Candidiasis sistémica neonatal

Dra. Alejandra Reyes Jiménez Hospital Félix Bulnes Cerda

Epidemiología y trasmisión.

- Organismo comensal que coloniza la piel, el tracto gastrointestinal y el tracto genitourinario femenino.
- 5% de colonización gastrointestinal de RN ingresados a UCIN.
- 50% al final de la primera semana y 75% al primer mes de vida
- Más de una especie puede estar colonizando a un paciente.

Epidemiología Cándida en prematuros

Muy bajo peso <1500 g

- Colonización hasta 60%
- Infección 1-7%
- Mortalidad: 30%

Bajo peso extremo peso <1000 g

- Colonización: hasta 70%
- Infección: 10%
- Mortalidad: 45%
- Retraso neurodesarrollo: 73%

Stoll. Pediatrics 2002; 110:285-91 Benjamin. Pediatrics 2006;11:84-92

RN < o igual 1500grs PN

- 1,4% de las infecciones precoces ocurren por Cándidas especies.
- 2,6%- 16.7% de las infecciones tardías
- 20% de las infecciones tardías en RN<1000grs

Epidemiología

- Predominan las infecciones por C. albicans
- En los últimos 10 años han aumentado las infecciones por C. glabrata y parapsilosis

Mecanismos de transmisión

Transmisión vertical

 Transmisión por vía ascendente desde tracto gastrointestinal o genitourinario de la madre

Transmisión horizontal

Origen nosocomial

Transmisión horizontal



- Cultivos de manos del personal en UCIN: 5% C. albicans, 19% C.parapsilosis.
- ➤ Procedimientos invasores: VM, CVC, CUP.
- Saiman. Ped Inf Dis2001;20:1119-24

Estudio	Stoll	Mackhoul	Stoll	López
Año publicación	1996	2002	2002	2003
N° pacientes	7861	5555	6956	1615
N° centros	12	28	15	27
País	USA	Israel	USA	España
Sepsis por hongos Incidencia Mortalidad	3,2 28	3,8 28	2,6 32	3,5 21
Mortalidad global	7	9	7	_

Especie Candida	UCIN
C. albicans	58%
C. parapsilosis	34%
C. glabrata	2%
C. tropicalis	4%
otras	2%

Pediatrics 2006;117:1680-87

CANDIDIASIS

- C.albicans
- C. parapsilosis
- C.glabrata
- C.krusei

C. parapsilosis

 aislada del las
 manos del
 personal de salud.

