

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Infección Intraamniótica por cándida: Transmisión vertical

Dra. Francisca del Pozo Guerrero

Programa formación Ginecología-Obstetricia

Universidad de Chile

Febrero 2021

INFECCION INTRAAMNIÓTICA



IIA: Invasión microbiana del líquido amniótico

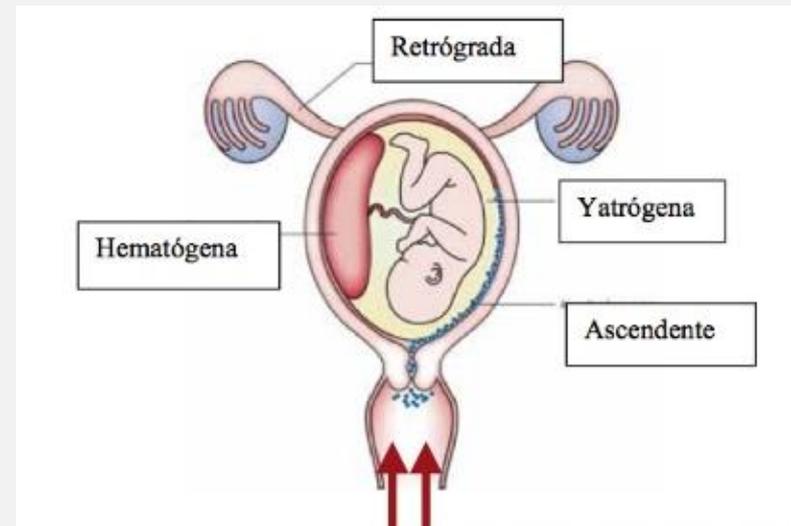
- Sintomática (Corioamnionitis clínica)
- Asintomática (infección intraamniótica subclínica).

Coriamnionitis: Inflamación aguda de las membranas y el corion, producida generalmente por una infección intraamniótica (bacteriana polimicrobiana).

→ criterios Gibbs

PRINCIPALES AGENTES

- Bacterias: Gram (+), gram (-), anaerobios.
- más frecuentes: Mycoplasma y Ureaplasma.
- Hongos: **Cándida spp**



CÁNDIDA EN EL EMBARAZO



Vulvovaginitis micótica: incidencia 18-25% en el embarazo → 0.8% corioamnionitis

❖ Benirschke y Raphael 1958 : 1º caso reportado de corioamnionitis por *C.Albicans*

Principal vía de transmisión: Ascendente.

- 1 caso reportado de probable vía transplacentaria: corioamnionitis por *Cándida Lusitaniae* en paciente inmunodeprimida con antecedente de trasplante de médula ósea. (Candidiasis sistémica)

Especies:

- *Cándida Albicans* (80%)
- *Cándida Glabrata*
- *Cándida Tropicalis*
- *Cándida parapsilosis* y *Cándida stellatoidea*

1. González-López, E.V. Aguilar, E. Adsuar, M. Guixeres, M. Arana y L. Sánchez-Hipólito. Corioamnionitis por hongos. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General de Ciudad Real. España, *Clin Invest Gin Obst.* 2008, 35(2):61-3.

2. K. Benirschke and S. I. Raphael, "Candida albicans infection of the amniotic sac," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 75, no. 1, pp. 200–202, 1958.

