

Infección por especies de *Candida* durante los cuidados intensivos neonatales

Infection caused by *Candida* species during the neonatal intensive care

Tania Roig Álvarez

Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Especialista de I Grado en Neonatología y en Medicina General Integral. Hospital Ginecoobstétrico Docente "Ramón González Coro". Colaboradora del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".

RESUMEN

En Cuba, con el incremento de la supervivencia de los recién nacidos menores de 1500 g, pueden ser cada vez más frecuentes los aislamientos de especies de *Candida* en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Con el objetivo de actualizar los temas relacionados con la problemática mundial de la infección neonatal por especies de *Candida*, los criterios diagnósticos y el manejo terapéutico, se realizó una revisión dirigida fundamentalmente a especialistas en neonatología. Se constató que las especies que más se aíslan en los neonatos son las *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. El cuadro clínico es inespecífico y suele presentarse entre la segunda y tercera semanas de la vida. Los hallazgos de laboratorio clínico son también equívocos. El diagnóstico de certeza se establece por el aislamiento del hongo en sitios estériles como la sangre, el líquido cefalorraquídeo, el fluido pericárdico o mediante biopsia de tejido. El tratamiento curativo de primera línea contra la candidiasis invasiva en los neonatos continúa siendo el anfotericin B. En estos pacientes es de suma importancia retirar los catéteres vasculares profundos ante sospechas y en el momento de la confirmación de la infección.

Palabras clave: Candidiasis sistémica, candidemia, cuidados intensivos neonatales.

ABSTRACT

In Cuba, with the rise of the survival of newborn infants with a birth weight under 1500 g, the isolations of *Candida* species in the neonatal intensive care units may be increasingly frequent. To update the topics related to the world problems of neonatal infection due to *Candida* species, diagnostic criteria and therapeutic management, it was made a review directed mainly to Neonatology specialists. It was confirmed that the most isolated species in infants are *Candida albicans*, *C. Glabrata*, *C. Parapsilosis*, and *C. Tropicalis*. The clinical picture is not specific, and it may appear between the second and third weeks of life. The clinical laboratory findings are also equivocal. The accurate diagnosis is made by fungus isolation in sterile sites as blood, cerebrospinal fluid (CSF), pericardial fluid or by means of tissue biopsy. The first-line curative treatment against invasive candidiasis in newborn infants is still Amphotericin B. In these patients it is very important to remove deep vascular catheters when there are suspicions, and on confirming the infection.

Key words: Systemic candidiasis, candidemia, neonatal intensive care.

INTRODUCCIÓN

Se define a la candidiasis invasiva como la penetración de especies de *Candida* en el torrente circulatorio y posterior diseminación, que se manifiesta por fungemia, endocarditis, meningitis y/o lesiones focales en hígado, bazo, riñón, hueso, piel, tejido celular subcutáneo (TCS) y otros tejidos.¹

Se reconocen 200 especies de *Candidas*, pero son 10 las que fundamentalmente producen enfermedad infecciosa en el hombre.² El tipo de especie predominante varía según la edad del paciente y la zona geográfica. *Candida albicans* es la especie más frecuente en todas las regiones, en EUA y Europa le siguen en orden de frecuencia *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, mientras que en América Latina y España, la segunda especie predominante es *C. parapsilosis*.³⁻⁵ Otras especies identificadas son *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. pelliculosa*, *C. guilliermondii* y *C. dublinensis*.