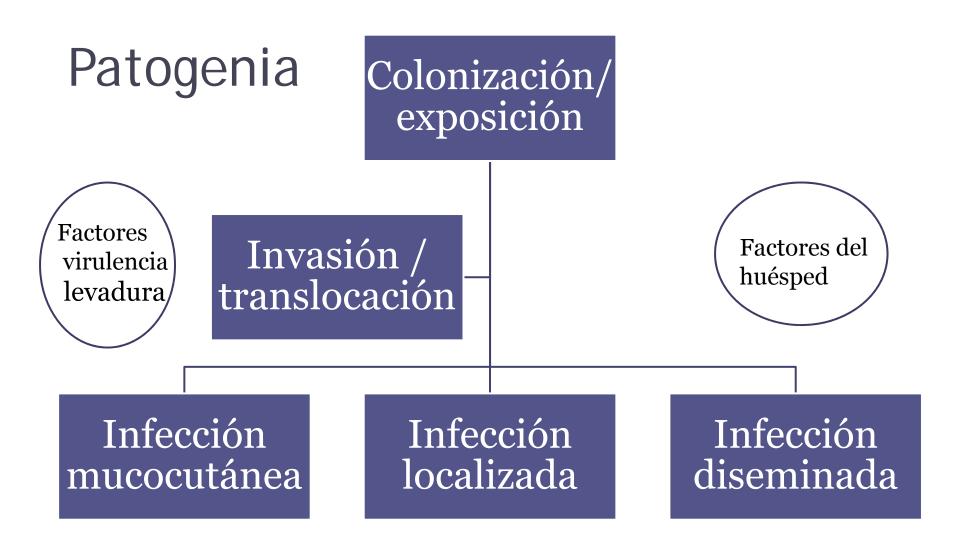
PATOGENIA

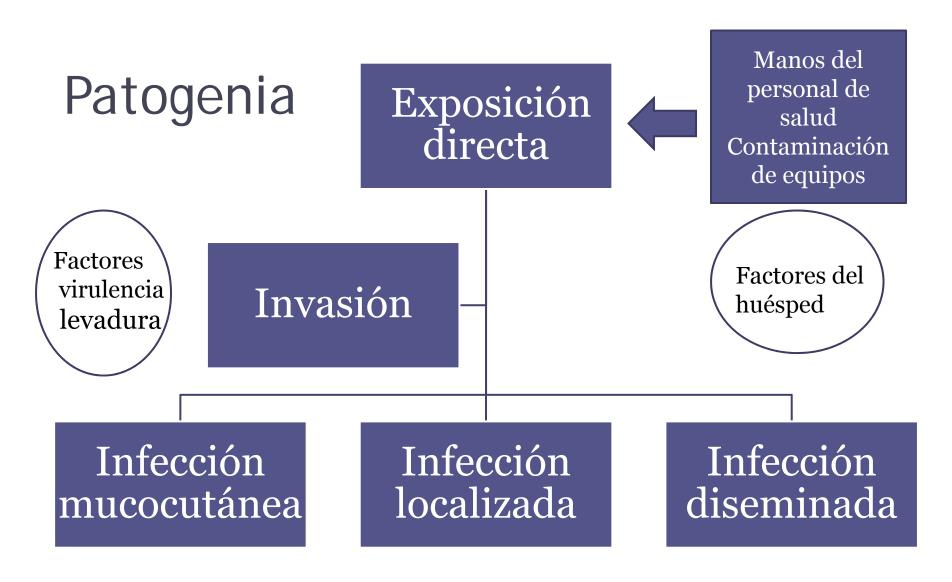
COLONIZACIÓN

TRASMISIÓN VERTICAL:

Vaginitis por Cándida Mecanismo ascendente RPM

Infección transplacentaria Lactancia matera (Mastitis por Cándida) TRASMISIÓN PERINATAL





Factores de riesgo candidiasis diseminada

- Colonización
- Prematuridad (<1500 grs)
- Tiempo de hospitalización
- Antimicrobianos de amplio espectro
- CVC
- Intubación endotraqueal, VM
- Nutrición parenteral (lípidos)
- ECN
- Cirugía abdominal
- Corticoides Aumento de la adherencia al enterocito

Formas de presentación clínica

- Candidiasis congénita
- Candidiasis mucocutánea
 - Candidiasis orofaríngea
 - Dermatitis del pañal
- Candidiasis sistémica
 - Candidemia
 - Infección CVC
 - Candidiasis renal
 - Candidiasis SNC
 - Endoftalmitis por Candida sp.