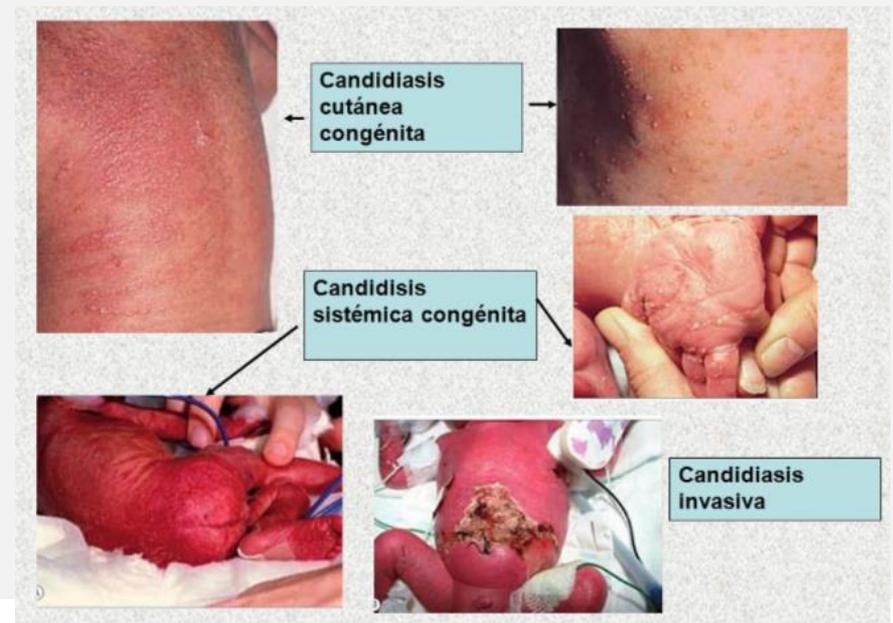
REPERCUSIONES CLÍNICAS

Candidiasis congénita → aparece <6 días de vida

Mayor riesgo en RNPT y <1500g → 70% mortalidad por candidiasis

(En el 3º trimestre sin morbilidad perinatal significativa)

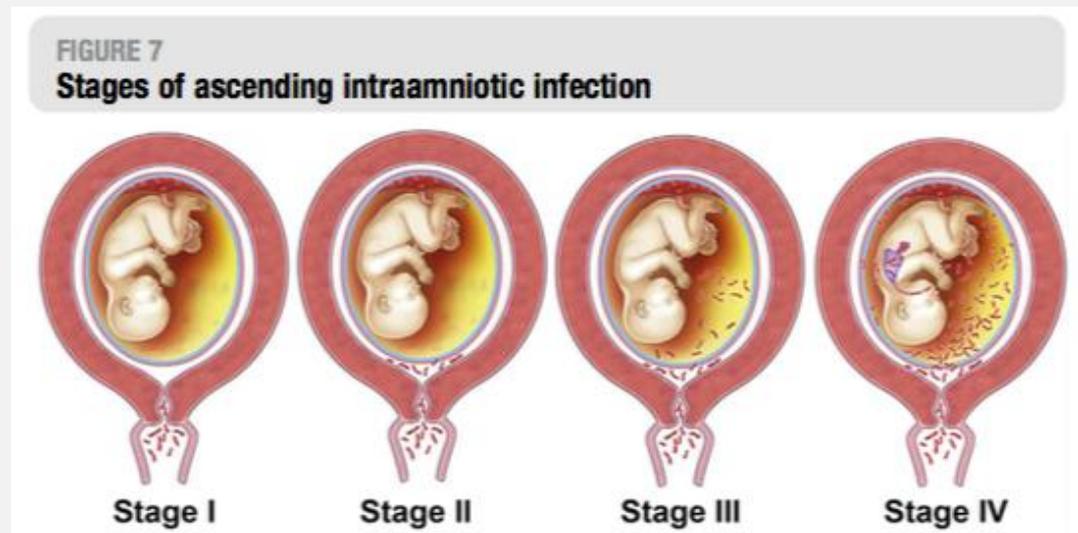
Materno – Fetales	Neonatales
Abortos	Candidiasis mucocutánea: orofaríngea / dermatitis
RPM	Candidiasis sistémica : TGI- pulmonar
Parto prematuro	Candidemia: trombocitopenia e hiperglicemia
Corioamnionitis	SNC - compromiso ocular
	Peritonitis
	Infección osteoarticular



1. Braun Hernán, Vera Claudio, Belmar Cristián, Carvaja Jorge A. CONSECUENCIAS PERINATALES DE LA INFECCION INTRAUTERINA POR CANDIDA. Rev. chil. obstet. ginecol. 2003
2. Mohan Pammi, MD, PhD. (2018). Epidemiology and risk factors for Candida infection in neonates. Dec 19, 2019, UpToDate
3. Mohan Pammi, MD, PhD. Clinical manifestations and diagnosis of Candida infection in neonates. Aug, 09 2018. UpToDate

FACTORES DE RIESGO IIA POR CÁNDIDA

- **Uso de dispositivo intrauterino (26-66%)**
- **Cerclaje**
- Inmunosupresion
- Diabetes Mellitus
- Uso de corticoides
- RPM >48 hrs*



DISPOSITIVO INTRAUTERINO



Embarazo en usuaria de DIU → retirar si las guías son visibles.

