

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Infección sistémica por *Candida* en unidades de cuidados intensivos neonatales

Systemic infection by *Candida* in neonatal intensive care units

MsC. Yalili Pouymiró Brooks,¹ MsC. Iarmila Pouymiró Brooks² y Dr. Pedro Omar Pouymiró Pubillones³

¹ Especialista de I Grado en Neonatología. Máster en Atención Integral al Niño. Instructora. Policlínico Municipal, Santiago de Cuba, Cuba.

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Otorrinolaringología. Máster en Atención Integral al Niño. Instructora. Hospital Infantil Sur, Santiago de Cuba, Cuba.

³ Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

En las unidades de cuidados intensivos neonatales, los recién nacidos pretérmino pueden contraer infecciones micóticas invasivas, predominantemente por *Candidas* sp, causantes de una mayor morbilidad y mortalidad, así como también de frecuentes alteraciones del neurodesarrollo en los sobrevivientes. La candidiasis neonatal es de difícil diagnóstico, dado el carácter transitorio de la candidemia y la dificultad para eliminarla por su rápida invasión de los órganos y sistemas anatómicos. La mejor opción para disminuir la incidencia de la enfermedad, es prevenirla. En este artículo se actualiza lo concerniente a los principales elementos relacionados no solo con el diagnóstico, sino con el tratamiento profiláctico y específico de estos pacientes, referidos hasta el 2010 por grupos de expertos internacionales en esta materia de salud.

Palabras clave: *Candidas* sp, candidiasis neonatal, recién nacido pretérmino, infección micótica invasiva, unidad de cuidados intensivos neonatales.

ABSTRACT

In neonatal intensive care units the preterm infants may develop invasive fungal infections, mainly by *Candida* sp, causative of increased morbidity and mortality, as well as of frequent neurodevelopmental disorders in survivors. Neonatal candidiasis is difficult to diagnose because of the transitory nature of candidemia and the difficulty to eliminate its rapid invasion from organs and anatomical systems. The best option to reduce the incidence of the disease is to prevent it. In this article the main elements related not only to the diagnosis, but also to the specific and prophylactic treatment of these patients are updated, which were referred to 2010 by groups of international experts in this field of health.

Key words: *Candida* sp, neonatal candidiasis, preterm infant, fungal invasive infection, neonatal intensive care unit.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hongos, fundamentalmente por *Candida*, han emergido como una causa importante de infecciones hospitalarias en los recién nacidos ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

De hecho, las especies de *Candida* son los hongos patógenos más frecuentemente aislados en las infecciones oportunistas y pueden producir toda una variedad de manifestaciones clínicas localizadas o generalizadas.

La incidencia de infecciones micóticas, en particular con especies de *Candida*, se ha elevado dramáticamente en la década del 80 a al 90. Además de causar 86 % de todas las infecciones hospitalarias por hongos y 8–15 % de las hematógenas, constituyen el cuarto aislamiento más comúnmente recuperado en los cultivos de sangre, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos de Norteamérica (NNTS).¹

Asimismo, las infecciones micóticas diseminadas ocurren en aproximadamente 6–7 % de todos los neonatos admitidos en las UCIN;² pero su incidencia se correlaciona inversamente con el peso al nacer, pues mientras menor sea este último, mayor será el riesgo de contraer infecciones micóticas invasivas; por ejemplo, en una investigación de 2 847 neonatos de diferentes servicios, el riesgo de candidemia en los que pesaban menos de 800 gramos fue de 8 %, en tanto disminuyó a 3 % en los que ese indicador excedía de 1 500 gramos. De acuerdo con esos datos, en los niños que pesan 800 y menos gramos, es 25 veces más elevado el riesgo de candidiasis invasiva;³ a los efectos, en estudios realizados en diversos países, incluso multicéntricos, se han hallado incidencias de hasta 20 %.⁴⁻⁷

Las fuentes de candidiasis en las UCIN son frecuentemente endógenas, seguidas por la colonización de los neonatos con hongos; aproximadamente 10 % de estos se infectan en la primera semana de vida y hasta 64 % a las 4 semanas de estadía hospitalaria.⁸

