

Candidiasis invasiva en una unidad de cuidados intensivos neonatales de La Habana

Invasive candidiasis observed in an intensive neonatal care unit in Havana

Tania Roig Álvarez,^I Mayda Perurena Lancha,^{II} Gerardo Martínez Machín,^{II} Yamilet Barrios Rentería,^{III} Clara Elena Hechavarría Calderín,^{III} Antonio Santurio Gil^{III}

^ICentro de Investigaciones Clínicas. La Habana, Cuba.

^{II}Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

^{III}Hospital Ginecoobstétrico Docente "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la candidiasis invasiva neonatal es causa frecuente de morbilidad, mortalidad y secuelas a largo plazo. El neonato muy bajo peso es el más afectado por este germen.

Objetivo: describir el comportamiento clínico y epidemiológico de la candidiasis invasiva en un servicio de Neonatología.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, en el cual se determinó la incidencia de candidiasis en 949 neonatos que requirieron cuidados intensivos. En los infectados se determinó la especie de *Candida* y la sensibilidad a algunos antimicóticos, así como el comportamiento clínico. Para el análisis se utilizaron medidas descriptivas de resumen, además de frecuencias absolutas y relativas.

Resultados: la incidencia general fue de 1,6 % (15 infectados/949 ingresos) y la densidad de incidencia de 1,7 por 1 000 días-pacientes (17 episodios/10 153 días). La mortalidad fue de 13,3 % (2/15). La mayor incidencia se observó en los menores de 1 000 g y en los menores de 30 semanas (10,7 y 10 % respectivamente). La edad promedio de diagnóstico fue de 20 días (mínimo 6, máximo 84). *Candida parapsilosis* fue la especie predominante (70 %, 12/15). El signo clínico más frecuente fue la alteración de la perfusión periférica (58,8 %); y las alteraciones de laboratorio más significativas fueron, la positividad de la proteína C reactiva y la trombocitopenia (56 %).

Conclusiones: la incidencia de candidiasis invasiva en esta unidad es baja, predomina la infección por *C. parapsilosis* y el comportamiento clínico es similar a lo que se reporta internacionalmente.

Palabras clave: candidiasis invasiva neonatal; infección fúngica neonatal; infecciones neonatales.

ABSTRACT

Introduction: invasive neonatal candidiasis is a common cause of morbidity, mortality and long term sequelae. Very low weight neonate is the most affected by this type of germ.

Objective: to describe the clinical and epidemiological behavior of invasive candidiasis at the neonatology service.

Methods: cross-sectional, descriptive and observational study in which the incidence of candidiasis was determined in 949 neonates requiring intensive care. The *Candida species*, the sensitivity to some antimycotic drugs and the clinical behavior were also determined in the infected infants. Summary measures, absolute and relative frequencies were used for the statistical analysis.

Results: general incidence rate was 1.6 % (15 infected in 949 hospitalized children) and the incidence density was 1.7 per 1 000 patient-days (17 episodes/10 153 days). The mortality rate was 13.3 % (2 out of 15). The highest incidence rate was found in children weighing less than 1 000 g and younger than 30 weeks (10.7 and 10 %, respectively). The average age of diagnosis was 20 days (minimum 6 and maximum 84). *Candida parapsilosis* was the predominant species (70 %, 12 out of 15). The most common clinical sign was altered peripheral perfusion (58.8 %) and the most significant alterations observed at the lab were positive reactive C protein and thrombocytopenia (56 %).

Conclusions: incidence of invasive candidiasis in this intensive care unit is low; *C. parapsilosis* infection predominates and the clinical behavior is similar to that reported worldwide.