Las *Candida* son responsables aproximadamente del 15 % de todas las infecciones nosocomiales, de más del 72 % de todas las infecciones adquiridas en los hospitales por hongos y del 8-15 % de todas las infecciones del torrente circulatorio⁶⁻⁷; del 25-50 % de las candidemias nosocomiales ocurren en unidades de cuidados intensivos.⁸ Las especies de *Candida* ocupan la cuarta causa más común (7,7 %) de infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo en los EUA y son responsables de la mortalidad cruda más alta (40-60 %).^{9,10}

Los factores de riesgo más importantes relacionados con la candidiasis sistémica nosocomial son: colonización previa, uso de antibióticos de amplio espectro, catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, cirugía gastrointestinal o cardíaca, estadía hospitalaria prolongada, cuidados intensivos, quemaduras extensas y prematuridad. Los factores predisponentes para la candidiasis sistémica por inmunosupresión son: neutropenia, tratamiento con esteroides, infección por el virus de inmunodeficiencia humana y diabetes mellitus.¹¹

En los servicios de neonatología predominan las infecciones adquiridas a gérmenes grampositivos (estafilococos coagulasa negativo y estafilococos *aureus*), seguidas de la infección por gramnegativos (*E. coli*, *Klebsiela*, *Pseudomona* y enterobacterias) y por especies de *Candida*.¹²⁻¹⁵ La incidencia de la infección por *Candidas* en los recién nacidos muy bajo peso (RNMBP) oscila entre un 3-15 %¹⁶⁻¹⁸ y la mortalidad, entre el 10-40 %.¹⁹⁻²¹ En este tipo de paciente, con frecuencia se presentan varios factores que predisponen a la infección por hongos, lo que los hace más susceptibles, entre estos factores se pueden mencionar: el uso de medicamentos, como antibióticos de amplio espectro, esteroides, inhibidores de receptores de histamina 2, aminoácidos y lípidos; procedimientos invasivos y estadía prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).²²⁻²⁴

En Cuba, con el incremento de la sobrevivencia de los recién nacidos menores de 1500 g, pueden ser cada vez más frecuentes los aislamientos de especies de *Candida* en las UCIN. Con el objetivo de realizar una puesta al día de la problemática mundial de la infección neonatal por especies de *Candidas*, criterios diagnósticos y manejo terapéutico, se decide realizar esta revisión, dirigida fundamentalmente a especialistas en neonatología.

Para este fin se realizó una revisión en Medline, en las publicaciones de los últimos 15 años sobre candidiasis en neonatos, y se priorizaron los artículos de los principales grupos mundiales de estudio sobre el tema y de revistas especializadas de alto impacto internacional, como Clinical Infectious Diseases, Pediatrics, Lancet, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, entre otras.

Con la información recopilada, se resumieron los elementos más significativos de la problemática mundial que significa la infección neonatal, por especies de *Candidas*, criterios diagnósticos y manejo terapéutico.

INFECCIÓN POR ESPECIES DE *CANDIDA*

El primer paso de la infección por hongos es la colonización de la piel y el tracto gastrointestinal. Entre un 4-20 % de los neonatos se colonizan en la primera semana de vida, fundamentalmente al paso por el canal del parto y por contacto con la madre, familiares y personal que atiende al recién nacido,²⁵⁻²⁸ se ha reportado raramente colonización congénita anteparto e intraútero ascendente, durante el trabajo de parto.^{15,22}

Alrededor de un 30 % de los RNMBP con cultivos positivos de frotis de faringe o recto, desarrollan enfermedad mucocutánea, y entre un 1,6-8 %, candidiasis sistémica.¹⁵ Los accesos intravasculares, la intubación endotraqueal, las dermatitis y disrupciones de la

piel, constituyen la puerta de entrada más importante de la candidiasis invasiva;²²⁻²⁴ la enterocolitis necrosante (ECN), en pacientes colonizados, favorece la invasión tisular y si se perfora el intestino, hay una ruta directa del microorganismo al peritoneo,^{22,29} lo mismo puede ocurrir en la cirugía abdominal.