Se conoce que los recién nacidos pretérmino con bajo peso son especialmente vulnerables a esta enfermedad devastadora, pues normalmente tienen comprometida la integridad de la piel, enfermedades del tracto gastrointestinal, malnutrición crónica, catéteres venosos centrales, intubación endotraqueal por largo tiempo y otras situaciones que aumentan el peligro de contraerla.⁹ Brecht¹⁰ plantea que existe una gran variabilidad en la incidencia de infecciones fúngicas invasivas entre las UCIN, debido a la heterogeneidad de la población atendida en ellas y las prácticas en el cuidado neonatal, particularmente el control de los procesos sépticos, la alimentación enteral y las políticas de uso de antimicrobianos, que devienen potenciales factores de riesgo.

Este riesgo marcadamente incrementado se correlaciona con una tasa de mortalidad que excede 25 % en la mayoría de las casuísticas,¹¹ si bien otros autores la han ubicado cerca de 30 % para la candidiasis diseminada: una vez más la *Candida albicans* es el germen patógeno líder de las infecciones oportunistas.¹²

La tasa de morbilidad por candidiasis sistémica en Cuba se ha elevado en los últimos años hasta niveles similares a los referidos en la literatura médica sobre el tema, en correspondencia con la utilización de antibióticos cada vez más potentes, así como la ejecución de procedimientos más efectivos en dichos pacientes. En este Servicio de Santiago de Cuba, la situación no difiere de la del país, sobre todo en el último quinquenio, cuando se ha incrementado la morbilidad por esa causa. La asociación entre prematuridad e infecciones candidiásicas, con aislamiento en muestras de sangre, fue reconocida en 1980 y desde esa fecha hasta 2011, la incidencia de la candidemia se ha elevado de 25 a 123 infectados por 10 000 admitidos en las UCIN.^{3,13,14}

En los servicios neonatales cubanos, según normas y protocolos de tratamiento, se inicia la terapia empírica en los neonatos con factores de riesgo para contraer sepsis (incluso potencial) mediante penicilina cristalina o ampicilina + aminoglucósidos; si se trata de un paciente febril, sin signos de focalización, se comienza o no la administración de antimicrobianos, según flujograma o criterios para su empleo en pacientes con riesgo de adquirir una grave infección bacteriana. Si el niño es portador clínicamente de una sepsis, se indican cefalosporinas (comúnmente de tercera generación) y aminoglucósidos, para luego modificar el esquema o hacer sustituciones, según lo encontrado en hemocultivos u otros fluidos corporales o en materiales desechables, usados en el neonato (tubos endotraqueales, catéter umbilical o percutáneo, por citar algunos) y siempre teniendo en cuenta el mapa microbiológico de las UCIN, basado en los aislamientos de gérmenes más frecuentes en este medio y que guía al facultativo en el momento de prescribir un tratamiento antibiótico empírico.

Usualmente, cuando se ha aislado al menos *Candida* sp en un hemocultivo, se inicia el plan terapéutico con anfotericín B (AFTB); aunque en los últimos tiempos (hace alrededor de 4 - 6 años) se ha comenzado a utilizar profilácticamente el fluconazol en neonatos con factores de riesgo para adquirir candidiasis diseminada, si bien con resultados variables y no en todos los servicios, pues aún con esa medida, numerosos pacientes contraen infecciones fúngicas invasivas.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES MICÓTICAS INVASIVAS

- Concepto

Se denomina candidemia al aislamiento de cualquier especie de *Candida* (hongos levaduriformes) en al menos una muestra de hemocultivo.

Para diagnosticar una candidiasis diseminada -- término equivalente a candidiasis sistémica o candidiasis invasiva, como también se le conoce, aunque los autores de este artículo prefieren el primero, pero los otros se podrán observar en este trabajo usados tanto como el primero --,¹⁵ es necesario el aislamiento de estos hongos en al menos un cultivo de sangre, y la asociación de manifestaciones clínicas generalizadas o focalizadas sugestivas de esta entidad clínica, pero debe existir un elevado índice de sospecha en presencia de neonatos con factores de riesgo conocidos y evidencias de aislamiento de *Candida* en cualquier fluido biológico estéril, aún en ausencia de un hemocultivo positivo.

