

Infecciones nosocomiales por *Candida* y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso

S. Torres Claveras, M. Dupla Arenaz, R. Pérez Delgado, Y. Aliaga Mazas y V. Rebage Moisés

Unidad Neonatal. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Objetivo

Analizar la trombocitopenia como marcador precoz de las sepsis tardías por *Candida*. Determinar la existencia en los recién nacidos sépticos de diferencias en el recuento plaquetario según el agente etiológico responsable de la infección.

Material y métodos

Revisión retrospectiva de 42 recién nacidos con sepsis tardías confirmadas por hemocultivo en nuestro servicio desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2004, incluyéndose únicamente los primeros episodios infecciosos. El principal parámetro analizado fue la incidencia de trombocitopenia en función de los gérmenes causantes de sepsis (bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos). El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 11.5. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar. Para comparar los grupos se utilizaron en el caso de variables cualitativas la prueba de chi al cuadrado y en el caso de las variables cuantitativas tras realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov se usaron para las variables paramétricas la prueba de ANOVA y para las variables no paramétricas la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

De un total de 1.757 recién nacidos se diagnosticaron 42 sepsis tardías (2,3%). La edad de gestación y peso de los recién nacidos sépticos fueron de $31 \pm 4,9$ semanas (24-41,5) y 1.618 ± 911 g (750-4.070 g). Había 34 varones (81%) y 8 mujeres (19%). El estudio comparativo no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de gérmenes, excepto en el peso al nacer, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), días de tubo torácico, días de ventilación mecánica, anti-bioterapia previa a la sepsis y trombocitopenia.

Fueron sepsis grampositivas el 47,6%; gramnegativas, el 33%, y fúngicas, el 19%. La única responsable de las sepsis fúngicas fue *Candida*, principalmente *C. glabrata* (50%),

seguida de *C. albicans* (37,5%) y *C. parapsilosis* (12,5%). El marcador de infección de sepsis por *Candida* más importante fue la trombocitopenia, que se constató en el 17,7% de todas las sepsis tardías. Fue significativamente mayor en las fúngicas que en las no fúngicas (100% frente a 5,9%) ($p < 0,001$), aunque sólo se pudo comprobar en dos casos de sepsis bacterianas por gramnegativos.

Conclusión

La trombocitopenia es un marcador muy específico de las sepsis neonatal por *Candida*. El recuento plaquetario es una prueba sencilla que facilita la orientación diagnóstica y la instauración de un tratamiento empírico precoz.

Palabras clave:

Candida. Recién nacido. Sepsis tardía. Trombocitopenia.

NOSOCOMIAL CANDIDA INFECTIONS AND THROMBOCYTOPENIA IN VERY LOW BIRTH WEIGHT NEWBORNS

Objective

To analyze thrombocytopenia as an early marker of late-onset neonatal *Candida* sepsis and to determine whether there are significant differences in platelet count between neonates infected by different infectious agents.

Material and methods

We retrospectively reviewed the medical charts of 42 neonates with late-onset sepsis with positive blood culture in our neonatology service between January 1, 2003 and December 31, 2004. Only the first episode of sepsis in any single patient was included. The principal parameter examined was the incidence of thrombocytopenia according to the microorganisms causing the sepsis (Gram-positive bacteria, Gram negative bacteria and fungi). The statistical analysis was performed using SPSS version 11.5. The data are expressed as mean \pm standard deviation. The

Correspondencia: Dr. V. Rebage Moisés.
Princesa, 11-13, 3º A. 50005 Zaragoza. España.
Correo electrónico: victorr@inves.es

Recibido en junio de 2007.

Aceptado para su publicación en junio de 2007.

chi-squared test was used to compare qualitative variables. For quantitative variables, the Kolmogorov-Smirnov was used; ANOVA was used for parametric variables and the Kruskal-Wallis test for non-parametric variables. A value of $p < 0.5$ was considered significant.

Results

Late-onset sepsis was diagnosed in 42 (2.3%) of 1,757 newborn admissions. Gestational age at birth was 31 ± 4.9 weeks (24-41.5 weeks) with a mean birth weight of $1,618 \pm 911$ g (750-4,070 g). There were 34 boys (81%) and eight girls (19%). When patients infected with the three groups of microorganisms were compared, no significant differences were found except for birth weight, days of stay in the neonatal intensive care unit, thoracotomy, days of mechanical ventilation, antibiotic therapy before sepsis, and thrombocytopenia. Gram-positive sepsis was found in 47.6%, Gram-negative sepsis in 33% and fungal sepsis in 19%. The only cause of fungal sepsis was *Candida*, mainly *C. glabrata* (50%), followed by *C. albicans* (37.5%) and *C. parapsilosis* (12.5%). The most reliable marker of *Candida* sepsis was thrombocytopenia, which was found in 17.7% of the episodes of late-onset sepsis. The incidence of thrombocytopenia was significantly higher in *Candida* sepsis than in bacterial sepsis (100% vs 5.9%) ($p < 0.001$). Only two patients with bacterial sepsis had thrombocytopenia and both cases were caused by Gram-negative bacteria.