La infección primaria generalmente se establece en el torrente circulatorio, puede que quede limitada a este sitio o que se envíen émbolos sépticos y se produzca daño orgánico final en pulmón, sistema nervioso central, ojos, corazón, sistema urinario, hígado, bazo, intestino y sistema osteomioarticular.^{19,21,30-32} El cuadro clínico es inespecífico, suele presentarse entre la segunda y tercera semana de vida,^{20,33-35} se reportan con mayor frecuencia la inestabilidad térmica, el síndrome de dificultad respiratoria, distensión abdominal, residuo gástrico, apnea, bradicardia o taquicardia, letargia, apatía y mala perfusión.^{18,24,33}

Los hallazgos de laboratorio clínico son también equívocos, se reporta leucopenia, leucocitosis e incremento del coeficiente granulocitos inmaduros/totales en el 40-60 % de los casos,^{18,22} la trombocitopenia está presente entre el 20-55 % de los neonatos con infección por especies de *Candida*.^{22,33,36}

El diagnóstico de certeza se establece por el aislamiento del hongo de sitios estériles, como sangre, LCR, fluido pericárdico o biopsia de tejido¹; la sensibilidad del hemocultivo para candidemia oscila entre el 50 y el 80 %.^{11,29} Los cultivos de esputos u orinas no siempre significan candidiasis invasivas; en el neonato el aislamiento de *Candida* en orina tomada por punción suprapúbica, usualmente señala siembra hematógena renal que frecuentemente está asociada con el desarrollo de múltiples bolas fúngicas en el sistema colector;³⁷ no hay, de momento ningún test con suficiente sensibilidad y especificidad y de uso práctico para diferenciar, en sitios no considerados estériles, la colonización de la invasión por especies de *Candida*.³⁸

Otros métodos de diagnóstico son el estudio histológico en busca de levaduras pseudohifas e hifas, serologías para detectar antígenos o anticuerpos y el uso de técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{1,39}

Cuando se sospeche candidiasis en un neonato, hay que realizar estudios encaminados a buscar siembras secundarias del microorganismo. Se indica ultrasonido abdominal, en el que pueden observarse pelotas fúngicas en hígado y riñón, y dilatación por obstrucción, de las vías urinarias;^{24,32} examen de fondo de ojo, buscando signos de endoftalmitis: las alteraciones oculares pueden ser unilaterales o bilaterales, las bolas fúngicas se ubican en retina o en el vítreo, se pueden observar hemorragias e inflamación en este último, la retinopatía de la prematuridad puede exacerbarse o aparecer a consecuencia de la infección diseminada y más raramente se ha observado absceso del cristalino.^{30,33,40-42} La ecografía cardíaca puede mostrar vegetaciones murales o valvulares y trombos en conducto venoso o en aurícula derecha.^{18,24,33} en el ultrasonido craneal se buscan signos de ventriculitis^{18,21,24} y en ocasiones, es necesario realizar estudios de tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear para evidenciar abscesos cerebrales, pelotas fúngicas, signos de cerebritis, vasculitis con zonas de infartos y calcificaciones peri e intraventriculares;^{43,44} el cultivo del LCR, en presencia de estas complicaciones del sistema nervioso central, puede ser negativo.³²

Los exámenes complementarios antes señalados se deben realizar de forma seriada, durante el tratamiento y al finalizarlo, pues no es infrecuente que estas complicaciones

se presenten tardíamente, en ocasiones hasta meses después de concluir el tratamiento antimicótico.^{18,21,24}

El tratamiento de la infección por *Candida* en neonatos se divide en: profiláctico, empírico y curativo. La profilaxis se recomienda en pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva. Uno de los esquemas más recomendados es el uso de fluconazol en los recién nacidos pretérminos (RNPT) menores de 1000 g, durante las primeras 6 semanas de vida, en dosis de 3 mg/(kg · día): las primeras 2 semanas con intervalos de 72 h; en la 3ra. y 4ta. semana, cada 48 h y diariamente, la 5ta. y 6ta. semana^{39,45,46}; con este esquema se ha reportado una reducción de la candidemia, en este grupo de peso del 20-0 %.⁴⁷ Otra recomendación del fluconazol profiláctico en estos pacientes, es mantenerlo mientras tenga insertado un catéter venoso central o se encuentre en ventilación mecánica.⁴⁶

