol y posaconazole) así como las equinocandinas (caspofungin, micafungin y anidulafungin). Las formulaciones lipídicas de anfotericín B (dispersión coloidal, complejo lipídico y liposomal) son mejor toleradas que el anfotericín B deoxicolato y han sido usadas fundamentalmente en pacientes que son intolerantes a este o no pueden tolerarlo por su función renal alterada.

- Equinocandinas

Las equinocandinas son un nuevo agente antimicótico que inhibe la síntesis del β -(1,3)-D-glucano en la pared celular del hongo. Estos compuestos son fungicidas in vitro contra *Candida albicans* y *Candida* sp no albicans. Existen 3 agentes disponibles para el uso clínico: caspofungin, micafungin y anidulafungin.

Las equinocandinas presentan una significativa actividad fungicida contra todas las especies de *Candida* y, en estudios clínicos aleatorios, cada ha mostrado éxito en 75 % de los pacientes aproximadamente. Por la eficacia y el perfil de seguridad favorable, las equinocandinas son útiles para la terapia inicial en los pacientes con historia reciente de exposición a los azoles, gravedad de la infección (inestabilidad hemodinámica), alergia o intolerancia a los azoles o el AFTB o alto riesgo de infección con *C. glabrata* o *C. krusei*.

La candidiasis sistémica es una enfermedad iatrogénica de los cuidados intensivos neonatales modernos que merecen atención urgente tanto por su prevención como por su tratamiento efectivo encaminado a minimizar la morbilidad y mortalidad entre los neonatos.

- Triazoles

El fluconazol, triazole que está lejos de tener baja toxicidad, es un compuesto sintético, de la familia de los azoles, que inhibe la enzima responsable de la síntesis de ergosterol en la membrana de la pared celular fúngica. Tiene la ventaja adicional de encontrarse disponible como formulación oral, aunque también en presentación parenteral, además de ser bien absorbido por el tracto gastrointestinal. Las fluctuaciones en el pH gástrico y la presencia de comida no modifican la absorción de este medicamento, el cual muestra poca afinidad para acoplarse a las proteínas plasmáticas, pues son rápidamente distribuidas en los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, y es una terapia apropiada para neonatos con infecciones sanguíneas y del tracto urinario en los cuales la meningitis no haya sido aún diagnosticada. Aunque el fluconazol tiene estas ventajas potenciales comparado con el anfotericín B, no se ha considerado como una opción terapéutica de primera línea establecida, debido a la emergencia de especies de *Candida* fluconazol-resistente, dígase *C. glabrata* y *C. krusei* como patógenos nosocomiales potenciales.

La eliminación de este medicamento es predominantemente renal y la hepatotoxicidad es el efecto indeseable más registrado; no obstante, es el único observado en un pequeño porcentaje de pacientes y resuelve sin necesidad de interrumpir el tratamiento, esta no es una droga fungicida.

- Flucitocina

La flucitocina (5-fluorocitocina) es raramente usada para el tratamiento de los neonatos con muy bajo peso al nacer, por su potencial toxicidad, ausencia de formulación parenteral y la preocupación por la resistencia que rápidamente podría desarrollarse cuando es usada como monoterapia. A pesar de que la flucitocina alcanza buenos niveles en el líquido cefalorraquídeo, se usa combinada con anfotericín B para la terapia de la meningitis micótica; sin embargo, aunque el ATRB obtiene concentraciones fungicidas en el LCR en dichos neonatos y dado su potencial de toxicidad y de interacción medicamentosa, podría ser apropiado reservar la asociación con la flucitocina para aquellos en los que la monoterapia con anfotericín B no haya provocado aclaración en el LCR.

- Tratamiento empírico

Los algoritmos terapéuticos en niños y adultos inmunocomprometidos sugieren administrar la terapia antimicótica tan pronto como sea sospechada la enfermedad, con el fin de minimizar la progresión de la sepsis y al daño orgánico profundo. La adopción de medidas terapéuticas empíricas similares ha sido propuesta para los neonatos con muy bajo peso al nacer.