- Patogenia

Los hongos del género *Candida* son potencialmente patógenos o levaduras de reproducción asexual, actualmente con 81 especies reconocidas y la más importante, la *Candida*

albicans, única que vive de forma normal y exclusiva en el tubo digestivo y responsable, en un porcentaje elevado, de las candidiasis superficiales y sistémicas. Otras especies menos frecuentes han sido descritas en diversos cuadros clínicos: *C. parakrusei* (cuadros cutáneos y viscerales); *C. tropicalis* (digestivos, vaginales, broncopulmonares, viscerales); *C. krusei* (vaginales); *C. parapsilosis*; *C. glabrata* y *C. lusitanae*, entre otras.

La distinción entre ellas se realiza teniendo en cuenta sus propiedades biológicas, manifestadas en el análisis micológico (aspecto de las colonias, fermentación de distintos azúcares y crecimiento en determinados cultivos, por citar algunos).

Desde el punto de vista morfológico puede presentarse en 2 formas: la levaduriforme y unicelular y la micelar o filamentosa pluricelular; la primera se observa en los frotis cuando está en estado saprofito.

La forma unicelular, o mejor, pseudomicelar, consiste en una estructura filamentosa sin los tabiques propios de los verdaderos micelios; las levaduras la adquieren cuando las células hijas no se separan de sus progenitoras, sino que alcanzan forma alargada y, en puntos concretos, dan lugar a una agrupación de células redondeadas (blastoporas) que al desprenderse originan otros ejemplares.

La *Candida albicans*, además de su acción patógena propia como célula biológicamente extraña al organismo, ejerce sus efectos nocivos a través de una actividad enzimática (sacarolítica y proteolítica) y tóxica (en especial por endotoxinas liberadas tras la muerte y fragmentación celular). Desde el punto de vista inmunológico, la *Candida* estimula especialmente la inmunidad celular y cuando esta falla, se producen infecciones con mayor frecuencia.¹⁶

- Factores de riesgo

Las infecciones invasivas fúngicas constituyen la mayor amenaza a la supervivencia y buena evolución en los neonatos pretérmino en las UCIN. Los hongos, particularmente la *Candida sp*, son la tercera causa más frecuente de sepsis de inicio tardío en los recién nacidos pretérmino con muy bajo peso al nacer, con una incidencia total de 1,5-15 % y elevada mortalidad global y atribuible.¹⁷

Múltiples autores coinciden en mencionar como factores de riesgo para infecciones fúngicas invasivas los elementos siguientes:^{10,18-20}

- Colonización micótica de múltiples sitios.
- Intubación endotraqueal prolongada.
- Enfermedades gastrointestinales o cirugía.
- Uso de antimicrobianos de amplio espectro (especialmente cefalosporinas de tercera generación).
- Uso de bloqueadores de los receptores de histamina de tipo 2 e inhibidores de la bomba de protones.
- Uso prolongado de nutrición parenteral (retardo de la nutrición enteral).

- Formas clínicas de las infecciones invasivas por *Candida*

Clasificar las formas de candidiasis invasiva es un reto, aunque algunos autores se han empeñado en este propósito y las han dividido en: candidemias por colonización del catéter

intravascular, candidiasis sistémica y candidiasis congénita, esta última rara, la infección intraútero puede estar asociada a corioamnionitis, funiculitis o nacimiento pretérmino.

Comúnmente, la presentación neonatal más notificada es la candidiasis mucocutánea severa, aunque también se habla de la infección micótica invasiva congénita sin intervención cutánea.^{10,21} La forma básica de candidiasis invasiva es la candidemia, aunque generalmente es aceptado que todas las otras formas de candidiasis diseminada son precedidas de un episodio de candidemia, las cuales están frecuentemente asociadas a trastornos tardíos del neurodesarrollo²² y con retinopatía de la prematuridad;²³ de hecho, la infección micótica diseminada está probablemente subestimada y el diagnóstico precoz constituye un reto, no solo por las dificultades de confirmación en el laboratorio, sino también porque su presentación clínica es sutil e indistinguible de otras condiciones.²⁴

Nunca deben ser consideradas contaminaciones las especies de *Candida* aisladas en el cultivo de sangre, sino debe ser promovida una investigación inmediata a fin de buscar evidencias de enfermedad diseminada, lo cual ocurre en 10 % de los neonatos prematuros, aproximadamente.