Riesgos de embarazo con DIU:

- 50% aborto espontáneo → si se logra retirar disminuye a 20-30% y si se agrega ATB a 15%.
- Parto prematuro (17%)
- Rotura prematura de membranas
- **Corioamnionitis → Especialmente por cándida (30% de las infecciones intraamnióticas en pacientes con DIU).**

DIAGNÓSTICO



Clínica

- SPP, RPM, incompetencia cervical, metrorragia, *fiebre. Leucocitosis con desviación a izquierda.
→ 12,5% de las pacientes con cultivos de líquido amniótico (+) desarrolla signos clínicos de corioamnionitis
→ **sospechar en pacientes con factores de riesgo.**

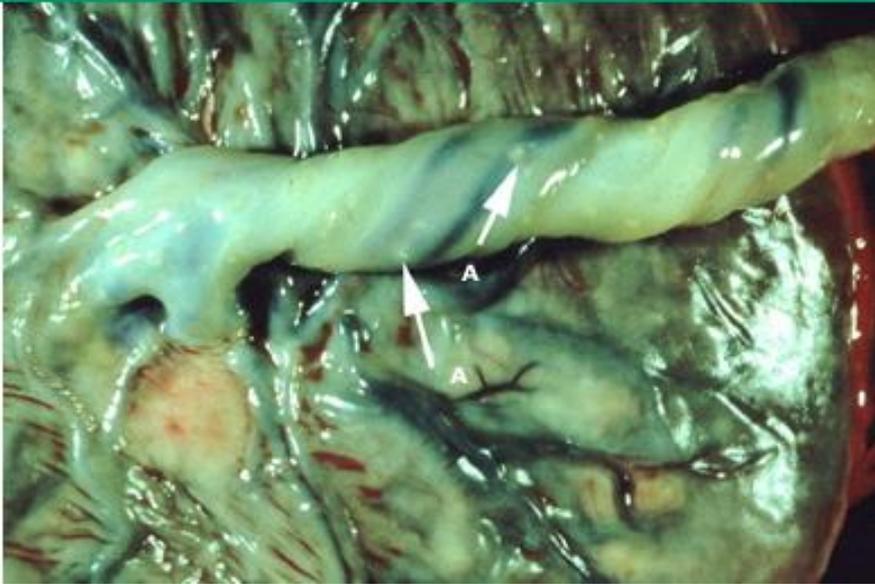
AMCT

- Característica de infección (Leucocitos[↑], Glucosa[↓])
- → **Tinción gram con levaduras**

Histología

- Funisitis y corioamnionitis neutrofílica sin villitis
- Estructuras levaduriformes y pseudomiceliales.
- Múltiples microabscesos neutrófilos en la superficie externa del cordón umbilical y placenta.

Candidiasis of umbilical cord



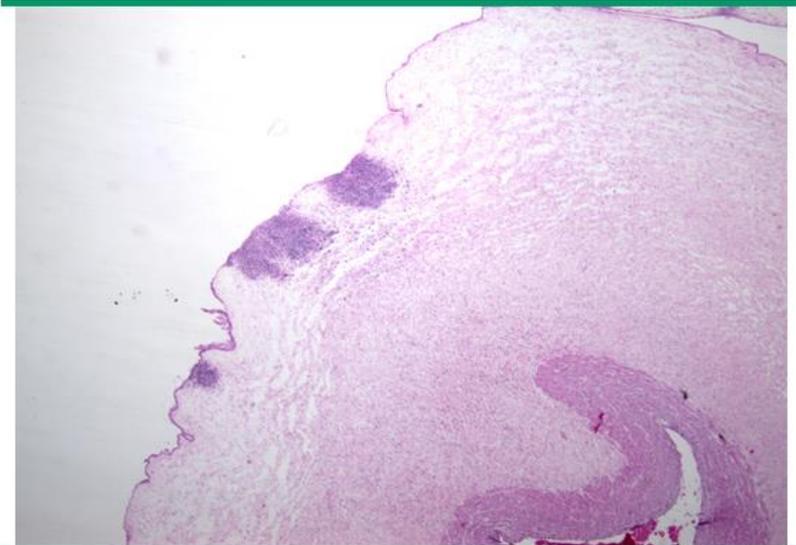
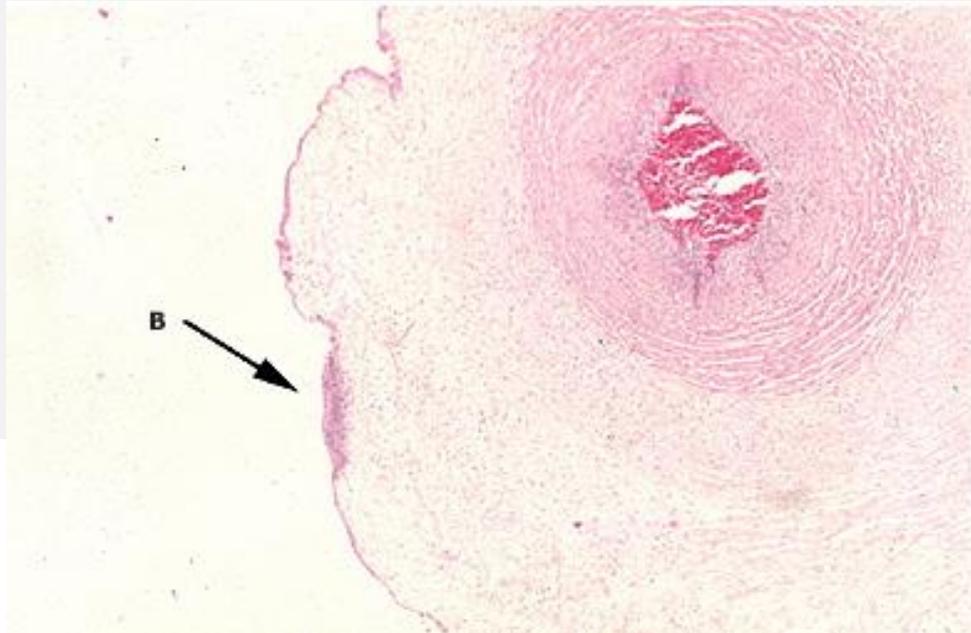
- (A) Gross candidiasis of umbilical cord.
(B) Microscopic view of umbilical cord candidiasis.