Keywords: invasive neonatal candidiasis; neonatal fungal infection; neonatal infections.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de candidiasis invasiva se encuentra entre 1,6 y 3 % en el neonato menor de 1 500 g, pero puede ser entre 15 y 20 % en el menor de 1 000 g. La mortalidad atribuible es entre 25-55 %, y se han observado alteraciones del neurodesarrollo a los 18 meses de vida en el 57 % de los sobrevivientes.¹⁻³

El tipo de especie de *Candida* 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: *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*, mientras que en América Latina y España la segunda especie predominante es *Candida parapsilosis*.⁴⁻⁶

El primer paso de la infección por *Candidas* es la colonización de la piel y el tracto gastrointestinal. La infección primaria generalmente se establece en el torrente circulatorio (candidemia), proceso que puede quedar limitado a este sitio, o que se envíen émbolos sépticos y se produzca daño orgánico final en el pulmón, el sistema nervioso central, los ojos, el corazón, el sistema urinario, el hígado, el bazo, el intestino y el sistema osteomioarticular.⁷

El cuadro clínico de la candidiasis invasiva en el periodo neonatal es inespecífico. Se reportan con mayor frecuencia inestabilidad térmica, síndrome de dificultad respiratoria, distensión abdominal, residuo gástrico, apnea, bradicardia o taquicardia, letargia, apatía y mala perfusión.^{8,9} 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, y se describe trombocitopenia en el 20-55 % de los neonatos infectados.^{9,10}

En Cuba, con el incremento de la sobrevivencia de los recién nacidos menores de 1 500 g, pueden ser cada vez más frecuentes los aislamientos de especies de *Candidas*, y hasta el momento no se han realizado investigaciones sobre esta temática en ningún servicio de Neonatología del país. Describir el comportamiento clínico y epidemiológico de la candidiasis invasiva, en cada Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), es de suma importancia para trazar estrategias preventivas y curativas oportunas y eficaces, y es lo que motiva a la realización de esta investigación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, en el que se incluyeron a 949 neonatos que requirieron cuidados intensivos, en el Hospital Ginecoobstétrico Docente "Ramón González Coro", en el período comprendido entre el 1º de Enero de 2009 y el 31 de Diciembre de 2015.

Se determinó la incidencia de candidiasis invasiva de forma general y por años, así como según peso y edad gestacional. Se determinó el tipo de especie de *Candida* y la sensibilidad a algunos antimicóticos. Se describieron las características clínicas y de los exámenes complementarios de los pacientes infectados.

En los recién nacidos con sospecha de infección asociada a los cuidados sanitarios, se realizaron hemocultivos periféricos, y en caso de sospecha de infección localizada en el tracto urinario o sistema nervioso central, se realizaron punción vesical o lumbar, respectivamente. Estas muestras se sembraron en medio de Sabouraud, y en caso de identificarse las características morfológicas y tintoriales correspondientes con el género *Candida*, se envió el aislamiento al Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) en un tubo de agar dextrosa de Sabouraud. Allí, al cultivo obtenido a partir de cada muestra, se le realizó un examen microscópico directo con agua destilada estéril, para verificar la presencia de células levaduriformes y pureza. Cuando estas fueron confirmadas, se realizó una resiembra en placas que contenían medio de agar dextrosa de Sabouraud con cloranfenicol (SCL), con el objetivo de obtener un cultivo puro para continuar los estudios de identificación.

Se realizó el examen macroscópico de las colonias en placas de SCL. A cada aislamiento se les realizaron las pruebas: formación de tubo germinativo y la filamentación en agar harina de maíz + Tween 80. La presencia de prueba de tubo germinativo positivo y filamentación positiva con presencia de clamidosporas terminales, fueron las que se tuvieron en cuenta para la identificación de *C. albicans*.

Para los aislamientos que no fueron identificadas como *C. albicans*, se empleó la prueba de asimilación de carbohidratos del sistema estandarizado API 20 CAUX (bioMérieux, Marcy, l'Étoile, Francia) siguiendo las instrucciones descritas por el productor.

A todos los aislamientos se les realizó prueba de susceptibilidad *in vitro* frente a diferentes antifúngicos por el método ATB™ Fungus 3 (bioMérieux, Marcy, l'Étoile, Francia) mediante la metodología descrita por el fabricante.