En un amplio estudio de análisis multivariado se examinaron factores de riesgo y presentaron características que permitieron desarrollar modelos predictivos para las infecciones en neonatos con peso inferior a 1 250 g. Los autores consideran que la terapia empírica está fuertemente recomendada en neonatos con sospecha de infección intrahospitalaria y que poseen también los factores siguientes:

- Edad gestacional menor de 25 semanas
- Trombocitopenia simultánea al hemocultivo positivo
- Edad gestacional de 25-27 semanas e historia de exposición a cefalosporinas de tercera generación o carbapenem, 7 días previos al hemocultivo positivo

Estos datos aún no han sido validados prospectivamente en poblaciones independientes y documentados en estudios controlados aleatorios; no obstante, dadas las limitaciones materiales y lo costoso de los medios de cultivo, se recomienda adoptar medidas similares, siempre teniendo en cuenta la correlación riesgo-beneficio. (5, 10,11)

- Duración del tratamiento

Se recomienda que en neonatos con candidiasis sistémica documentada la terapia antimicótica continúe por 2 semanas luego de la obtención del primer hemocultivo negativo, y que en los recién nacidos con meningitis micótica el tratamiento se extienda hasta más de 4 semanas.

4.2 Metodología

4.2.1 Tipo y diseño de investigación

Ensayo clínico controlado aleatorizado

4.2.2 Unidad de Análisis

Neonatos de muy bajo peso al nacer (<1,500 gr) ingresados en la unidad de área de cuidados críticos de Intermedios e Intensivo de Neonatología

4.2.3 Población y muestra

Muestra para dos proporciones

Neonatos nacidos a partir del año 2013, quienes presenten un peso menor o igual a 1,500 gr.

Se estima una población aproximada, según estadísticas del Hospital Roosevelt en el 2011, de recién nacidos de muy bajo peso al nacer: 106 pacientes.

$$n = \left\| \frac{Z\alpha \sqrt{2\pi c (1 - \pi c)} - Z\beta \sqrt{\pi t (1 - \pi t) + \pi c (1 - \pi c)}}{\pi t - \pi c} \right\|^2$$

Donde:

n= número de muestra

Z α = 1.28 (nivel de confianza 80%)

Z β = -0.84 (nivel de confianza 80%)

πc = 7.1% (porcentaje de pacientes que desarrollan invasión fúngica)

πt = 5.3% (porcentaje estimado a disminuir incidencia)

Utilizando fórmula establecida, da un total de 96 pacientes.

48 pacientes con profilaxis de fluconazol de 3 mg/kg cada 72 horas I.V. durante un período de cuatro semanas si son menores 1500 grs y por seis semanas si son menores de 1000 grs.

48 pacientes que no hayan recibido profilaxis

4.2.4 Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Muy bajo peso al nacer <1,500 gr.
- Ingreso a Unidad de Cuidados Intermedios e Intensivos desde el nacimiento.

Exclusión:

- Neonatos con sobrevida menor a siete días
- Transferencia a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) con más de tres días de vida
- Paciente que inicie con tratamiento con fluconazol durante estudio.

4.2.5 Operacionalización de variables

| Variable | Definición Conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Instrumento |
|----------------------------|---|---|------------------|--------------------|---|
| Infección fúngica invasiva | Infección de tipo oportunista que acontece con mayor frecuencia en paciente inmunodeprimido y en el paciente crítico. | Aislamiento positivo en hemocultivo para <i>Candida</i> en sus distintas cepas | Cualitativa | ---- | Hemocultivos para hongos : SI / NO |
| Peso al nacer | Valor cuantitativo de peso | Obtener peso en gramos por medio de balanza en Labor y partos. | Cuantitativa | Razón | Gramos |
| Factores de Riesgo | Elementos predisponentes al surgimiento de una infección fúngica invasiva | 1.Ventilación Mecánica 2.Enfermedad Gastrointestinal (Enterocolitis Necrotizante) 3.Cirugía Abdominal 4.Antibióticos de amplio espectro 5.Alimentación parenteral | Cualitativa | Nominal | Presencia/ Ausencia |

| | | | | | |
|----------|--------------------------------|-----------------------------|-------------|--|---------------------------------|
| Eficacia | Medida del logro de resultados | Infección / No infección | Cualitativa | | Infección fúngica: SI /NO |
|----------|--------------------------------|-----------------------------|-------------|--|---------------------------------|

V. RESULTADOS

Tabla 1

Descripción de la relación entre profilaxis con fluconazol e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | | Hemocultivo | | Total |
|------------|----|-------------|------|--------|
| | | No | Sí | |
| Profilaxis | Sí | 47 | 1 | 48 |
| | | 97.9% | 2.1% | 100.0% |
| | No | 44 | 4 | 48 |
| | | 91.7% | 8.3% | 100.0% |
| Total | | 91 | 5 | 96 |
| | | 94.8% | 5.2% | 100.0% |

Fuente: Base de datos de ficha de información, en eficacia de profilaxis de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. 2010-2013

Los resultados comparativos en el presente cuadro, muestran la eficacia obtenida según el uso de fluconazol profiláctico. Se observa que 50% de la muestra recibió la profilaxis, y el otro 50% no. Únicamente 1 paciente presentó infección fúngica con la profilaxis. Se obtuvo una diferencia de prevalencia de 6% entre pacientes infectados y no infectados.