Esta combinación de factores ha propiciado que la *Candida* constituya la tercera causa más común de sepsis de comienzo tardío en las UCIN. Han sido encontradas otras especies no *albicans*: *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *M. furfur* y *M. pachydermidis*, estas últimas muy raras.

Durante la pasada década la *C. parapsilosis* se ha erigido como un importante patógeno intrahospitalario y actualmente se considera el causante de 25 % aproximadamente de las infecciones micóticas invasivas entre los neonatos con muy bajo peso al nacer.

Existen evidencias de que las infecciones por esta causa están asociadas a un menor daño orgánico profundo que las del tipo *albicans*, quizás por su pobre capacidad de adherirse y penetrar el endotelio;²⁵ no obstante, los rangos de mortalidad por *C. parapsilosis* y *C. albicans* son similares, por lo que la atención ante las infecciones micóticas invasivas no deben ser alteradas o demoradas según la especie de *Candida* infectante.¹⁰ Todos estos hongos tienen en común una habilidad para colonizar el tracto digestivo de los neonatos, la piel de los manipuladores o el personal encargado del cuidado de estos recién nacidos, formulaciones para nutrición parenteral, sondas, drenajes, conductos de aire o construcciones nuevas.

Como dato interesante, un número de variables parecen no estar relacionadas con la colonización candidiásica, incluyendo el uso de antimicrobianos en la madre, ruptura prematura de membranas, sexo del neonato, intubación, agentes antimicrobianos diferentes a las cefalosporinas de tercera generación, procedimientos quirúrgicos y frecuencia de la intubación.^{15,26}

- Diagnóstico

La infección sistémica a pesar de cultivos negativos es común.²⁷ Una variedad de signos clínicos no específicos pueden estar asociados con la infección candidiásica: descompensación respiratoria, hipotermia, residuo gástrico, hipoactividad, apnea, bradicardia, distensión abdominal, intolerancia a la alimentación y trombocitopenia de intensidad variable; no está claro si esta última manifestación se relaciona más con el uso de heparina en los catéteres venosos centrales o con la presencia de especies de *Candida* en el cultivo de sangre.²⁶

Rao et al,²⁸ describen la candidiasis sistémica similar a una sepsis bacteriana en la que están involucrados diferentes órganos: riñones cerebro, ojos, hígado, bazo, huesos, articulaciones, meninges y corazón.

Un rápido empeoramiento clínico, sin causa aparente, en presencia de factores de riesgo, mientras se usa antibióticos de amplio espectro, es sugestivo de infección fúngica sistémica.¹³

La confirmación del diagnóstico mediante exámenes complementarios se dificulta y es necesario un alto índice de sospecha. El diagnóstico puede realizarse definitivamente al aislar el hongo en la sangre o cualquier fluido orgánico estéril. De hecho, todos los aspirados a través de los catéteres intravenosos *in situ*, sangre, orina y otros, deben ser examinados para buscar hifas o levaduras.²⁸

Se afirma que el inmediato y agresivo uso de tratamiento antifúngico está justificado en los neonatos con sepsis, especialmente en aquellos con elevadas concentraciones séricas de proteína C reactiva y en los que no muestran una respuesta satisfactoria a los antimicrobianos.¹¹

Los aislamientos en cultivos microbiológicos de los hongos en la sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y otros fluidos corporales normalmente estériles, obtenidos mediante técnicas para minimizar la contaminación de la muestra con microorganismos de colonización de superficies, parece ser la "regla de oro" para el diagnóstico;¹⁰ no obstante, estas técnicas convencionales de diagnóstico microbiológico tienen las limitaciones siguientes:

Los cultivos de *Candida* sp en las muestras de sangre en neonatos pueden tomar más de 36 horas y hasta ser negativas, incluso, en casos de daño orgánico severo.²⁹ Los hongos no se aíslan en la sangre en aproximadamente la mitad de todos los neonatos con meningoencefalitis candidiásica confirmada.¹⁵