La galería de este estuche está constituida por 16 pares de cúpulas. El primer par no contiene ningún agente antifúngico (control). Los restantes 15 pares contienen cinco agentes antifúngicos con diferentes concentraciones (5-fluorocitosina: 4 y 16 mg/L; anfotericina B: 0,5, 1, 2, 4, 8 y 16 mg/L; fluconazol: 1, 2, 4, 8, 16, 64 y 128 mg/L; itraconazol: 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 mg/L; y voriconazol: 0,06, 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 y 8 mg/L). Las concentraciones críticas empleadas para dar el criterio de sensible, intermedio o resistente a la anfotericina B, el fluconazol, el itraconazol y el voriconazol, fueron tomadas de los métodos de referencia de dilución en caldo para determinar la susceptibilidad antifúngica de levaduras de importancia clínica, propuestos por el *Clinical Laboratory and Standards Institute* (CLSI) y el *National Committee on Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) en 2003 y 2008 respectivamente (NCCLS, 2003; CLSI, 2008), que se expresan en la tabla 1.

Tabla 1. Concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) en mg/L recomendadas por la CLSI/NCCLS para *Candida* spp.

Fármaco	Sensible	Intermedio	Resistente
Anfotericina B*	ND	ND	ND
Fluconazol	≤ 8	16-32	≥ 64
Itraconazol	≤ 0,125	0,25-0,5	≥ 1
Voriconazol	≤ 1	2	≥ 4

Nota: *C. krusei* es una especie intrínsecamente resistente al fluconazol, el test debe ser interpretado resistente sistemáticamente.

ND: no formalmente definido; CLSI del inglés *Clinical Laboratory and Standards Institute* y NCCLS del inglés *National Committee on Clinical Laboratory Standards*.

* para la anfotericina B, una CIM ≥ 2 mg/L sugiere resistencia.

La determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) se buscó y se cuantificó en cada cúpula el crecimiento mediante lectura visual. Para cada antifúngico, se partió de la concentración más baja y se anotó sobre la ficha de resultados un valor para cada una de las cúpulas, comparando con las cúpulas testigo y según las definiciones siguientes:

- Ausencia de reducción de crecimiento: 4
- Ligera reducción de crecimiento: 3
- Marcada reducción de crecimiento: 2
- Crecimiento muy débil: 1
- Ausencia de crecimiento: 0

Para la anfotericina B, la CMI correspondió a la concentración más baja que permitió obtener una inhibición completa del crecimiento (valoración 0). Para el fluconazol, el itraconazol y el voriconazol, debido a la posibilidad de un fenómeno de crecimiento

residual, la CMI correspondiente a la concentración de antifúngicos más baja que permitió obtener una valoración 2, 1 o 0.

La interpretación de la 5-fluorocitosina se buscó y cuantificó en las dos cúpulas un crecimiento mediante lectura visual, siguiendo los criterios expuestos en la tabla 2.

Tabla 2. Lectura e interpretación de la 5-fluorocitosina

Escala de crecimiento		Resultados		Susceptibilidad
C	C	c	C	
0/1/2	0/1/2	-	-	Sensible
3/4	0/1/2	+	-	Intermedio
3/4	3/4	+	+	Resistente

C= cúpula con concentración de 5-fluorocitosina de 16 mg/L;
 c= cúpula con concentración de 5-fluorocitosina de 4 mg/L.