Tabla 2

Evaluación de la asociación estadística entre profilaxis con fluconazol e infección fúngica invasiva (n = 96)

| Valor p, Prueba chi cuadrado | Coeficiente de contingencia | OR | IC 95% | |
|------------------------------|-----------------------------|------|--------|--------|
| | | | Inf. | Sup. |
| 0.168 | 0.139 | 4.27 | 0.459 | 39.717 |

Se obtiene un *Odds Ratio* de 4.27, indicando que la población en estudio presenta 4.27 veces mayor probabilidad de presentar infección fúngica sin el uso profiláctico de fluconazol.

Con el valor de confianza, 0.95, existe una probabilidad alta de fallar, si se rechaza la hipótesis del estudio, ya que el valor $p=0.168$ es mayor al error permitido de 0.05. no existe una relación estadísticamente significativa según el valor de p chi cuadrado

El cuanto el coeficiente de contingencia, se indica que existe una relación de ambas variables de 13.9%.

Tabla 3

Descripción de la relación entre sexo e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | | Hemocultivo | | Total |
|-------|-----------|--------------|-------------|---------------|
| | | No | Sí | |
| Sexo | Femenino | 42 | 5 | 47 |
| | | 89.4% | 10.6% | 100.0% |
| | Masculino | 49 | 0 | 49 |
| | | 100.0% | 0.0% | 100.0% |
| Total | | 91 | 5 | 96 |
| | | 94.8% | 5.2% | 100.0% |

Fuente: Base de datos de ficha de información, en eficacia de profilaxis de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. 2010-2013

Tabla 4

| | |
|----------------------------------|----------------------------|
| Valor p, Prueba exacta de Fisher | Coficiente de contingencia |
| 0.025 | 0.233 |

La muestra obtenida de los neonatos con peso menor a 1,500 gramos, consistió en 96 pacientes. Se agruparon en base al resultado del hemocultivo. En cuanto sexo femenino se obtuvo que un 10.6% tuvo un resultado positivo, contra un 0% del sexo masculino. Es de mencionar que 4 de los 5 pacientes que presentaron infección fúngica, presentaban peso menor a 1,000 gramos.

Se encontró una relación estadísticamente significativa, teniendo el 100% de los casos al sexo femenino, según prueba exacta de Fisher, ya que el valor $p=0.025$, fue menor que el valor de error, 0.05. Y una relación de variables de 23%.

Tabla 5

Descripción de la relación entre peso e infección fúngica invasiva (n = 96)

| Peso | Hemocultivo | | Total |
|--------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | No | Sí | |
| 1.0 a 1.5 Kg | 75 98.7% | 1 1.3% | 76 100.0% |
| < 1.0 Kg | 16 80.0% | 4 20.0% | 20 100.0% |
| Total | 91 94.8% | 5 5.2% | 96 100.0% |

Fuente: Base de datos de ficha de información, en eficacia de profilaxis de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. 2010-2013

En la presente tabla, se agruparon los resultados en base a hemocultivos con relación al peso. Obteniendo un 20% de pacientes con infección fúngica quienes tenían un peso menor a 1 kg, en comparación con un 1.3% en pesos de 1.0 a 1.5 kg.

Tabla 6

Evaluación de la asociación estadística entre peso e infección fúngica invasiva (n = 96)

| Valor p, Prueba exacta de Fisher | Coeficiente de contingencia | RR | IC 95% | |
|----------------------------------|-----------------------------|------|--------|--------|
| | | | Inf. | Sup. |
| 0.006 | 0.323 | 15.2 | 1.796 | 128.57 |

Se encontró una relación estadísticamente significativa, en cuanto el peso menor de 1 kg. y la presencia de hemocultivo positivo, según prueba exacta de Fisher, ya que el valor $p=0.006$, fue menor que el valor de error, 0.05. Y en este caso la relación de variables fue aun mayor, con un 32.3%. Se presenta un R.R. de 15.2.