El tratamiento empírico precoz contribuye, junto con la profilaxis antifúngica, a la reducción de la morbilidad por infección del torrente circulatorio por especies de *Candida* en neonatos.³⁹ Se recomienda usar tratamiento antimicótico específico a todo RNMBP con factores de riesgo para candidemia, con trombocitopenia inexplicable o fiebre que no responde a los antimicrobianos de amplio espectro.^{24,33,48,49}

El tratamiento curativo de primera línea para la candidiasis invasiva en neonatos continúa siendo la anfotericina B,^{11,19,45} este medicamento pertenece al grupo de los polienos que se unen al ergosterol de la pared celular del hongo y alteran la permeabilidad de la membrana, lo que posibilita la pérdida del contenido celular y causa la muerte.⁵⁰ Se ha reformulado la anfotericina B con el objetivo de disminuir la nefrotoxicidad;^{11,33} las presentaciones actuales son: la anfotericina B en dispersión coloidal, el complejo lipídico de anfotericina B y la anfotericina B liposomal.⁵⁰ Estos compuestos son rápidamente absorbidos por el sistema reticuloendotelial y resultan en bajas concentraciones de anfotericina B en plasma y riñones y buena distribución en todos los sitios,⁵¹ permiten dosis mayores y son fármacos alternativos si ocurre nefrotoxicidad a la forma convencional.^{11,35,52-54}

En algunos servicios de neonatología el fluconazol es un antifúngico de primera línea en el tratamiento de la candidiasis; este medicamento es un azol de primera generación que inhibe la síntesis de ergosterol, altera la membrana celular y también inhibe la respiración endógena.^{50,55} Las recomendaciones actuales de uso son: en pacientes hemodinámicamente estables, con aislamientos susceptibles, y para continuar tratamiento de seguimiento en casos que usaron anfotericina B en la etapa de inestabilidad hemodinámica.^{11,56}

Conocer el genio epidemiológico de cada UCIN es de suma importancia para elegir el antifúngico de primera línea; *Candida krusei* puede ser resistente intrínsecamente al fluconazol, por alteración de la isoenzima citocromo P450,⁵⁷ y algunas especies de *glabrata* muestran resistencia dosis dependiente.⁵⁸⁻⁶⁰

Voriconazol y posaconazole son azoles de 2da. generación que pueden utilizarse, aunque no son medicamentos de primer orden en neonatos; especies de *glabrata* resistentes a fluconazol pueden tener resistencia cruzada a estos azoles, en menor cuantía.⁶¹

Las equinocandinas (caspofungin, micafungin, anidulofungin) constituyen una nueva serie de compuestos lipopéptidos semisintéticos que interfieren con la síntesis del beta

1,3 D-glucano de la pared celular de los hongos; no existe blanco en el humano para estos compuestos, por lo que su toxicidad es escasa.^{50,55,61} En neonatos se recomienda como alternativa en casos de candidiasis persistente y progresiva, se considera efectiva y segura para esta etapa de la vida.^{45,61,62}

Estos medicamentos pueden ser utilizados en infección por especies de *glabrata* y *krusei* resistentes al fluconazol, y además en el caso de especies de *krusei* con susceptibilidad disminuida a anfotericina B y flucitosina.^{11,60,61}

La flucitosina es un antimicótico usado para el tratamiento de la candidiasis; inhibe la síntesis de ADN y ARN, al transformarse en el hongo susceptible, a través de la enzima citosina deaminasa, en 5-fluoruracilo.⁵⁰ Se indica en neonatos, combinada con anfotericina B, en casos de daño orgánico secundario cerebral o renal, y en candidemia persistente^{21,33,43,63} (el daño de la membrana producida por el polieno permite la captación de flucitosina por cepas que son usualmente resistentes⁵⁰).