Valores de referencias utilizados para los exámenes de laboratorio clínico:

- Se consideró como trombocitopenia el conteo de plaquetas menor de 150 000 μ /L.¹¹
- Neutrofilia: conteo global de neutrófilos en el recién nacido a término y pretérmino mayor de 14 000 mL en las primeras 60 horas de vida, después de las 60 horas mayor de 7 200 mL en el neonato a término, y mayor de 6 000 mL en el pretérmino.¹¹
- Neutropenia: conteo global de neutrófilos en los primeros tres días de vida menor de 5 000 mL en el recién nacido a término, menor de 1 800 mL en el pretérmino, después de los tres días menor de 1 500 mL en el recién nacido a término, y menor de 1 100 mL en el pretérmino.¹¹
- Relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales anormal: mayor de 0,2.¹²
- Bandas inmaduras anormales: mayor de 10 %.¹²

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas descriptivas de resumen, además de frecuencias absolutas y relativas. El procesamiento se realizó con la ayuda de *Microsoft Excel de Office 2007*. Esta investigación fue revisada y aprobada por el Comité de Ética y por el Consejo Científico del Hospital "Ramón González Coro". En ella no se realizaron acciones extras directas sobre los pacientes, sino que se cumplieron los protocolos de manejo del neonato con sospecha de infección, asociada a la atención sanitaria en el hospital en cuestión. La información relacionada con la identificación de los pacientes fue tratada confidencialmente, manejada solo por el personal especializado que participó en la investigación, y no se publicarán datos que permitan su identificación.

RESULTADOS

En el período comprendido entre el 1º de enero de 2009 y el 31 de Diciembre de 2015 recibieron cuidados especiales neonatales el 31,7 % de los nacidos vivos (7 219/22 799), y necesitó cuidados intensivos el 4,2 % (949/22 799). En ese periodo se diagnosticaron 17 episodios de candidiasis invasiva durante los cuidados intensivos en 15 pacientes y la mortalidad fue de 13,3 % (2/15).

En la tabla 3 se muestra la incidencia y densidad de incidencia general y por años. La incidencia general fue de 1,6 % (15 infectados/949 ingresos) y la densidad de incidencia de 1,7 por 1 000 días pacientes (17 episodios/10 153 días); se observa una incidencia menor del 2 % en la mayoría de los años estudiados.

Tabla 3. Incidencia de candidiasis

Años	Incidencia en % (casos/ingresos)	Densidad de incidencia por 1 000 días (episodios/días pacientes)
2009	0 (0/113)	0 (0/765)
2010	1,9 (2/108)	1,8 (2/1 113)
2011	3 (3/100)	2,9 (3/1 026)
2012	0,7 (1/149)	0,7 (1/1 396)
2013	3,4 (6/175)	4 (8/2 004)
2014	0,7 (1/140)	0,5 (1/2 005)
2015	1,2 (2/164)	1,1 (2/1 844)
Total	1,6 (15/949)	1,7 (17/10 153)

El peso al nacer promedio de los recién nacidos con candidiasis invasiva fue de 1 258,5 g, con una desviación estándar (DE) de 401,5 g y un valor mínimo y máximo de 800 y 2 520 g respectivamente. La edad gestacional al nacer promedio de los neonatos fue de 30,2 semanas, con una DE, valor mínimo y máximo de 3,5, 27 y 41 semanas respectivamente.

La incidencia de candidiasis invasiva por grupos de peso y de edad gestacional al nacer se muestra en la tabla 4. La mayor incidencia se observó en los que pesaron menos de 1 000 g y en los menores de 30 semanas (10,7 y 10 % respectivamente).

Tabla 4. Incidencia de candidiasis por grupos de peso y edad gestacional

Grupos		Total	Infectados	
			No.	%
Peso (en g)	< 1 000	28	3	10,7
	1 000-1 499	201	11	5,5
	1 500-1 999	186	0	0
	2 000-2 499	149	0	0
	≥ 2 500	385	1	0,3
Edad gestacional (en sem)	<30	70	7	10
	30-33	310	7	2,3
	34-36	232	0	0
	≥ 37	337	1	0,3

La edad posnatal promedio al diagnóstico de la candidiasis invasiva fue de 20 días, con una DE, valor mínimo y máximo de 22,2, 6 y 84 días respectivamente. La única forma clínica de esta enfermedad que se presentó fue la candidemia. La mayoría de los aislamientos fueron de *C. parapsilosis* (70 %; 12/117). Se aislaron tres *C. albicans*

y dos aislamientos no fueron enviados al IPK. Todos los aislamientos procesados fueron sensibles a los cinco antifúngicos del estuche comercial utilizado.