Tabla 7

Descripción de la relación entre ventilación mecánica e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | | Hemocultivo | | Total |
|----------------------|----|-------------|-----------|--------------|
| | | No | Sí | |
| Ventilación Mecánica | No | 6 100.0% | 0 0.0% | 6 100.0% |
| | Sí | 85 94.4% | 5 5.6% | 90 100.0% |
| Total | | 91 94.8% | 5 5.2% | 96 100.0% |

Fuente: Base de datos de ficha de información, en eficacia de profilaxis de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. 2010-2013

En esta tabla se muestran los resultados, en relación al factor de riesgo de ventilación mecánica. De los pacientes infectados, el 100% se encontraba expuesto a dicho factor. Aun así, puede observarse que un 5.6% de los pacientes que presentaron ventilación mecánica, adquirió la infección fúngica.

Tabla 8

Evaluación de la asociación estadística entre ventilación mecánica e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | |
|----------------------------------|----------------------------|
| Valor p, Prueba exacta de Fisher | Coficiente de contingencia |
| 1.000 | 0.06 |

No se encontró una asociación estadísticamente significativa, y la relación entre estas variables resultó de 6%. Así mismo no es posible observar un riesgo relativo por encontrarse un valor nulo en la distribución.

Tabla 9

Descripción de la relación entre enfermedad gastrointestinal e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | | Hemocultivo | | Total |
|--------------------------------|----|-------------|------------|--------------|
| | | No | Sí | |
| Enfermedad Gastrointestinal | No | 81 97.6% | 2 2.4% | 83 100.0% |
| | Sí | 10 76.9% | 3 23.1% | 13 100.0% |
| Total | | 91 94.8% | 5 5.2% | 96 100.0% |

Fuente: Base de datos de ficha de información, en eficacia de profilaxis de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. 2010-2013

En esta tabla se muestran los resultados, en relación al factor de riesgo de enfermedad gastrointestinal. De los pacientes con dicho factor, un 23.2% resultó positivo, y quienes no tenían este factor se infectó un 2.4%., siendo una diferencia de 21% en la prevalencia.

Tabla 10

Evaluación de la asociación estadística entre enfermedad gastrointestinal e infección fúngica invasiva (n = 96)

| Valor p, Prueba exacta de Fisher | Coeficiente de contingencia | RR | IC 95% | |
|---|-----------------------------------|------|--------|--------|
| | | | Inf. | Sup. |
| 0.017 | 0.303 | 9.57 | 1.765 | 51.953 |

Se encontró una relación estadísticamente significativa, con prueba exacta de Fisher, ya que el valor $p=0.017$, fue menor que el valor de error, 0.05. Obteniendo una relación entre variables de 30% y un riesgo relativo de 9.57

Tabla 11

Descripción de la relación entre cirugía e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | | Hemocultivo | | Total |
|---------|----|-------------|------------|--------------|
| | | No | Sí | |
| Cirugía | No | 84 97.7% | 2 2.3% | 86 100.0% |
| | Sí | 7 70.0% | 3 30.0% | 10 100.0% |
| Total | | 91 94.8% | 5 5.2% | 96 100.0% |

Fuente: Base de datos de ficha de información, en eficacia de profilaxis de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. 2010-2013

Esta tabla muestra los datos, relacionando al factor de riesgo cirugía, usualmente gastrointestinal. Los pacientes infectados con una cirugía presente fue de 30%, en comparación con un 2.3% de los que no recibieron tratamiento quirúrgico.

Tabla 12

Evaluación de la asociación estadística entre cirugía e infección fúngica invasiva (n = 96)

| Valor p, Prueba exacta de Fisher | Coeficiente de contingencia | RR | IC 95% | |
|--|-----------------------------------|------|--------|--------|
| | | | Inf. | Sup. |
| 0.007 | 0.356 | 12.9 | 2.44 | 68.188 |

Se encontró una relación estadísticamente significativa, según prueba exacta de Fisher, ya que el valor $p=0.007$ fue menor que el valor de error, 0.05; y una relación de variables, de mayor valor, en 35.6%.