Algunas siembras secundarias necesitan, además, del tratamiento sistémico, tratamiento local con antifúngicos. La candiduria persistente con formación de bezoar, en ocasiones necesita irrigación local con anfotericina B;^{31,63} en caso de afectación ocular en etapa de coriorretinitis, los antifúngicos sistémicos son suficientes, pero si se presenta vitritis moderada o severa, se recomienda vitrectomía e instilación de anfotericina B intravítrea, de 5-10 µg.^{30,40,64}

La duración del tratamiento antimicótico depende de la localización de la infección. De forma general, el tratamiento debe mantenerse entre 14 y 21 días después del último cultivo positivo y resolución de síntomas y signos;^{11,24,45} la endoftalmitis debe tratarse entre 6 y 12 semanas y la candidiasis cerebral, 4 semanas después de la resolución del cuadro.^{43,45} Todos los casos de candiduria en RNMBP deben ser tratados con antifúngicos³⁸; las dosis y efectos adversos de estos medicamentos en los neonatos, se exponen en la tabla.

Tabla. Dosis y efectos adversos de los antifúngicos en los neonatos

Fármaco	Dosis (vía) (intervalos)	Efectos adversos
Anfotericina B deoxicolato	0,75-1 mg/(kg · día) (e.v.) (24 h)	Tromboflebitis, hipopotasemia, elevación de creatinina, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis, anemia
Anfotericina B liposómica Anfotericina B complejo lipídico Anfotericina B dispersión coloidal	2-5 mg/(kg · día) (e.v.) (24 h)	Fiebre Escalofrío Discreta elevación de la creatinina Hipopotasemia

Voriconazol	4 mg/(kg · dosis) (e.v. oral) (c/12 h 2 dosis) después 3 mg/(kg · dosis) (12 h)	Intolerancia digestiva, elevación de transaminasas, erupción cutánea, toxicidad ocular transitoria
Fluconazol	6-12 mg/(kg · día) (e.v., oral) (<14 d 72 h ≤ 14 d 24 h)	Intolerancia digestiva, elevación de transaminasas, erupción cutánea
Flucitosina	50-100 mg/(kg · día) (oral, e.v.) (6 h)	Intolerancia digestiva, hepatotoxicidad, erupción cutánea, eosinofilia, estomatitis
Caspofungin Micafungin	1 mg/(kg · día) (e.v.) (c/24 h) 1er. día después 2 mg/(kg · día)	Son raras: toxicidad digestiva, erupción cutánea, cefalea, fiebre

En el tratamiento del recién nacido con candidiasis es de suma importancia remover los catéteres vasculares profundos en el momento de la sospecha y/o confirmación de la infección.^{24,39,45,65} La capacidad que tienen las 4 especies de *Candida* más frecuentes (*albicans*, *glabrata*, *tropicalis* y *parapsilosis*) de englobarse en una matriz rica en polisacáridos, impide la entrada de los antimicóticos a esta biopelícula y está relacionada con la infección por catéteres centrales.⁶⁶ La retirada inmediata de los catéteres en adultos y neonatos, se asocia a la disminución de la mortalidad.^{16,67,68}

No se puede concluir una revisión de la candidiasis invasiva en neonatos sin mencionar a la candidiasis cutánea congénita. Esta es una enfermedad que aparece desde el primer día de vida y hasta la primera semana, relacionada con vulvovaginitis por cándidas, cuerpos extraños intrauterinos y corioamnionitis en la madre. Se caracteriza por lesiones en la piel, que pasan por diferentes estadios desde rash, máculas eritematosas, pápulas, pústulas y ampollas denudadas, que afectan fundamentalmente espalda, extremidades, pliegues, palmas y plantas y ocasionalmente, uñas y mucosa oral. El diagnóstico definitivo se realiza por el aislamiento del microorganismo de las lesiones y el diagnóstico histológico de corioamnionitis y funisitis.^{69,70}