El signo clínico más frecuente al diagnóstico de la candidemia fue el trastorno en la perfusión periférica (10/17; 58,8 %), seguido de la hipoactividad (6/17; 35,3 %), intolerancia digestiva y trastorno en la termoregulación (4/17; 23,5 % en ambos), sangrados y apnea (3/17; 17,6 % en ambos) y síndrome de dificultad respiratoria (2/17; 11,8 %). Un recién nacido se encontraba asintomático en el momento del aislamiento, pero se le había realizado este hemocultivo como parte del seguimiento de una infección bacteriana.

En el 56 % de los episodios de candidemia se encontró trombocitopenia y positividad de la proteína C reactiva cualitativa. En un episodio no se realizó ningún complementario y en otro solo se realizaron dos (tabla 5).

Tabla 5. Resultados de los exámenes de laboratorio clínico al diagnóstico

Exámenes		No.	%
Cuento de plaquetas (n= 16)	Normal	7	44
	Disminuido	9	56
Proteína C reactiva (n =16)	Negativo	7	44
	Positivo	9	56
Cuento de neutrófilos (n= 15)	Normal	11	73
	Neutrofilia	4	27
	Neutropenia	0	0
Relación neutrófilos inmaduros/totales (n= 15)	Normal	14	93
	Aumentado	1	7

DISCUSIÓN

Se diagnostican 17 episodios de candidemia en 15 neonatos, y un recién nacido presenta tres episodios de candidemia durante su estancia hospitalaria (a los 13, 49 y 84 días respectivamente). La incidencia general de candidiasis en los últimos siete años (1,6 %) es similar a lo que reporta *Celebi* en un periodo de ocho años (1,1 %),¹³ algo superior a lo que se registra en 192 servicios de Neonatología en los Estados Unidos entre 1997 y 2003 (0,3 %),¹⁴ y en una UCIN en Lyon entre enero de 2007 y enero de 2010 (0,24 %).¹⁵

Del total de neonatos con candidemia, el 20 % pesa al nacer menos de 1 000 g, el 73 % entre 1 000-1 500 g y el 6,6 % es de 2 500 g o más. Igual porcentaje de recién nacidos (46,4 %) tienen una edad gestacional al nacimiento menor de 30 semanas, y entre 30 y 33 semanas, y el 6,6 % de los casos infectados nacen con 37 semanas y más. Estos porcentajes difieren de lo que reporta un estudio realizado en 322 UCIN de los Estados Unidos en el periodo 1997-2010, en el cual del total de neonatos con infección por *Candidas*, el 43,5 % pesa al nacer menos de 750 g, el 24,2 % entre 750-999 g, el 15,4 % entre 1 000-1 499 g y el 16,9 % es mayor o igual a 1 500 g. Igualmente, el 48 % tiene una edad gestacional al nacer menor de 26 semanas, el 26 % entre 26 y 28 semanas, el 15,1 % entre 29 y 33 semanas, el 5,3 % entre 34 y 36 semanas y el 5,6 % es mayor o igual a 37 semanas.¹⁶

El porcentaje de menores de 1 000 g y entre 1 000-1 500 g que nacen en el hospital donde se desarrolla esta investigación, es de 0,1 y 1 %, y el límite de la viabilidad en Cuba es alrededor de las 26 semanas de gestación. Esto puede explicar las diferencias referidas anteriormente, además que la edad gestacional y el peso al nacer medio sean superiores a lo que se reporta en la investigación de *Aliaga*¹⁶ (30,2 vs. 26 semanas y 1 258,5 vs. 791 g respectivamente).