Tabla 13

Descripción de la relación entre antibiótico de amplio espectro e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | | Hemocultivo | | Total |
|-----------------------------|----|--------------|-----------|--------------|
| | | No | Sí | |
| Antibiótico amplio espectro | No | 22 100.0% | 0 0.0% | 22 100.0% |
| | Sí | 69 93.2% | 5 6.8% | 74 100.0% |
| Total | | 91 94.8% | 5 5.2% | 96 100.0% |

Fuente: Base de datos de ficha de información, en eficacia de profilaxis de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. 2010-2013

En esta tabla, los resultados muestran una relación de pacientes que tuvieron tratamiento con antibióticos de amplio espectro con los que resultaron infectados. De ellos, el 100% de los pacientes con hemocultivo positivo presentaba este factor asociado.

Tabla 14

Evaluación de la asociación estadística entre antibiótico de amplio espectro e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | |
|----------------------------------|----------------------------|
| Valor p, Prueba exacta de Fisher | Coficiente de contingencia |
| 0.586 | 0.27 |

No se encontró una asociación estadísticamente significativa, y la relación entre estas variables resultó de 27%. Así mismo no es posible observar un riesgo relativo por encontrarse un valor nulo en la distribución.

Tabla 15

Descripción de la relación entre alimentación parenteral (APT) e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | | Hemocultivo | | Total |
|-------------------------|----|--------------|-----------|--------------|
| | | No | Sí | |
| Alimentación Parenteral | No | 39 100.0% | 0 0.0% | 39 100.0% |
| | Sí | 52 91.2% | 5 8.8% | 57 100.0% |
| Total | | 91 94.8% | 5 5.2% | 96 100.0% |

Fuente: Base de datos de ficha de información, en eficacia de profilaxis de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. 2010-2013

En esta tabla, se evidencia la relación de pacientes que requirieron alimentación parenteral con los que resultaron infectados. De la misma manera, el 100% de los pacientes con hemocultivo positivo presentaba este factor asociado.

Tabla 16

Evaluación de la asociación estadística entre APT e infección fúngica invasiva (n = 96)

| | |
|----------------------------------|------------------------------|
| Valor p, Prueba exacta de Fisher | Coefficiente de contingencia |
| 0.078 | 0.19 |

No se encontró una asociación estadísticamente significativa, y la relación entre estas variables resultó de 19%. Así mismo no es posible observar un riesgo relativo por encontrarse un valor nulo en la distribución.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En el período neonatal, los problemas infecciosos son la causa más importante de morbimortalidad, especialmente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. La etiología ha sido cambiante en los últimos años y se reportan causas diferentes notables de unos hospitales a otros. Una de las etiologías aisladas en las últimas décadas ha sido por distintas especies de *Cándida*, que en algunas Unidades de cuidados intensivos resultaron ser el patógeno nosocomial más frecuente.

La incidencia de infección fúngica resulta difícil de establecer debido a problemas en el reconocimiento precoz de los signos y síntomas y a dificultades para confirmar el diagnóstico por las pruebas de laboratorio. Los tests serológicos habituales no son del todo fiables y los cultivos de líquidos corporales pueden ser positivos de manera intermitente e incluso cultivos positivos pueden ser interpretados como colonización o contaminación. Sin embargo un método para diagnosticar es considerado un hemocultivo positivo, que se correlacionará con la clínica y se determinarán factores de riesgo que puedan haber sido de predisposición.

Se ha sugerido que en pacientes inmunocomprometidos se inicie la terapia antimicótica tan pronto como se tenga sospecha, con fin de evitar o minimizar la sepsis o daño a órgano blanco. En base a ello se ha implementado la profilaxis con antimicóticos.

Durante el presente estudio, se determinó la incidencia de candidiasis invasiva, comparando pacientes quienes no recibieron profilaxis con fluconazol con los pacientes que si la recibieron, luego de implementar como protocolo intrahospitalario su uso.

Se tomó una muestra de 96 pacientes neonatos de muy bajo peso al nacer que requirieron en las primeras 72 horas de vida, atención en sala de cuidados intensivos. La mitad de la muestra no recibió la profilaxis, los cuales fueron pacientes atendidos durante el año 2010, ya que aun no se encontraba protocolizado la profilaxis con fluconazol. La siguiente mitad recibió de la profilaxis y se les dio un seguimiento durante su uso.