Conclusion

Thrombocytopenia is a highly specific marker of neonatal *Candida* sepsis. Analysis of platelet counts is a simple laboratory test that helps to guide diagnosis and the use of early empirical therapy.

Key words:

Candida Newborn. Late-onset sepsis. Thrombocytopenia.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una complicación habitual en las unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales, especialmente en los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), en quienes la presentación clínica puede ser inespecífica¹. En los últimos años la incidencia de infecciones nosocomiales por *Candida* se ha incrementado bruscamente y representan un porcentaje importante de las sepsis tardías del recién nacido. La falta de especificidad de los signos clínicos reveladores de estas infecciones unido al retraso en la confirmación bacteriológica, determina una demora en el diagnóstico y en la instauración de un tratamiento eficaz que agrava su pronóstico. Éste está directamente relacionado con la precocidad de su detección y grado de extensión inicial de la afección². Esto hace importante la utilización de marcadores biológicos tempranos de infección (proteína C reactiva [PCR], procalcitonina, trombocitopenia y otros) que, aunque inespecíficos, ayudan a evaluar precozmente la posibilidad de una sepsis neonatal para un tratamiento empírico. Se ha comprobado

que las sepsis fúngicas se asocian más frecuentemente a trombocitopenia que las sepsis bacterianas, en particular las causadas por estafilococo coagulasa negativo^{1,3}. El objetivo fundamental de nuestro estudio fue analizar la trombocitopenia como marcador biológico de las sepsis tardías por *Candida*, confirmada por hemocultivo, y determinar la existencia de diferencias en el recuento plaquetario según el agente etiológico (bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos) responsable de la sepsis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 42 recién nacidos con sepsis tardías confirmadas por hemocultivo en nuestro servicio desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2004. La sepsis se definió por la presencia de signos clínicos con un hemocultivo positivo, incluyéndose, únicamente, los primeros episodios de sepsis, para evitar los efectos de confusión con el recuento plaquetario de episodios anteriores, ya que algunos pacientes permanecen trombopénicos durante períodos prolongados de tiempo tras la resolución de la infección.

La sangre para el hemocultivo y el hemograma se obtuvo mediante punción venosa, arterial o catéter central. Se definió la trombocitopenia como un recuento plaquetario igual o menor a $150.000/\mu\text{l}$. El principal parámetro analizado fue la incidencia de trombocitopenia en función de los tres grupos de agentes infecciosos determinantes de sepsis nosocomial (bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos). El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 11.5. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar. Para comparar los grupos se utilizaron en el caso de variables cualitativas la prueba de chi al cuadrado y en el caso de las variables cuantitativas tras realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov se usaron para las variables paramétricas la prueba de ANOVA y para las variables no paramétricas la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Durante el período de estudio sobre un total de 1.757 recién nacidos ingresados, se diagnosticaron 42 sepsis tardías (2,3%). La edad gestacional al nacer y el peso de los recién nacidos con sepsis fueron de $31,1 \pm 4,9$ semanas (24-41,5) y 1.618 ± 911 g (750-4.070 g). Los varones eran 34 (81%) y las mujeres, 8 (19%).

En la tabla 1 se muestran algunos de los datos demográficos y clínicos de los pacientes infectados por los tres grupos de organismos. El estudio comparativo encontró diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos para el peso al nacer, días de estancia en la UCI, días de tubo torácico, días de ventilación mecánica, antibioterapia previa a la sepsis y trombocitopenia. No se hallaron diferencias significativas respecto a la edad gestacional, sexo,

TABLA 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes sépticos infectados por los tres grupos de organismos