La edad media de diagnóstico es igual a lo que encuentra *Barton* en neonatos con candidiasis posnatal (20 días)¹⁷ y *Tsai* (21,5 días).¹⁸

Dos neonatos fallecieron, en ellos se aisló en el hemocultivo el mismo día del diagnóstico de la candidemia bacterias gramnegativas. El primer caso tuvo aislamiento de *C. parapsilosis* y *Serratia marcescens* a los 20 días, y fallece con menos de 24 horas de inicio del tratamiento con antibióticos de amplio espectro y sin tratamiento antifúngico, pues los resultados microbiológicos se obtienen posmortem. El segundo tuvo aislamiento de *C. parapsilosis* y *Klebsiella pneumoniae* a los 14 días de vida, y fallece cinco días después del inicio del tratamiento antibacteriano y antifúngico por una meningoencefalitis provocada por la misma bacteria. La mortalidad encontrada es menor a lo reportado por *Celebi*,¹³ *Barton*,¹⁷ *Tsai*,¹⁸ *Ballot*¹⁹ y *Spiliopoulou*²⁰ (42,8, 45, 33,3, 45 y 35,7 % respectivamente).

La especie predominante es *C. parapsilosis*, resultado similar a lo que reportan *Ballot* y *Martí-Carrizosa* en población neonatal y menor de un año que incluye recién nacidos,^{19,21} y difiere de lo que encuentra *Pammi*, que solo cerca de un tercio de las infecciones son causadas por *C. parapsilosis*.²² En la mayoría de la literatura revisada *C. albicans* es la principal causa de candidiasis neonatal y *C. parapsilosis* ocupa el segundo,^{23,24} tercero^{25,26} o cuarto lugar.²⁷

Las 15 especies que se analizan son susceptibles a todos los antifúngicos de la galería del método ATB™ Fungus 3, pero solo la anfotericina B y el fluconazol se utilizan en esta UCIN para el tratamiento de la candidiasis invasiva. Otros investigadores reportan 100 % de sensibilidad a la anfotericina B en las especies de *Candidas* aisladas, pero al fluconazol observan 11 % de resistencia o susceptibilidad dosis dependiente.^{27,28}

Los síntomas clínicos más frecuentemente observados en los neonatos con candidemia, son los trastornos de perfusión y la hipoactividad, y todos los signos que se presentan son los que reportan otros estudios.^{8,9,24,29}

La positividad de la proteína C reactiva y la trombocitopenia son los hallazgos de laboratorio clínico más frecuentes. En esa UCIN solo se encuentra disponible la proteína C-reactiva cualitativa, entre todos los marcadores bioquímicos que se utilizan para el diagnóstico de sepsis en el período neonatal. Se describe que la proteína C reactiva tiene una sensibilidad para sepsis neonatal del 55,6 % y una especificidad del 89,9 %, y la procalcitonina de 88,9 y 65,2 % respectivamente.³⁰

Se reporta trombocitopenia en el 20-55 % de los neonatos con candidiasis invasiva.⁹ La presencia de un nuevo inicio de trombocitopenia en el recién nacido de muy bajo peso, ocurre en el 85 % de los pacientes con candidemia.¹⁰ Se refiere que el 75 % de las infecciones gramnegativas y el 45 % de las infecciones grampositivas cursan con trombocitopenia moderada, y que la caída en el conteo de plaquetas es del 50 % en la candidemia, del 40 % en las bacteriemias gramnegativas y del 25 % en las bacteriemias grampositivas.²⁹