Los resultados finales sobre eficacia, no rechazan la hipótesis que el uso profiláctico de fluconazol prevenga infecciones fúngicas, ya que el valor p , es mayor que el valor de error

permitido, para tener un valor de confianza de 95%, obteniendo un 17% de probabilidad de sesgo. Con ello, no se puede descartar la importancia y utilidad profiláctica.

En la recolección total de los pacientes con hemocultivos para *Candida albicans*, se obtuvo que únicamente 5 pacientes resultaron positivos. Luego se realizó de manera comparativa, la incidencia de la infección con el uso profiláctico. Obteniendo así que la eficacia en su uso resultó con un O.R de 4.27, indicando que esta es la probabilidad de efectividad de la profilaxis. Estadísticamente resulta significativa la diferencia, dicho así debe continuar el uso de antimicótico de manera profiláctica en neonatos de muy bajo peso y evitar en la medida de lo posible que se asocien factores de riesgo que puedan predisponer a una invasión fúngica.

Durante el estudio se tomaron muestra de dos períodos distintos por lo que el análisis de este estudio es con fin estadístico y de manera descriptiva se presentan los resultados. Por ello para los factores de riesgo asociados, se realizaron valores de contingencia para determinar el porcentaje en que se relacionan, para establecer los que resultaron más significativos al asociarlos con una infección fúngica invasiva.

Se realizaron tablas de contingencia, para determinar la relación entre variables, las cuales presentaban la infección fúngica según cultivo en sangre positivo con los factores asociados. El sexo femenino tuvo más afectación. Esa asociación fue estadísticamente significativa. La asociación entre sexo e infección fue de 23%, sin embargo comparando la asociación entre infección y peso, ella resultó en 32%, siendo de principal referencia que mientras menor peso al nacer presentes, existe más probabilidad de presentar fungemia.

Con el resto de factores de riesgo, aunque idealmente se requiere estudio de casos y controles o cohortes, se determinó en cada situación la asociación entre variables. Obteniendo que existe mayor relación de presentar infección fúngica, los casos asociados con una intervención quirúrgica y de enfermedad gastrointestinal como una enterocolitis necrotizante, ya que presentaron una relación mayor del 30%, seguido de los antibióticos de amplio espectro.

6.1 Conclusiones

- 6.1.1 Resulta efectiva la terapia profiláctica con fluconazol para la prevención de infección fúngica invasiva en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, ya que previene cuatro veces más dichas infecciones.

- 6.1.2 La incidencia que se obtuvo en años previos, antes de la implementación de fluconazol profiláctico, para la prevención de infecciones fúngicas resulta superior a la evidenciada actualmente, ya que se obtuvo una incidencia de 4 por cada 100, contra 1 por cada 100 recién nacidos de muy bajo peso.

- 6.1.3 Los factores de riesgo predisponentes que presentaron mayor relación para presentar infecciones fúngicas identificados fueron el peso al nacer, seguido de enfermedades gastrointestinales y encontrarse expuestos a cirugía.

6.2 Recomendaciones

- 6.2.1 Continuar con la profilaxis con fluconazol desde el nacimiento a todo paciente con un peso menor a 1,500 gramos al nacimiento, independientemente de factores de riesgo asociados.

- 6.2.2 Realizar posteriormente un estudio de casos y controles de manera que pueda realizarse en el mismo período de estudio, para determinar si existen factores asociados no evaluados en este estudio.

- 6.2.2 Procurar la manera de disminuir la incidencia de las enfermedades gastrointestinales en la unidad de neonatología, así como determinar adecuadamente el tratamiento quirúrgico, por ser los factores con mayor asociación estadística. Seguido del uso discriminado de los antibióticos de amplio espectro y la duración de los mismos, como de alimentación parenteral.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manzoni, Paolo M.D., Ilaria Stolfi, M.D., Lorenza Pagni, M.D., Lidia Decembrino. NEJM. A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates. NEJM, Volume 356:2483-2495 June 14, 2007 Number 24
2. Guerra Valencia, Eduardo Miguel M.D., José Armando Guerra Valencia M.D., Enrique Bambarén Paez M.D., Jaime Zegarra Dueñas. Candidiasis Sistémica en la UCI neonatal del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Costa Rica 2006.
3. Aziz M, Patel A, et al. Efficacy of fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infection in extremely low birth weight infants. Ped Infect Dis J 2010;29(4):352-6. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXIII Núm. 92
4. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T et al. Fluconazole for prophylaxis against *Candida* rectal colonization in the very low birth weight infant. Pediatrics 2001; 107: 293-8
5. MsC. Yalili Pouymiró Brooks, MsC. Iarmila Pouymiró Brooks y Dr. Pedro Omar Pouymiró Pubillones. Infección sistémica por *Candida* en unidades de cuidados intensivos neonatales. Policlínico Municipal, Santiago de Cuba, Cuba. 2007
6. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ. Candidemia in neonatal intensive care units. J Pediatr Infect Dis 2006; 25:224-9.
7. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR et al. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States. Pediatrics 2006; 117:1680-7.
8. Brecht M, Clerihew L, Mc Guire W. Prevention and treatment of invasive infection in very low birth weight infants. Arch Dis Fetal Neonatal Ed 2009; 94(1):65-9.