FIGURE 4: Congenital candidiasis

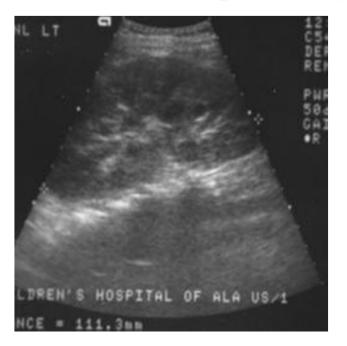
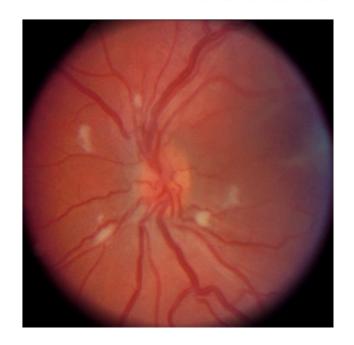
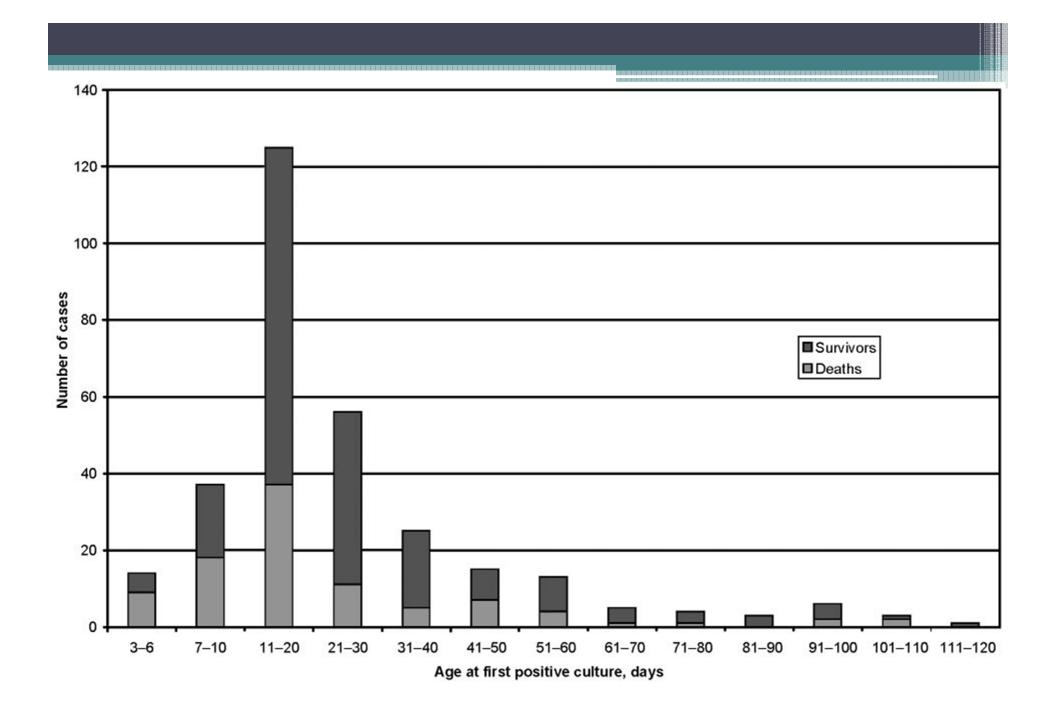


FIGURE 5: Neonatal candidiasis



Síndrome clínico	Candidiasis orofaríngea	Candidiasis congénita	Infección CVC	candidemia	Candidiasis diseminada
edad	RN, lactante 3% Edad media 9-10 días	RN <24hrs	>7 días	>7 días	>7 días
F. de riesgo	Asfixia NN colonización Partovaginal	RPM, cuerpo extraño utero	CVC		
presentación	Placas blanquecinas	Rash MP o vesiculas, neumonía PT C. Sistémica en PT	sepsis	sepsis	Sepsis compromiso multiorgánico
diagnóstico	Examen físico	Examen físico cultivo lesión	hemocultivos por CVC	hemocultivos	hemocultivos, orina,LCR, clínica, imagenes
Compromiso multiorgánico	no	Raro, puede en PT	Raro, endocarditis	común en RNMBP	Riñón, SNC, retina, corazón
tratamiento	Tópico, oral	Tópico, IV	Remoción CVC, IV	IV	IV
pronóstico	excelente	Excelente, salvo PT	Bueno, sin diseminación	Bueno, malo en RNMBP	Pobre

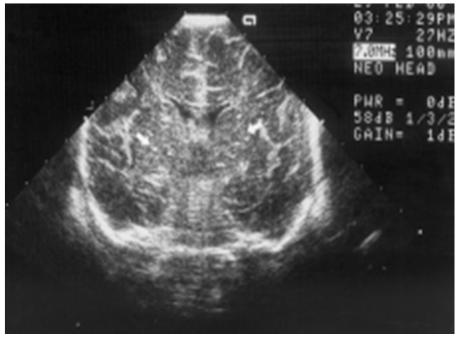


Candidiasis sistémica / SNC

- Candidiasis SNC acompaña al 50% de las candidiasis sistémicas en RN <1000grs.
- Meningitis, Abscesos, Ventriculitis, Vasculitis, Inflamación ependimal

Candidiasis SNC





- Med J Vol. 29 No. 4 (Suppl)
- September 2006

Endoftalmitis

- Se presenta en el 6% de los RN con candidiasis sistémica.
- Factor de riesgo: + de4días con hemocultivos +
- Aumenta la incidencia de Retinopatía grave del 69% al 95%
- Aumenta requerimiento de tratamiento con laser al 85%