	Todos los pacientes (n = 42)	Grampositivos (n = 20)	Gramnegativos (n = 14)	Hongos (n = 8)	P
Peso al nacer	1.618 ± 911	1.372 ± 671	2.126 ± 1.138	1.343 ± 679	0,037*
Edad gestacional (semanas)	31 ± 4,8	30,3 ± 4,7	33,2 ± 5,3	29 ± 3,2	0,107
Sexo (masculino)	34/42 (81%)	16/20 (80%)	12/14 (85,7%)	6/8 (75%)	0,818
Ventilación mecánica	31/42 (73,8%)	16/20 (80%)	7/14 (50%)	8/8 (100%)	0,025*
Días de ventilación mecánica	12,2 ± 12,5	14,4 ± 14,8	5,5 ± 7,2	18,6 ± 9,2	0,032*
Catéter central	21/42 (50%)	10/20 (50%)	5/14 (35,7%)	6/8 (75%)	0,208
Catéter epicutáneo	36/42 (85,7%)	17/20 (85%)	10/14(78,6%)	8/8 (100%)	0,382
Tubo torácico	4/42 (9,5%)	1/20 (5%)	0/14 (0%)	3/8 (37,5%)	0,01*
Nutrición parenteral	35/42 (83,3%)	18/20 (90%)	9/14 (64,3%)	8/8 (100%)	0,052
Días de antibioterapia previa	6,7 ± 6,5	5,2 ± 4,9	5,7 ± 7,4	12,2 ± 6,1	0,013*
PCR positiva (≥ 20 mg/l)	35/42 (83,3%)	16/20 (80%)	12/14 (85,7%)	7/8 (87,5%)	0,853
Trombocitopenia	10/42 (23,8%)	0/20 (0%)	2/14 (14,3%)	8/8 (100%)	0,001*
Muerte	4/42 (9,5%)	1/20 (5%)	1/14 (7,1%)	2/8 (25%)	0,248
Estancia en UCI	35,6 ± 35	43,8 ± 39	15,3 ± 8,2	50,7 ± 35,8	0,022*

*Diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos.
PCR: proteína C reactiva; UCI: unidad de cuidados intensivos.

nutrición parenteral, PCR y fallecimiento. Se analizaron también otras variables (edad de aparición de la sepsis, Apgar a los 5 min, días de catéter central, días de catéter epicutáneo, lípidos intravenosos, corticoterapia posnatal, enterocolitis necrosante, intervenciones quirúrgicas previas, leucocitosis o leucopenia, neutrofilia o neutropenia) sin resultar tampoco estadísticamente significativas.

Las sepsis fueron causadas por bacterias grampositivas en el 47,6%, por bacterias gramnegativas en el 33,3% y por hongos en el 19%, lo que supone una frecuencia de sepsis fúngicas del 0,45% en relación con el número de recién nacidos ingresados durante el período de estudio. La mayoría de los gérmenes grampositivos fueron estafilococo coagulasa negativo (65%). Entre los gramnegativos, *Escherichia coli* seguido por *Enterobacter* fueron las más frecuentes.

La responsable de todas las sepsis fúngicas neonatales fue exclusivamente *Candida*, especialmente *C. glabrata* (50%), seguida de *C. albicans* (37,5%) y *C. parapsilosis* (12,5%).

Entre los marcadores de infección por *Candida*, la trombocitopenia resultó ser el más importante. Se constató trombocitopenia en el 17,7% de todas las sepsis, y fue significativamente mayor en las fúngicas que en las no fúngicas (100% frente a 5,9%) ($p < 0,001$), comprobándose trombocitopenia sólo en dos casos de sepsis bacterianas, debidos ambos a bacterias gramnegativas.

DISCUSIÓN

La incidencia de las infecciones nosocomiales sistémicas por *Candida* en las unidades de neonatología ha aumentado considerablemente desde comienzos de la dé-

cada de 1990, pasando de menos de 5 por 1.000 ingresos a 10-12/1.000 según Saiman et al⁴. En prematuros de menos de 1.500 g representan aproximadamente el 7% de las infecciones nosocomiales, tienen una mortalidad global tres veces más alta que las infecciones bacterianas por estafilococo coagulasa negativo⁵ y entrañan una gran morbilidad⁶. *Candida* es casi exclusivamente la causante de las infecciones fúngicas del recién nacido, y predomina *C. albicans* en las infecciones precoces materno-fetales, y *C. parapsilosis* en las infecciones nosocomiales⁷. Estas infecciones suelen ir asociadas con diversos factores favorecedores de infección⁸, como RNMBP, antibióticos previos, catéteres venosos centrales y otros procedimientos invasivos. Su diagnóstico se basa en el aislamiento del germen en sangre y/o líquido cefalorraquídeo².

La incidencia de sepsis tardías en nuestro estudio es del 2,1%, similar a la registrada por el Grupo de Hospitales Castrillo⁹ entre 1996 y 1997, y el grupo más afectado es el de los menores de 32 semanas y con peso inferior a 1.500 g, constatándose además una mayor frecuencia significativa ($p < 0,001$) entre varones, lo que no tiene una explicación clara¹⁰.

Los porcentajes de bacterias grampositivas y gramnegativas y de hongos aislados en nuestros pacientes son similares a los documentados por el Grupo de Hospitales Castrillo⁹, donde los grampositivos representaron el 58%, los gramnegativos el 29,5% y las infecciones fúngicas el 12%, si bien nosotros hemos constatado un ligero descenso en las bacterias grampositivas (47,6%) e incremento en las gramnegativas (33,3%) y fúngicas (19%).