Lo importante de esta entidad es que se asocia a candidiasis diseminada, sobre todo en el menor de 1000 g. Se recomienda que todo neonato con candidiasis cutánea diseminada, bajo peso, pretérmino y con antecedentes de rotura de las bolsas prolongadas, debe ser tratado con anfotericina B de 0,5 mg-1 mg/(kg · día), hasta una dosis total de 10-25 mg/kg. El tratamiento de segunda línea es el fluconazol, y los recién nacidos a término de buen peso pueden ser tratados localmente.^{45,70}

Consideraciones finales

En todo recién nacido menor de 1500 g, entre la segunda y tercera semana de vida, con factores de riesgo para candidemia, con trombocitopenia inexplicable o cuadro clínico sugestivo de infección o fiebre que no responde a los antimicrobianos de amplio espectro, debe pensarse en candidiasis invasiva. La clave del éxito es estos casos depende del tratamiento empírico precoz con anfotericina B y la retirada de los catéteres centrales que se encuentren insertados en el momento de la sospecha clínica o confirmación de la infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Systemic Candidiasis. En: Beeers MH, Berkow R, editors. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed, Centennial ed. Internet edition Medical Services, USMEDSA, USHH; copyright 1999-2005 [citado 2006 oct 7]. Disponible en: [http:// www.merck.com/mrkshared/mmanual/section13/chapter158/158h.jsp](http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/section13/chapter158/158h.jsp)
2. Ramos-Amador JR, Ruiz-Contrera J. Candidiasis. En: Delgado Rubio A, editor. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría de la A.E.P: Infectología. España: AEP [en línea]. 2001 [citado 2006 oct 7]; p. 45-51. Disponible en: [http:// www.aepedes/protocolos/infectologia/06-candidiasispdf](http://www.aepedes/protocolos/infectologia/06-candidiasispdf)
3. Cuenca-Estrella M, Rodríguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almeda M, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain: 2002-2003. J Antimicrob Chemother. 2005;55:194-9.
4. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. J Clin Microbiol. 2003; 41:1440-6.
5. Colombo AL, Perfect J, DiNubile M, Bartizal K, Motil M, Hicks P, et al. Global distribution and outcomes for *Candida* species causing invasive candidiasis: results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22:470-4.
6. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24, 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39:309-17.
7. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD and Warnock DW. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. Clin Infect Dis. 2001;33(5):641-7.

8. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. Clin Infect Dis. 1999;29(2):253-2.
9. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis. 1999;29:239-44.
10. Eggimann P, Garbo J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet. 2003;3:685-702.
11. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE. Current Treatment Strategies for Disseminated Candidiasis. Clin Infect Dis. 2006;42:244-51.
12. Robles García MB, Orejas Rodríguez G, Galán R, Jarvis WR. Incidencia etiología microbiana y mortalidad asociada de la bacteriemia nosocomial en una unidad de cuidados intensivos neonatales. An Esp Pediatr. 2002;56:364-5.
13. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B. Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J.Perinat Med. 2002;30(2):149-57.
14. Fanaroff AA, Korones SB; Wright LL. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:593-8.
15. Moore DL. Nosocomial Infections in Newborn Nurseries and Neonatal Intensive Care Units. En: Mayhall CG, editor. Hospital Epidemiology and Infection Control. 2a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 665-86.
16. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. Pediatrics. 2006;117(1):84-92.
17. Kosoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit trend during fifteen years and clinical features of 111 cases. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:504-8.
18. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujon P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. Pediatrics. 2001;107(1):61-6.
19. Chapman RL. Candida infections in the neonate. Curr Opin Pediatr. 2003;15(1):97-102.
20. Pera A, Byun A, Gribar S, Schwartz R, Kumar D, Parimi P. Dexamethasone therapy and Candida sepsis in neonates less than 1250 grams. J Perinatol. 2002;22(3):204-8.