Courtesy of Drucilla J Roberts, MD.

Graphic 58878 Version 3.0



Candida placentitis



Low power photomicrograph showing microabscesses on the surface of the umbilical cord in a case of candida placentitis.

¿MEJOR TRATAMIENTO?



Intraamniotic infection with *Candida albicans* successfully treated with transcervical amnioinfusion of amphotericin

Eliezer Shalev, MD,* Shlomo Battino, MD,* Shabtai Romano, MD,* Orna Blondhaim, MD,*
and Moshe Ben-Ami*

Afula, Israel



1994 → primer caso clínico reportado con tratamiento anfotericina B intraamniótica.

- G3P1A1, 27+5 semanas
- RPM 4 hrs de evolucion. Sin DU
- Signos de vulvovaginitis micótica.
- AMCT detecta Candida Albicans a las 24 hrs.

Tratamiento transcervical con anfotericina B. → Amnioinfusión 2mg en 1000 CC SF.

2 días de tratamiento, cultivo (+). Sin signos de alarma → 10 mg en 1000 cc

5 días post tratamiento, cultivo (-)

7 días → trabajo de parto espontaneo. RN femenino 1030g. sin candidiasis neonatal.

Distress respiratorio recuperado, completa 10 dias tratamiento anfotericina ev. Alta 2170g

* Sin efectos adversos maternos ni fetales reportados.



[Pediatr Infect Dis J.](#) 1996 Dec;15(12):1107-12.

Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial.

[Driessen M¹](#), [Ellis JB](#), [Cooper PA](#), [Wainer S](#), [Muwazi F](#), [Hahn D](#), [Gous H](#), [De Villiers FP](#).

Estudio prospectivo aleatorizado 24 RN en 2 centros de Sudáfrica. Junio 1992 – Junio 1993.

Anfotericina B: Valores mas altos de Bilirrubina directa y FA. 3 RN requirieron CVC. Tasa de letalidad 45%.

Fluconazol: Aumento significativo en recuento de plaquetas. Sin requerimiento de CVC. Tasa de letalidad 33%

[Mycoses.](#) 2001;44(5):125-35.

Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis.

[Kontoyiannis DP¹](#), [Bodey GP](#), [Mantzoros CS](#).

⊕ **Author information**

Fluconazol buena cobertura a candida **albicans***
en pacientes estables, sin inmunosupresión.
Con menos efectos adversos en comparacion a anfotericina B.

En Chile

BOLETÍN ESCUELA DE MEDICINA U.C., PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE VOL. 31 Nº1 2006



INFECCIÓN INTRAAMNIÓTICA POR CANDIDA ALBICANS ASOCIADA A DISPOSITIVO INTRAUTERINO

Hernan Braun (1), Yumay Pires (2), Antonieta Solar (3), Jorge A. Carvajal (1)

2 casos clínicos reportados, Dg por **amniocentesis**.

1: Pg 28 semanas. DIU (Nova T, 4 años). *MC: SPP.