En nuestro estudio *Candida* fue la responsable de las sepsis fúngicas con una incidencia superior a la referida

por el Grupo de Hospitales Castrillo (0,45% frente a 0,27%)¹¹. En la mayoría de las series^{12,13} *C. albicans* es la más frecuentemente aislada, seguida de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, pero en la nuestra predomina *C. glabrata* (50%), seguida de *C. albicans* (37,5%) y de *C. parapsilosis* (12,5%). Fairchild et al¹², al comparar la sepsis neonatal por *C. glabrata* con otras especies de *Candida*, observaron que las primeras se asociaban con recién nacidos de mayor edad gestacional y peso que, con frecuencia, habían recibido antibioterapia de amplio espectro. En nuestros casos todas las sepsis por *C. glabrata* se produjeron en un período de tiempo de tan sólo dos meses, por lo que su predominio posiblemente esté relacionado con la existencia de un brote epidémico en la unidad.

En nuestro estudio se demuestra la existencia de diferencias significativas en el recuento plaquetario según los gérmenes causantes de la sepsis en los RNMBP, así como una asociación muy significativa entre sepsis por *Candida* y trombocitopenia. Las sepsis fúngicas y las bacterianas por gramnegativos se asociaron con más frecuencia a trombocitopenia que las debidas a grampositivos, lo que también se ha comunicado en otros estudios como el de Guida et al¹, que refiere el 54% de sepsis con trombocitopenia, significativamente más frecuente en las sepsis fúngicas y por bacterias gramnegativas que en sepsis por bacterias grampositivas. El mecanismo de producción de la trombocitopenia es probablemente multifactorial. Se cree que una combinación de lesión difusa de la célula endotelial, toxinas bacterianas y fúngicas, aumento de la activación plaquetaria y coagulación intravascular diseminada implicarían un incremento del consumo de plaquetas¹³, así como una respuesta limitada de su producción y de trombopoyetina^{14,15}. Algunos autores refieren que la activación plaquetaria desempeña un papel importante en la respuesta inmunológica frente a los hongos^{16,17}.

En relación con el síndrome inflamatorio, en un reciente estudio de 55 casos de infecciones neonatales relacionadas con catéter venoso central², se ha comunicado mayor elevación de la PCR en el curso de las infecciones neonatales fúngicas que en las bacterianas. En nuestro trabajo existían diferencias en los valores medios de PCR a favor de las sepsis por hongos, sin ser significativas.

Como conclusión, nuestro estudio confirma que la trombocitopenia es un marcador de infección muy específico y de gran utilidad en la sepsis neonatal por *Candida*. El recuento plaquetario es una prueba de laboratorio sencilla y rápida que nos puede facilitar la orientación diagnóstica y la instauración de un tratamiento empírico hasta la confirmación por cultivos centrales, lo que puede mejorar el pronóstico de los pacientes. Asimismo, son necesarios más estudios para un mejor conocimiento de los efectos sobre los recuentos plaquetarios de los distintos agentes productores de sepsis nosocomiales.

BIBLIOGRAFÍA

- Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: Is there an organism-specific response? *Pediatrics*. 2003;111:1411-5.
- Aujard Y, Farnoux C, Lefevre S, Maury L, Delezoide AL, Mariani-Kurkdjian P. Infections néonatales à *Candida*. *Arch Pédiatr*. 2003;5:569-74.
- Benjamin DK, Ross K, McKinney RE, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000;106:712-8.
- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The national epidemiology of mycosis survey study group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:319-24.
- Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the Child National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129:63-71.
- Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:499-504.
- Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of *Candida albicans* and *C. parapsilosis*. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:88-93.
- Kaufman D. Fungal infection in the very low birth weight infant. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:253-9.
- López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med*. 2002;30:149-57.
- Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sánchez P, Benjamin DK. Nosocomial infection in the NICU: A medical complication or unavoidable problem? *J Perinatol*. 2004;24:382-8.
- López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: A prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol*. 2003;20:153-62.
- Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:39-43.
- Sheu JR, Hung WC, Wu CH, Ma MC, Kan YC, Lin CH, et al. Reduction in lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia by triflavin in a rat model of septicemia. *Circulation*. 1999;99:3056-62.
- Sola MC, Calhoun DA, Hutson AD, Christensen RD. Plasma thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients in a neonatal intensive care unit. *Br J Haematol*. 1999;104:90-2.
- Ramasesh J. Thrombocytopenia in the newborn. *Curr Hematol Rep*. 2004;3:134-42.
- Im SY, Choi JH, Ko HM, Han SJ, Chun SB, Lee HK, et al. A protective role of platelet-activating factor in murine candidiasis. *Infect Immunol*. 1997;65:1321-6.
- Choi JH, Ko HM, Kim JW, Lee HK, Han SS, Chun SB, et al. Platelet-activating factor induced early activation of NF- κ B plays a crucial role for organ clearance of *Candida albicans*. *J Immunol*. 2001;166:5139-44.