21. Benjamin DK, Pooles C, Steinbach WJ, Rowen J, Wolsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage a critical appraisal of the literature using metaanalytic techniques. *Pediatrics*. 2003;112(3):634-40.
22. Gómez Casal F, Vásquez Brenes S, Luis Herrera M. Candidiasis sistémica en recién nacidos en el Hospital Nacional de Niños: 1990-1995. *Acta Pediátrica Costarricense*. 1997;11:109-12.
23. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep Candida infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 1994;20:522-8.
24. Benjamin DK Jr, Ross K, Mc Kinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG, et al. When to suspect fungal infections in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000; 106(4):712-8.
25. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2002;40(7):2363-9.
26. Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol*. 2003;27(5):357-64.
27. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs, Brandt ME, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4468-72.
28. Kuhn DM, Mukherjee PK, Clark TA, Pujol C, Chandra J, Hajjeh RA, et al. *Candida parapsilosis* characterization in an outbreak setting. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1074-81.
29. Barroso-Espadero D, Arroyo-Carrera I, Barrio-Sacristán AR, Cimadevilla-Sánchez CE, López-Cuesta MJ, García-García MJ, et al. Peritonitis por *Cándida albicans* en un recién nacido de muy bajo peso. *Vox Paediatrica*. 1997;5(2):144.
30. Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol*. 2003;27(5):401-5.
31. Karlowicz MG. Candidal renal and urinary tract infection in neonates. *Semin perinatol*. 2003;27(5):393-400.
32. Faix RG, Chapman RL. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. *Semin perinatol*. 2003; 27(5):384-92.
33. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G. Treatment of candidemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:663-67.
34. Ávila-Agüero MC, Canas-Coto A, Ulloa-Gutiérrez, Caro MA. Risk factors for candida infections in a neonatal intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 2005;9(2):90-5.

35. Juster-Reicher A, Flichl-Rimon O, Amitay M, Eventous S, Shinweld E, Leibovitz E, *et al*. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(10):603-7.
36. Guida JD, Kuning AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrircs*. 2003; 11(6Pt 1):1411-5.
37. Visser D, Monnens L, Feitz W, Semmekrot B. Fungal bezoars as a cause of renal insufficiency in neonates and infants-recommended treatment strategy. *Clin Nephrol*. 1998;49:198-201.
38. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infec Dis*. 2005;41(supl6):371-6.
39. Benjamín DK Jr, Ganges H, Steinbach WJ. Candida bloodstream infection in neonates. *Semin perinatol*. 2003;27(5):375-83.
40. Gago LC, Capone A Jr, Trese MT. Bilateral presumed endogenous candida endophthalmitis and stage 3 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(4):611-3.
41. Novola DE, Bohra L, Paysse EA; Fernández M, Cotas DK. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Ophthalmology*. 2002;109(1):80-4.
42. Drolan L, Colby CE, Brindle MC, Sanislo S, Arigno RL. Candida (amphotericin-sensitive) lens abscess associated with decreasing arterial blood flow in a very low birthweight preterm infants. *Pediatrics* [en línea]. 2002 [citado 2006 ene 12]; 110(5): 65e. Disponible en: <http://pediatric.aappublications.org/cgi/content/full/110/5/e65>
43. Baley JE. Neonatal Candidiasis: The current Challenge. *Clin Perinatol*.1991; 18:263-68.
44. Mata-Jorge M, Pino Vázquez A, García S, Oyáquez-Ugidos, Gárcía A. Cerebral candidiasis in a neonate. *An Pediatr*. 2003;58:194.
45. Papas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh J, *et al*. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004; 35:161-89.
46. Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol*. 2003;27(5):414-24.
47. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patric JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001;345:1660-6.
48. Benjamin DK Jr, de Long E, Steinbach WJ, Cotton C, Walsh TJ, Clark RH, *et al*. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;112(3):543-7.