Los hallazgos microscópicos y bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden estar entre los límites normales en neonatos con meningoencefalitis micótica confirmada.³⁰

Un alto índice de sospecha y el uso adicional de exámenes clínicos y complementarios, incluyendo retina, ecocardiograma y ecografía renal, pueden ser necesarios para confirmar el diagnóstico presuntivo. Nuevos métodos diagnósticos basados en la detección del ADN fúngico, anticuerpos antifúngicos o componentes y/o metabolitos de la pared celular del hongo han mostrado ser promisorios en otras poblaciones, pero aún no han sido prospectivamente ensayados en los neonatos con muy bajo peso al nacer.¹⁰

Las *Candidas* crecen en varios medios de cultivo tradicional, en este centro se usa el medio de Sabouraud, pero los rangos de positividad, aún en casos fuertemente sugestivos de candidiasis, son usualmente bajos. Al respecto, algunos autores han demostrado que los hemocultivos son positivos en menos de 50 % de los neonatos con candidiasis invasiva comprobada por autopsia. En neonatos prematuros, la sensibilidad de los hemocultivos también es baja. Uno de los factores que pueden influir en esta reducida sensibilidad es el volumen de sangre colectada, ya que la oportunidad de detectar un microorganismo en 1 mL de sangre es de 65 % o menos.³¹

Una concentración disminuida y un bajo rango de replicación pueden reducir los niveles de crecimiento en los medios de cultivos e incrementar el tiempo necesario para establecer un diagnóstico positivo.^{13,29} Las mejores sensibilidades notificadas hasta la fecha (58 %), han sido alcanzadas con el método de lisis-centrifugación; mientras esta técnica reduce el tiempo necesario para identificar la *Candida* sp y permite la estimación del número de colonias formadas por unidades de microorganismos por mililitros de sangre, es un procedimiento muy costoso e intensivo.^{32,33}

De cualquier modo, los cultivos negativos no deben excluir el diagnóstico de candidiasis invasiva y las muestras deben ser colectadas seriadamente; de hecho, limitar la incidencia de la infección a la localización hematógena puede conducir a prácticas clínicas engañosas. Es ampliamente reconocido que las infecciones invasivas por *Candida* incluyen infecciones hematógenas, sepsis, meningitis, peritonitis y hasta en el tracto urinario (ITU).²⁴

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES MICÓTICAS INVASIVAS

• Tratamiento preventivo

El panel de expertos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas³³ ha preparado guías prácticas para la atención a pacientes con candidiasis invasiva. La presente versión actualizada reemplaza las publicadas en enero de 2004, como tema de la Clinical Infectious Diseases y está dirigida para el uso del personal de salud que provee cuidado a los pacientes que tienen riesgo de estas infecciones. Desde este mismo año, múltiples agentes antifúngicos novedosos están disponibles y se han publicado nuevos estudios sobre el tratamiento de la candidemia, así como otras formas de candidiasis sistémica, infección de las mucosas, que incluyen la orofaríngea y la esofágica. También hay datos recientes prospectivos sobre la prevención de la candidiasis invasiva en neonatos con alto riesgo y sobre el tratamiento empírico de la candidiasis invasiva presuntiva.

En general hay 3 amplias estrategias según Brecht¹⁰ que podrían reducir la incidencia de las infecciones invasivas micóticas en los neonatos con muy bajo peso al nacer:

- Tomar medidas generales de control de las infecciones (lavado de las manos y la manipulación aséptica de los catéteres vasculares).
- Evitar los factores de riesgo modificables, en particular la prescripción racional de los antimicrobianos, minimizar la duración de la nutrición parenteral y la intubación endotraqueal, así como los supresores de la acidez gástrica.
- Aplicar la profilaxis específica con tratamiento antimicótico sistémicos o tópicos no absorbibles.