- ATB + fluconazol 300 mg vo
- Inducción: PV RN APGAR 6-9
- sin candidiasis congénita
- Neo: ATB + Anfotericina B x 7días (alta a los 2m)

2: M2 21 semanas, T de cobre. *MC: Metrorragia.

- ATB + fluconazol 200 mg c/12 hrs
- A las 12 hrs DU (+), AMCT
- Conducción Trabajo de Aborto.

Rev. chil. obstet. ginecol. v.68 n.4 Santiago 2003

<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262003000400015>
REV CHIL OBSTET GINECOL 2003; 68(4): 343-348

Documento

CONSECUENCIAS PERINATALES DE LA INFECCION INTRAUTERINA POR CANDIDA^{1,2}

Drs. *Hernán Braun*¹, *Claudio Vera*¹, *Cristián Belmar*¹, *Jorge A. Carvajal*^{1,2}

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología.

²Laboratorio de Medicina Materno-Fetal. Pontificia Universidad Católica de Chile



- Hipótesis de colonización precoz del DIU

Tratamiento antimicótico y ATB en el primer trimestre podría mejorar significativamente el resultado perinatal. (Sin evidencia clínica suficiente)

- **Amniocentesis** en toda paciente embarazada con DIU *in situ* que presente amenaza de parto prematuro o rotura prematura de membranas de pretérmino.

- Necesidad de un estudio clínico randomizado para evaluar la eficacia y seguridad de un **tratamiento sistémico** para erradicar Cándida en embarazadas con DIU.

1. Hernan Braun, Yumay Pires, Antonieta Solar, Jorge A. Carvajal. Infección intraamniótica por Candida Albicans asociada a dispositivo intrauterino (2006) Boletín Escuela de Medicina U.C, Pontificia Universidad Católica de Chile VOL. 31 Nº1

2. Braun, Hernán, Vera, Claudio, Belmar, Cristián, & Carvajal, Jorge A. (2003). Consecuencias perinatales de la infección intrauterina por Candida. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, 68(4), 343-348

TRATAMIENTO



- * Anfotericina B intravenosa categoría B // Suspensión oral categoría C.
- * Fluconazol dosis bajas categoría C // en dosis altas 1º T?

1. En pacientes con infección intraamniótica y embarazo con DIU, además del tratamiento antibiótico, adicionar **fluconazol** 400 mg día ev, ya que el 25% de las pacientes tienen infección por hongos, predominando la *Cándida Albicans*
2. Paciente con DIU o cerclaje, que ingresa por SPP → amniocentesis. Si infección intraamniótica (+) iniciar tratamiento con **Fluconazol** 400 mg endovenoso o 150 mg vo, para cubrir infección micótica. Principalmente *Cándida Albicans*.

TRATAMIENTO



3. **Anfotericina B** es el tratamiento de elección para la candidiasis invasiva en mujeres embarazadas. Fluconazol, debe evitarse especialmente en el primer trimestre, debido a la posibilidad de defectos de nacimiento asociados con su uso.

4. Sociedad Española de Pediatría recomienda tratamiento de candidiasis congénita con fluconazol en pacientes estables. (Mejor llegada a SNC y vías urinarias). En casos de resistencia, compromiso HD o pacientes neutropénicos recomienda anfotericina B.

3. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., ... Sobel, J. D. (2015). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*

4. The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) recommendations on the diagnosis and management of invasive candidiasis (Mayo 2011)

Review Article

Candida Chorioamnionitis Leads to Preterm Birth and Adverse Fetal-Neonatal Outcome

Yohei Maki,¹ Midori Fujisaki,¹ Yuichiro Sato,² and Hiroshi Sameshima¹

Estudio retrospectivo: Serie de casos y revisión bibliográfica (2017)

Mujeres con corioamnionitis por Candida en Hospital de la Universidad de Miyazaki, Japón entre 2007 y 2016.

- Criterios diagnósticos: Corioamnionitis diagnosticada por AMCT y/o cultivos neonatal - placentario y/o histología/biopsia.
- 2.717 partos: 9 corioamnionitis por cándida (0.3%)

→8 diagnóstico antenatal con AMCT.
→1 histológica y funisitis con infección por Candida mediante HC umbilical*
→ Interrupción post diagnóstico, sin curso corticoidal
→ Características maternas: 1 DG, 1DPG, 3 FIV.
Sin DIU ni cerclaje

Review Article

Candida Chorioamnionitis Leads to Preterm Birth and Adverse Fetal-Neonatal Outcome

Yohei Maki,¹ Midori Fujisaki,¹ Yuichiro Sato,² and Hiroshi Sameshima¹

- EG promedio: 24.5 semanas (22-33)
- Principal agente: C. Albicans
- MC: SPP 8 casos. Afebriles
- CCC: 3 casos (2 Mortineonatos)

TABLE 1: Clinical features of nine cases of *Candida* chorioamnionitis in our hospital.