49. Krcmery V, Huttova M, Mateicka F, Laho L, Jurga L, Ondrisova A, *et al.* Breakthrough fungaemia in neonates and infants caused by candida albicans and candida parapsilosis susceptible to fluconazole in vitro. J Antimicrob Chemother. 2001;48:521-25.
50. Restrepo A, Zuluaga AI. Antimicóticos. En: González-Aguedo MA, Lopera- Lotero WD, Arango-Villa A. Manual de Terapéutica 2004. 11ma ed. Colombia: CIB;2004. p. 89-103.
51. Perfect JR, Wright KA. Amphotericin B lipid complex in the treatment of experimental cryptococcal meningitis and disseminates candidiasis. J Antimicrob Chemother. 1994;33:73-81.
52. Papas PG. Amphotericin B lipid complex in treatment of invasive fungal infections: results of the collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR) and Industry-Supported Patient Registry. Clin Infect Dis. 2005;40(supl6):379-83.
53. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. J Antimicrob Chemother. 2002;49(suppl 1):69-73.
54. Adler-Shohet F, Waskin H, Lieberman JM. Amphotericin B lipid complex for neonatal invasive candidiasis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001;84:131-33.
55. Dismukes WE. Antifungal Therapy: Lessons Learned over the past 27 years. Clin Infect Dis. 2006;42:1289-96.
56. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Papas PG, Viscoli C, Rex JH, *et al.* Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazol for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2005;366:1435-42.
57. Orozco AS, Lindsey M, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falcone D, *et al.* Mechanism of fluconazole resistance in candida krusei. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:2645-9.
58. Drago M, Scaltrito MM, Morace G. In vitro activity of voriconazole and other antifungal agents against clinical isolates of Candida glabrata and Candida krusei. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:619-24.
59. Swinne D, Watelle M, van der Flaes M, Nolard N. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496), fluconazole, itraconazole and amphotericin B against 132 non-albicans bloodstream yeast isolates (CANARI study). Mycoses. 2004;47:177-83.
60. Pfaller MA, Dickema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus. J Clin Microbiol. 2004;42:4419-31.
61. Patterson TF. ICAAC 2006. Highlights in Clinical Mycology CME. [en línea][citado 2006 nov 2]. Disponible en: [http:// www.medscape.com/viewarticle/546780](http://www.medscape.com/viewarticle/546780)

62. Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(12):1093-7.
63. Triolo V, Gari-Toussaint M, Casagrande F, Garrafo R, Dageville C, Boutte P, et al. Fluconazole therapy for candida albicans urinary tract infections in infants. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(7):550-3.
64. Barzo M. Editorial response: Treatment options for candidal Endophthalmitis. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1134-6.
65. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowdewr A, et al. International Conference for thr development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25:43-59.
66. Shin JH, Kee SJ, Shin MG, Kim SH, Shin DH, Lee SK, *et al*. Biofilm production by isolates of Candida species recovered from nonneutropenic patients comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1244-8.
67. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics*. [en línea]. 2000 [citado 2006 ene 12]; 106(5):63e. Disponible en: <http://pediatric.aappublications.org/cgi/content/full/106/5/e63>
68. Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, Ossi C, Tejada M, Farina C, *et al*. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of candidaemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect*. 2002;51(4):297-304.
69. Adler A, Litmanovitz I, Regev R, Arnon S, Baver S, Dolfin T. Breakthrough candida infection in a preterm infant with congenital cutaneous Candida albicans infection. *Am J Perinatol*. 2005;22(3):169-72.
70. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogeneses and management guideline. *Pediatrics*. 2000;105(2):438-44.

Recibido: 26 de diciembre de 2007.

Aprobado: 15 de febrero de 2008.

Tania Roig Álvarez. Calle 21 Núm. 854, entre 4 y 6, El Vedado. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: tania.roig@infomed.sld.cu