Diagnóstico candidiasis neonatal

- Candidiasis mucocutánea
 - Examen directo (tinción calcofluor)
 - Cultivo de lesiones
 - Biopsia de lesiones

Diagnóstico candidiasis neonatal

- Candidiasis diseminada
 - Hemocultivos automatizados (baja sensibilidad), cultivo CVC
 - Cultivo LCR
 - Antígenos (β D glucanos) (S:85%; E: 95%)
 - Biología molecular (RPC)
 - Imágenes
 - ecocardiograma
 - ecografía abdominal, renal
 - fondo de ojo

Guías IDSA tratamiento candidiasis neonatal

Presentación clínica	Terapia elección	alternativa
Candidemia, candidiasis diseminada	Anfotericina B –d 1mg/kg/día (AII)	Anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/día (BIII)
	Fluconazol IV 12 mg/kg/día (BII)	

Nuevas terapias: Caspofungina

- 10 RN PT con candidiasis sistémica
 - C. albicans (4), C. parapsilosis (3), C. tropicalis (2), C.glabrata
 (1).
 - Candidemia persistente (13-49 días), 80% Candida sp. R a fluco.
 - 1 caso de meningitis y C.renal, otro 2 endocarditis.
 - Caspofungina 2 mg/kg/d.
 - Negativización de hemocultivos a 3-7 días, respuesta clínica.
 - Función hepática y renal normal, sin EA

Odio C. Ped Inf Dis

2004;23:1093

Nuevas terapias: Caspofungina

- 13 RNPT 24-28 sem <1000 g con candidemia
 - C. albicans (6), parapsilosis (6), tropicalis (1)
 - Candidemia persistente (6-30 días)
 - Negativización de hemocultivos en 11, mediana 3 días
 - Hipokalemia, aumento transaminasas

Natarajan. J Perinat

2005;25:770-775

Nuevas terapias

Equinocandinas	Dosis	Indicaciones	Toxicidad
Caspofungina	1-2 mg/kg/día ó 50 mg/m2	Candidiasis sistémica grave o refractaria. Insuficiencia renal	Mínimo, potencial, monitorear función renal y hepática
Micafungina	0,75-3 mg/Kg/día	Candidiasis sistémica grave o refractaria . Insuficiencia renal	Mínimo, potencial, monitorear función renal y hepática

Profilaxis de candidiasis en prematuros

FLUCONAZOLE PROPHYLAXIS AGAINST FUNGAL COLONIZATION AND INFECTION IN PRETERM INFANTS

DAVID KAUFMAN, M.D., ROBERT BOYLE, M.D., KEVIN C. HAZEN, Ph.D., JAMES T. PATRIE, M.S., MELINDA ROBINSON, R.N., AND LEIGH GOODMAN DONOWITZ, M.D.

- Estudio prospectivo, randomizado.
- Evaluar la seguridad y eficacia del fluconazol en la prevención de colonización e infección invasora por *Candida* en RNPT <1000 g.
- <1000 g , < de 5 días de vida, CVC y VM.
- Fluconazol 3 mg/kg por 6 sem.

N Engl J Med 2001;345:1660-

FLUCONAZOLE PROPHYLAXIS AGAINST FUNGAL COLONIZATION AND INFECTION IN PRETERM INFANTS

DAVID KAUFMAN, M.D., ROBERT BOYLE, M.D., KEVIN C. HAZEN, Ph.D., JAMES T. PATRIE, M.S., MELINDA ROBINSON, R.N., AND LEIGH GOODMAN DONOWITZ, M.D.