Case	Age (y)	GA at delivery	Species	Positive culture	Predisposing conditions	Clinical signs	BW (g)	CCC	Neonatal outcome
1	31	21 w 6 d	<i>Candida albicans</i>	Amniotic fluid	IVF	Preterm labor and afebrile WBC: 16,500/mm ³ CRP: 0.51 mg/dL	490	No	Artificial abortion
2	31	22 w 6 d	<i>C. glabrata</i>	Amniotic fluid	IVF	Preterm labor and afebrile WBC: 11,600/mm ³ CRP: 1.68 mg/dL	594	Yes	Death on day 59
3	28	23 w 0 d	<i>C. famata</i>	Amniotic fluid	Smoking	Preterm labor and afebrile WBC: 16,400/mm ³ CRP: 0.68 mg/dL	498	No	Hydrocephalus after IVH
4	35	23 w 3 d	<i>C. albicans</i>	Amniotic fluid	IVF Gestational diabetes	Preterm labor and afebrile WBC: 11,700/mm ³ CRP: 3.71 mg/dL	580	Yes	Neonatal death
5	28	23 w 4 d	<i>C. albicans</i>	Amniotic fluid	Pregestational diabetes	Preterm labor and afebrile WBC: 12,600/mm ³ CRP: 3.8 mg/dL	536	No	Brain atrophy and CLD
6	33	25 w 2 d	<i>C. albicans</i>	Amniotic fluid	None	Preterm labor and afebrile WBC: 15,400/mm ³ CRP: 7.51 mg/dL	786	No	PDA ligation
7	26	26 w 6 d	<i>C. albicans</i>	Amniotic fluid	None	Preterm labor and afebrile WBC: 9,800/mm ³ CRP: 3.05 mg/dL	924	Yes	CLD
8	36	28 w 2 d	<i>C. albicans</i>	Umbilical blood	Di-Di twins	Preterm labor and afebrile WBC: 9,500/mm ³ CRP: 3.34 mg/dL	1,290/1,168	No	Normal Only one twin had the infection
9	38	33 w 3 d	<i>C. glabrata</i>	Amniotic fluid	pPROM	Afebrile WBC: 10,200/mm ³ CRP: 2.68 mg/dL	1,912	No	Normal

GA, gestational age; BW, birth weight; CCC, congenital cutaneous candidiasis; IVF, in vitro fertilization; Di-Di twin, dichorionic diamniotic twin; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; IVH, intraventricular hemorrhage; CLD, chronic lung disease; PDA, patent ductus arteriosus; pPROM, preterm premature rupture of membranes.

Review Article

Candida Chorioamnionitis Leads to Preterm Birth and Adverse Fetal-Neonatal Outcome

Yohei Maki,¹ Midori Fujisaki,¹ Yuichiro Sato,² and Hiroshi Sameshima¹

TABLE 2: Species identified in the literature review excluding 22 unidentified cases ($n = 101$).

Species	n (%)
<i>Candida albicans</i>	72/101 (71.3)
<i>C. albicans</i> alone	70/101 (69.3)
Coinfection with <i>C. parapsilosis</i>	2/101 (2)
<i>C. glabrata</i>	22/101 (21.7)
<i>C. tropicalis</i>	3/101 (3)
<i>C. lusitaniae</i>	2/101 (2)
<i>C. famata</i>	1/101 (1)
<i>C. kefyr</i>	1/101 (1)

REVISION BIBLIOGRÁFICA:

Casos reportados hasta Diciembre 2016

123 casos:

- 102 embarazos únicos
- 21 embarazos gemelares

Se excluyeron casos duplicados o con información insuficiente.