En varios estudios se plantea que la demora o el fracaso en el inmediato retiro o reemplazo del catéter venoso central en los neonatos con candidemia, incrementa el riesgo de infección prolongada, mortalidad y trastornos del neurodesarrollo, irreversibles a largo plazo.³⁴ La remoción o sustitución del catéter en un sitio anatómicamente distinto debe ser llevado a cabo a no ser que esté contraindicado, aún así muchos clínicos podrían elegir la demora en los neonatos más pequeños, inmaduros o enfermos. Dado el rol crítico de una vía vascular segura para administrar nutrición y tratamiento antimicrobiano en estos recién nacidos, deberían realizarse estudios aleatorios controlados con el fin de aclarar esta incertidumbre del retiro precoz o demorado de la línea venosa central.

Algunas investigaciones disponibles evidencian que los agentes antimicóticos tópicos u orales no absorbibles profilácticos, como la nistatina y el miconazol, disminuyen la colonización fúngica de las superficies mucosas y la piel, incluyendo el tracto gastrointestinal en los neonatos con muy bajo peso al nacer; también se evidencia que estos reducen la incidencia de las infecciones micóticas invasivas.³⁵

El comienzo precoz de la terapia antimicótica profiláctica podría reducir la morbilidad, mortalidad y la estadía de los pacientes críticamente enfermos, pero el amplio uso de estos agentes pueden desequilibrar el riesgo de toxicidad, los costos y la emergencia de resistencia.³⁶⁻³⁸

La terapia antifúngica empírica debe ser considerada en los pacientes críticamente enfermos con factores de riesgo para la candidiasis invasiva y sin otras causas conocidas de fiebre. Se recomienda administrar, preferiblemente, equinocandinas en pacientes hemodinámicamente inestables, en los que están expuestos a los azoles y en aquellos con colonización, con especies de *Candida* reconocida como resistente a los azoles. La terapia empírica con fluconazol debe ser considerada en los pacientes no críticos con colonización de especies de *Candida*, sensible a los azoles o sin exposición previa a estos. La profilaxis rutinaria con fluconazol (3 ó 6 mg/kg, 2 veces por semana) reduce la incidencia de candidiasis sistémica en los neonatos prematuros y con peso extremadamente bajo al nacer; recomendación por el panel de expertos en los servicios con elevada incidencia de infecciones por *Candida*.³³

Algunos documentos recogen información limitada sobre la farmacocinética del fluconazol en los neonatos prematuros y no han sido notificados los datos sistemáticos de largo tiempo sobre seguimiento neurológico después de la profilaxis de rutina. Dado que son desconocidos los riesgos de trastornos neurológicos y cognitivos en quienes recibieron este medicamento, deben ser evaluados los parámetros de neurodesarrollo.^{33,39}

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

- Polienes

Durante décadas, el anfotericín B (deoxicolato) ha constituido la terapia de elección contra las infecciones micóticas invasivas. Desafortunadamente, con frecuencia, no ha sido bien tolerado y se asocia a reacciones adversas agudas relacionadas con la infusión, así como nefrotoxicidad. A finales de las décadas de los 70 y 80, el desarrollo de los azoles (miconazol, ketoconazol, fluconazol e itriconazol) constituyeron una opción terapéutica alternativa para el tratamiento de la candidiasis.

Recientemente, se han puesto disponibles nuevos agentes antimicóticos, lo cual amplía aún más el arsenal antifúngico;^{40,41} estos incluyen: formulaciones lipídicas de anfotericín B (dispersiones coloidales, complejos lipídicos y liposomales), nuevos azoles (voriconazol y posaconazole) así como las equinocandinas (caspofungin, micafungin y anidulafungin). Las formulaciones lipídicas de anfotericín B (dispersión coloidal, complejo lipídico y liposomal) son mejor toleradas que el anfotericín B deoxicolato y han sido usadas fundamentalmente en pacientes que son intolerantes a este o no pueden tolerarlo por su función renal alterada.⁴²

En algunos estudios se compara la eficacia del AFTB convencional con las formulaciones lipídicas para el tratamiento de pacientes con candidiasis invasiva. Los altos costos, la relativa heterogeneidad de los datos clínicos y la existencia de terapias alternativas

antimicóticos (azoles y equinocandinas) explican porqué las formulaciones lipídicas han sido generalmente usadas como terapia de segunda línea en pacientes con candidiasis invasiva refractaria.⁴³