9. Saiman L, Ludington E, Dawson JD. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1119-24.

10. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E. The use of fluconazole in neonatal intensive care units. *Arch Dis Child* 2009; 94:983-87.

11. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010; 126:865-73.

VIII. ANEXOS

8.1 Boleta de Recolección de Datos

Eficacia del uso profiláctico de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la prevención de infección fúngica invasiva en la Unidad de cuidados de área crítica de Neonatología del Hospital Roosevelt

| DATOS GENERALES: | |
|---|---|
| Nombre: _____ Fecha _____ | |
| Nacimiento: _____ | |
| Registro: _____ Sexo: _____ Servicio: _____ Peso: _____ | |
| Estancia Hospitalaria: _____ | |
| PROFILAXIS: SI _____ NO: _____ DOSIS: _____ DURACIÓN: _____ | |
| FACTORES DE RIESGO | |
| Ventilación Mecánica: SI__ NO__ Duración: _____ | |
| Enfermedades Gastrointestinales: SI__ NO__ Especificar: _____ | |
| Cirugía: SI__ NO__ Especificar: _____ | |
| Antibióticos de amplio espectro: SI__ NO__ Cual?: _____ Duración: _____ | |
| Alimentación parenteral: SI__ NO__ Duración: _____ | |
| Otros (s): _____ | |
| CULTIVOS | |
| Hemocultivo: Fecha: _____ POSITIVO: _____ NEGATIVO: _____ Especificar: _____ | Hemocultivo: Fecha: _____ POSITIVO: _____ NEGATIVO: _____ Especificar: _____ |
| Hemocultivo: Fecha: _____ POSITIVO: _____ NEGATIVO: _____ Especificar: _____ | Hemocultivo: Fecha: _____ POSITIVO: _____ NEGATIVO: _____ Especificar: _____ |

8.2 Consentimiento Informado

Eficacia del uso profiláctico de fluconazol en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la prevención de infección fúngica invasiva en la Unidad de cuidados de área crítica de Neonatología del Hospital Roosevelt

Esta investigación busca determinar el uso de antimicóticos, los cuales son medicamentos que se utilizan en contra de hongos, que serán administrados desde el ingreso del paciente a una unidad de cuidados de intermedios o intensivo, que ayudará a prevenir dichas infecciones por hongos, ya que se han reportado estudios que evidencian resultados buenos o favorables.

La investigación será observacional, ello quiere decir que su hijo recibirá tratamiento que necesite o requiera, y únicamente se evaluará la evolución y los resultados de cultivos en sangre para detectar el hongo. El manejo crítico del paciente no cambiará en lo absoluto, durante su estancia hospitalaria. El medicamento que se administrará es el fluconazol.

La participación en este estudio es de manera voluntaria, y tiene la libertad de retirar del estudio al paciente en el momento que lo desee. La información obtenida del paciente para dicho estudio será utilizada estrictamente con fines académicos protegiendo la privacidad de cada uno de los participantes

He leído el presente documento y he decidido que mi hijo (a) _____ participe en el estudio. Estoy enterado (a) del mismo, el cual consiste en la implementación de uso profiláctico de fluconazol para prevención de infecciones por hongos. Habiéndome informado y aclarado dudas sobre la realización de este estudio.

Encargado de paciente

Nombre: _____ Firma: _____

Identificación: _____ Fecha: _____

Parentesco: _____

Testigo: _____ Firma: _____

Identificación: _____ Fecha: _____

Firma del Investigador: _____ Fecha: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "EFICACIA USO PROFILÁCTICO DE FLUCONAZOL EN RECIÉN NACIDOS DE MUY BAJO PESO AL NACER EN LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA, para pronósticos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.