Review Article

Candida Chorioamnionitis Leads to Preterm Birth and Adverse Fetal-Neonatal Outcome

Yohei Maki,¹ Midori Fujisaki,¹ Yuichiro Sato,² and Hiroshi Sameshima¹

TABLE 3: Maternal clinical features in the literature review.

	n (%)
Maternal age, years; median (range)	29 (16–47)
Singleton/twins	102/21
Predisposing condition	
pPROM	31/123 (25.2)
IUCD	26/123 (21.1)
IVF	25/123 (20.3)
History of amniocentesis during current pregnancy	11/123 (8.9)
Cervical cerclage	8/123 (6.5)
Pregestational or gestational diabetes	5/123 (4.1)
History of treatment for vaginal candidiasis during current pregnancy	14/123 (11.4)
Symptoms	
Preterm labor with intact membranes	52/123 (42.3)
Fever	16/123 (13)
Cervical dilatation	11/123 (8.9)
Abdominal pain	7/123 (5.7)
Vaginal bleeding	6/123 (4.9)
Reduced fetal movement	2/123 (1.6)
None	12/123 (9.8)

pPROM, preterm premature rupture of membranes; IUCD, intrauterine contraceptive device; IVF, in vitro fertilization.

Review Article

Candida Chorioamnionitis Leads to Preterm Birth and Adverse Fetal-Neonatal Outcome

Yohei Maki,¹ Midori Fujisaki,¹ Yuichiro Sato,² and Hiroshi Sameshima¹

MORTALIDAD PERINATAL

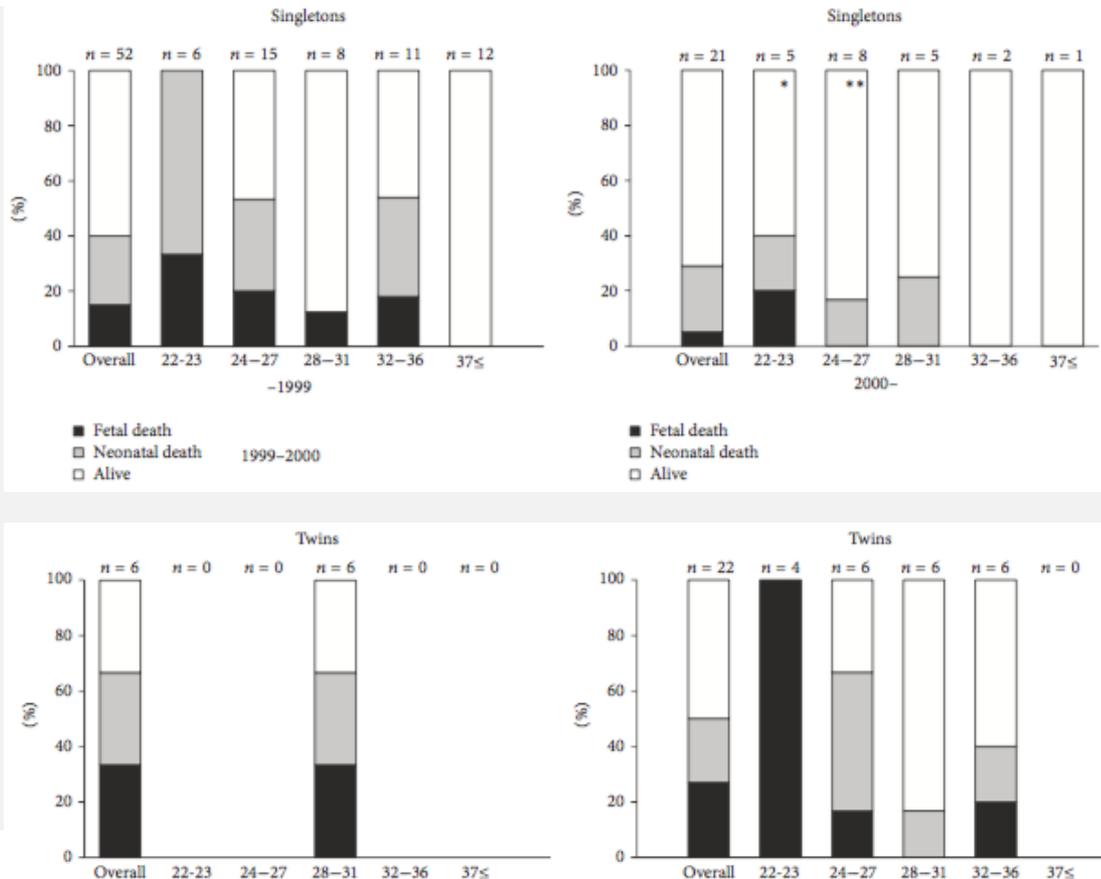
Tasa de mortalidad >22 semanas

- 28.6% embarazos únicos
- 52.4% embarazos gemelares

Tasa de mortalidad Embarazos únicos:

- Antes del 2000: 40.4%.
- Despues del 2000: 28.6%

* No se pudo obtener información de candidiasis congénita.