Se concluye que en esta UCIN hay una incidencia de candidiasis invasiva baja (< 2 %) en los últimos 7 años, con predominio de la infección por *C. parapsilosis* y con un comportamiento clínico similar a lo que se reporta internacionalmente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of late onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics*. 2002;109:34-9.
2. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:638-80.
3. Benjamin DK, 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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? *Pediatrics*. 2003;11(6Pt 1):1411-5.
11. Lemus Varela L, Sola A, Golpmbek SG, Sola Visner M. Manual práctico para toma de decisiones en hematología neonatal. Buenos Aires: Edimed: Ediciones Médicas; 2011.
12. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 sup):S45-9.
13. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksai N, Ozkan H, Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study. *Pediatrics International*. 2012;54:341-9.
14. Ascher SB, Smith PB, Watt K, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, et al. Antifungal Therapy and Outcomes in Infants with Invasive *Candida* Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(5):439-43.
15. Nguyen KA, Zmeter G, Claris O, Kassai B. Epidemiology of invasive *Candida* infection in a neonatal intensive care unit in France. *Acta Pædiatrica*. 2012;101:e137-e9.
16. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, Walsh TJ, Hope WW, Benjamin DK, et al. Changes in the Incidence of Candidiasis in Neonatal Intensive Care Units. *Pediatrics*. 2014;133(2):236-42.
17. Barton M, O'Brien K, Robinson JL, Davies DH, Simpson K, Asztalos E, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infect Dis*. 2014;14:327.
18. Tsai MH, Wang SH, Hsu JF, Lin LC, Chu SM, Huang HR, et al. Clinical and molecular characteristics of bloodstream infections caused by *Candida albicans* in children from 2003 to 2011. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Nov;21(11):1018.e1-8.
19. Ballot DE, Bosman N, Nana T, Radmdin T, Cooper PA. Background changing patterns of neonatal fungal sepsis in a developing country. *J Trop Pediatr*. 2013;59(6):460-4.
20. Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, Anastassiou ED, Christofidou M. Neonatal Intensive Care Unit Candidemia: Epidemiology, Risk Factors, Outcome, and Critical Review of Published Case Series. *Mycopathologia*. 2012;173:219-28.
21. Martí-Carrizosa M, Sánchez-Reus F, March F, Coll P. Fungemia in a Spanish hospital: the role of *Candida parapsilosis* over a 15-year period. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(6):454-61.
22. Pammi M, Holland L, Butler G, Gacser A, Bliss JM. *Candida parapsilosis* is a Significant Neonatal Pathogen: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):e206-e16.
23. Izquierdo G, Santolaya ME. Invasive candidiasis in newborns: diagnosis, treatment and prophylaxis. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(1):73-83.
24. Wadile RG, Bhate VM. Study of clinical spectrum and riskfactors of neonatal candidemia. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015;58:472-4.

25. Xia H, Wu H, Xia S, Zhu X, Chen C, Qiu G, et al. Invasive Candidiasis in preterm neonates in China: a retrospective study from 11 NICUS during 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):106-9.
26. Maldonado NA, Cano LE, De Bedout C, Arbeláez CA, Roncancio G, Tabares AM, et al. Association of clinical and demographic factors in invasive candidiasis caused by fluconazole-resistant *Candida* species: a study in 15 hospitals, Medellín, Colombia 2010-2011. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Jun;79(2):280-6.
27. Agrawal C, Biswas D, Gupta A, Chauhan BS. Antibiotic overuse as a risk factor for candidemia in an Indian pediatric ICU. *Indian J Pediatr*. 2015;82(6):530-6.
28. Ota KV, McGowan KL. Declining Incidence of Candidemia in a Tertiary Inpatient Pediatric Population. *J Clin Microbiol*. 2012;50(3):1048-50.
29. Kaufman DA. Review Challenging issues in neonatal candidiasis. *Curr Med Res & Opin*. 2010;26(7):1769-78.
30. Boo NY, Nor Azlina AA, Rohana J. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis. *Singapore Med J*. 2008;49(3):204-8.

Recibido: 4 de febrero de 2017.

Aprobado: 18 de marzo de 2017.

Tania Roig Álvarez. Centro de Investigaciones Clínicas. Calle 45 # 4 501 esquina a 34, reparto Kohly, municipio Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: tania.roig@infomed.sld.cu