TABLE 2. EFFECTS OF FLUCONAZOLE PROPHYLAXIS ON FUNGAL COLONIZATION.*

EVIDENCE OF COLONIZATION	FLUCONAZOLE GROUP (N=50)	PLACEBO GROUP (N=50)	DIFFERENCE IN RISK (95% CI)	P Value
	no. of infar	nts (%)		
≥1 site	11 (22)	30 (60)	0.38 (0.18 to 0.56)	0.002
≥2 sites	9 (18)	26 (52)	0.34 (0.14 to 0.52)	0.003
Any fungal species				
Śkin	10(20)	24 (48)	0.28 (0.07 to 0.47)	0.008
Stool	9 (18)	27 (54)	0.36 (0.16 to 0.54)	0.003
Nasopharynx	1(2)	21 (42)	0.40 (0.21 to 0.57)	0.002
Umbilicus	2 (4)	6 (12)	0.08 (-0.08 to 0.24)	0.40
Candida albicans				
Any site	3 (6)	14(28)	0.22 (0.03 to 0.40)	0.02
Skin	1(2)	10 (20)	0.16 (-0.002 to 0.33)	0.05
Stool	3 (6)	13 (26)	0.20 (0.02 to 0.38)	0.03
Nasopharynx	0	11 (22)	0.22 (0.06 to 0.39)	0.005
Umbilicus	0	4 (8)	0.08 (-0.05 to 0.23)	0.31

FLUCONAZOLE PROPHYLAXIS AGAINST FUNGAL COLONIZATION AND INFECTION IN PRETERM INFANTS

DAVID KAUFMAN, M.D., ROBERT BOYLE, M.D., KEVIN C. HAZEN, Ph.D., JAMES T. PATRIE, M.S., MELINDA ROBINSON, R.N., AND LEIGH GOODMAN DONOWITZ, M.D.

Fluconazol

Placebo

Infección: 0/50

Infección: 10/50

Dif R: 0,2 (0,04-0,36)

Mortalidad 4/50

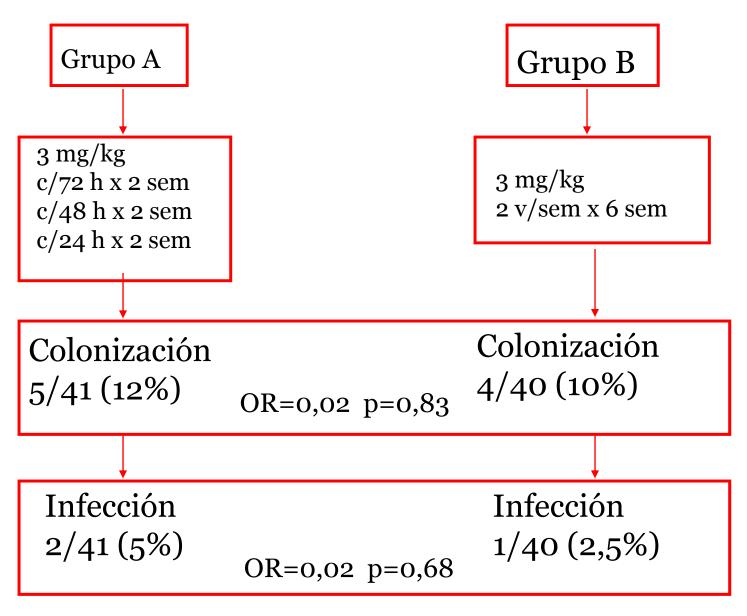
Mortalidad 10/50

Kaufman, 2005

- Estudio prospectivo randomizado, doble ciego.
- RNPT<1000 g <5 días, CVC o VM.
- Comparar dos esquemas de fluconazol
- Grupo A: 3 mg/kg c/72 h- 48 h- 24 h x 6 sem
- Grupo B: 3 mg/kg 2 veces/sem x 6 sem

Kaufman. J Pediatr 2005;147:172-9

Kaufman, 2005



ORIGINAL ARTICLE

A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates

Paolo Manzoni, M.D., Ilaria Stolfi, M.D., Lorenza Pugni, M.D., Lidia Decembrino, M.D.,

- Estudio prospectivo, doble ciego, controlado.
- Evaluar la eficacia de fluconazol a dosis de 3 mg y 6 mg/kg vs. placebo en la prevención de colonización e infección por *Candida*.
- Período 15 m, <1500 g (30 días) y <1000 g (45 días)
- N=322

N Engl J Med 2007;356:2483-95

A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates

Paolo Manzoni, M.D., Ilaria Stolfi, M.D., Lorenza Pugni, M.D., Lidia Decembrino, M.D.,