Review Article

Candida Chorioamnionitis Leads to Preterm Birth and Adverse Fetal-Neonatal Outcome

Yohei Maki,¹ Midori Fujisaki,¹ Yuichiro Sato,² and Hiroshi Sameshima¹

TABLE 5: Antenatal treatment for *Candida* chorioamnionitis.

GA at diagnosis (weeks)	GA at delivery (weeks)	Species	Antifungal agent	Administration route	Fetal/neonatal outcomes
19	19	<i>Candida albicans</i>	Fluconazole	Intravenous	Stillbirth
19	21	<i>C. albicans</i>	Fluconazole	Oral	Stillbirth
21	22	<i>C. albicans</i>	Fluconazole	Oral	Stillbirth
21	27	<i>C. albicans</i>	Fluconazole	Transabdominal intra-amniotic, oral, and vaginal	Alive
23	31	<i>C. albicans</i>	Fluconazole	Transabdominal intra-amniotic, oral, and vaginal	Alive
26	29	<i>C. glabrata</i>	Fluconazole	Intravenous	Alive (PVL)/alive
18	23	<i>C. glabrata</i>	Amphotericin B	Intravenous	Stillbirth
21	24	<i>C. glabrata</i>	Amphotericin B	Intravenous	Stillbirth/stillbirth
24	24	<i>C. glabrata</i>	Amphotericin B	Intravenous	Died on day 42
24	28	<i>C. glabrata</i>	Amphotericin B	Intravenous	Alive/alive
27	29	<i>C. albicans</i>	Amphotericin B	Transcervical intra-amniotic	Alive
21	21	<i>C. albicans</i>	Ketoconazole	Not described	Stillbirth
26	28	<i>C. glabrata</i>	Micafungin	Intravenous	Alive

GA, gestational age; PVL, periventricular leukomalacia.

Tratamiento prenatal se realizó en 13 casos: **6/13 → RN vivos**

- Fluconazol: 6 casos → 3 RN vivos
- Anfotericina B 5 casos → 3 RN vivos
- Ketoconazol 1 caso
- Micafungina 1 caso

** los 3 que recibieron tratamiento intraamniotico → vivos.

EXPERIENCIA LOCAL



Datos aportados por GRD 2016-2020:

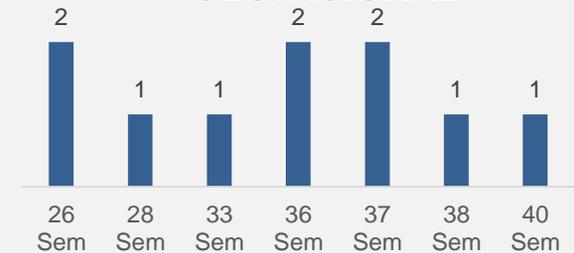
Total de nacimientos: 21.561

Nº casos candidiasis neonatal: 10 (0.04%)

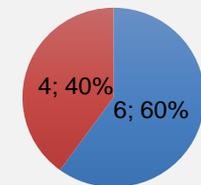
→ 3 casos de corioamnionitis (0.01%)

- Edad gestacional promedio: 34 semanas (26-40)
- Nº días hospitalización promedio UTI/UCI neo: 60,4 (4 – 163)
- **Factores de riesgo:**
 - 2 Casos de drogadicción materna.
 - 2 casos cerclaje.
 - 2 casos RPM larga data.

CASOS SEGÚN EDAD GESTACIONAL



VÍA DE PARTO



■ Parto vaginal ■ Cesárea

CONCLUSIONES - PROYECCIONES



- La Infección intraamniótica por *Cándida Albicans* es infrecuente y de muy mal pronóstico neonatal.
- Los principales factores de riesgo son uso de Dispositivo intrauterino, FIV, RPM pretérmino y cerclaje.
- En embarazadas con DIU lo ideal es retirarlo en el primer control de embarazo. Si esto no es posible, realizar control estricto de flujo vaginal y podría considerarse tratamiento empírico en el 1º trimestre.
- Faltan estudios para poder generar recomendaciones generales acerca del tratamiento antimicótico óptimo y vía de administración más adecuada en infección intraamniótica por *cándida* para evitar la transmisión vertical.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Infección Intraamniótica por cándida: Transmisión vertical

Dra. Francisca del Pozo Guerrero

Programa formación Ginecología-Obstetricia

Universidad de Chile

Febrero 2021