Variable		Treatme	ent Group		
	6 mg and 3 mg of Fluconazole (N = 216)	6 mg of Fluconazole (N = 112)	3 mg of Fluconazole (N=104)	Placebo (N = 106)	
		no./tota	ıl no. (%)		
Invasive fungal infection					
All patients	7/216 (3.2)	3/112 (2.7)	4/104 (3.8)	14/106 (13.2)	
Birth weight	r	0=0,005	p=0,02		
<1000 g	3/98 (3.1)	, 0,000	p 0,02	6/43 (14.0)	
1000–1500 g	4/118 (3.4)			8/63 (12.7)	
<750 g	1/44 (2.3)			3/18 (16.7)	
750–1500 g	6/172 (3.5)			11/88 (12.5)	
Gestational age <27 wk	2/35 (5.7)			3/12 (25.0)	
Infections caused by natively fluconazole-resistant candida species	1/7 (14.3)	1/3 (33.3)	0	1/14 (7.1)	
Progression from colonization to invasive fungal infection					
All patients	7/19 (36.8)	3/11 (27.3)	4/8 (50.0)	14/31 (45.2)	
Colonization					
Overall colonization (at least 1 site)	19/216 (8.8)	11/112 (9.8)	8/104 (7.7)	31/106 (29.2)	o = 0
Natively fluconazole-resistant candida species	3/216 (1.4)	2/112 (1.8)	1/104 (1.0)	2/106 (1.9)	
At baseline	9/216 (4.2)	5/112 (4.5)	4/104 (3.8)	5/106 (4.7)	
Birth weight					
<1000 g	9/98 (9.2)			14/43 (32.6)	
1000–1500 g	10/118 (8.5)			17/63 (27.0)	
750–1500 g	14/172 (8.1)			26/88 (29.5)	
Death					
From any cause before hospital discharge	18/216 (8.3)	9/112 (8.0)	9/104 (8.7)	10/106 (9.4)	
Attributable to fungal infection	0	0	0	2/106 (1.9)	

Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Review)

THE COCHRANE COLLABORATION®

Clerihew L, Austin N, McGuire W

Analysis I.I. Comparison I Systemic antifungal agent versus placebo or no drug, Outcome I Death prior to hospital discharge.

Review: Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants

Comparison: I Systemic antifungal agent versus placebo or no drug

Outcome: I Death prior to hospital discharge

Study or subgroup	Fluconazole	Placebo	Risk Ratio	Weight	Risk Ratio
	n/N	n/N	M-H,Fixed,95% CI		M-H,Fixed,95% CI
Kaufman 2001	4/50	10/50	-	19.7 %	0.40 [0.13, 1.19]
Kicklighter 2001	5/53	10/50	· •	20.3 %	0.47 [0.17, 1.28]
Manzoni 2007a	18/216	10/106		26.5 %	0.88 [0.42, 1.85]
Parikh 2007	17/60	17/60	-	33.5 %	1.00 [0.57, 1.77]
Total (95% CI)	379	266	-	100.0 %	0.74 [0.51, 1.09]
Total events: 44 (Fluconaz	zole), 47 (Placebo)				
Heterogeneity: $Chi^2 = 3.2$	28, df = 3 (P = 0.35); I^2 =	=9%			
Test for overall effect: Z =	= 1.52 (P = 0.13)				
			0.2 0.5 I 2 5		

Favours fluconazole

Favours placebo

Conclusiones

- Fluconazol IV reduce la incidencia de candidiasis invasora en RNPT< 1500 g.
- Demostrado en <1000 g. (mayor riesgo)
- Reducción de mortalidad es discutible.
- Resultados dependen de la incidencia de infección.
- Efecto en colonizados vs. no colonizados (densidad, presión de colonización)
- Efecto a largo plazo: toxicidad, resistencia.

Conclusiones



- Decisión depende de epidemiología local.
- Mejorar sospecha clínica y métodos diagnósticos
- Tasas altas: ojo ¿brote?
 - Control de infecciones
 - Control de antimicrobianos
 - Manejo procedimientos invasores (CVC, VM)

Conclusiones

- Evaluación de la intervención.
- Evaluar toxicidad, resistencia a largo plazo
- Deben controlarse medidas probadamente efectivas en prevención de infecciones:
 - higiene de manos
 - manejo de procedimientos invasores



GRACIAS