El panel de expertos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas,³³ en su versión actualizada de 2009, recomienda las siguientes guías prácticas para el tratamiento de la candidiasis invasiva neonatal:

- Anfotericín B- deoxicolato (AFTB-d): 0,5-0,7 mg/kg diario es recomendado para los neonatos con candidiasis diseminada, aunque pueden usarse dosis de hasta 1mg/kg para infecciones por *Candida* sp menos susceptibles a esta droga como la *C. glabrata* y la *C. krusei*. Si no está involucrado el tracto urinario, pueden usarse formulaciones lipídicas de AFTB (3-5 mg/kg diario). El fluconazol es una alternativa razonable (12 mg/kg diario). La duración de la terapia recomendada es de 3 semanas.
- En neonatos con fluidos corporales estériles y/o urocultivo positivo de *Candida* sp debe realizarse una punción lumbar y un examen de retina preferiblemente por un oftalmólogo; también se indicarán ecografía del tracto genitourinario, hígado y bazo, si los resultados de los cultivos de fluidos corporales son persistentemente positivos.
- Las equinocandinas deben ser usadas con precaución y generalmente limitadas a situaciones en las que la resistencia o toxicidad proscriben el uso del fluconazol o del AFTB-d.
- Está enérgicamente recomendada la remoción del catéter intravascular.
- En las UCIN con alta incidencia de candidiasis invasiva, la profilaxis con fluconazol puede ser considerada en los neonatos cuyo peso es menor de 1000 g. Deben ser vigiladas la resistencia y toxicidad a los medicamentos antimicóticos, así como el ulterior neurodesarrollo.

La participación del SNC en la infección sistémica candidiásica neonatal usualmente se manifiesta como una meningoencefalitis y debe asumirse que está presente en los neonatos con candidemia, dada la alta incidencia de esta complicación. Los trastornos neurológicos son comunes en los sobrevivientes, por tanto, es importante un cuidadoso seguimiento de los parámetros del neurodesarrollo.

• Equinocandinas

Las equinocandinas son un nuevo agente antimicótico que inhibe la síntesis del β -(1,3)-D-glucano en la pared celular del hongo. Estos compuestos son fungicidas in vitro contra *Candida albicans* y *Candida* sp no albicans. Existen 3 agentes disponibles para el uso clínico: caspofungin, micafungin y anidulafungin.⁴⁴

Las equinocandinas presentan una significativa actividad fungicida contra todas las especies de *Candida* y, en estudios clínicos aleatorios, cada una ha mostrado éxito en 75 % de los pacientes aproximadamente.⁴³ Por la eficacia y el perfil de seguridad favorable, las equinocandinas son útiles para la terapia inicial en los pacientes con historia reciente de exposición a los azoles, gravedad de la infección (inestabilidad hemodinámica), alergia o intolerancia a los azoles o el AFTB o alto riesgo de infección con *C. glabrata* o *C. krusei*.

Un tratamiento corto con una equinocandina intravenosa (3-5 días), seguidas por una transición a fluconazol o voriconazol oral (infecciones por *C. krusei*) es una conducta razonable para el tratamiento de la candidemia en pacientes estables. Al respecto, los expertos recomiendan el fluconazol por encima de las 3 equinocandinas para la terapia de

las candidemias causadas por *C. parapsilosis*, sobre la base de la disminuida actividad *in vitro* de las equinocandinas contra esta variedad.⁴⁵

En estudios aleatorios recientes se sugiere que una equinocandina puede ser superior al fluconazol como terapia primaria en la candidemia.⁴⁶ Playford *et al*⁴⁷ plantean que eficacia clínica, el espectro de actividad y las propiedades farmacológicas de las equinocandinas las hacen un agente antimicótico inicial de elección, como reemplazo del fluconazol, en los pacientes clínicamente enfermos en las UCI.

La candidiasis sistémica es una enfermedad iatrogénica de los cuidados intensivos neonatales modernos que merecen atención urgente tanto por su prevención como por su tratamiento efectivo encaminado a minimizar la morbilidad y mortalidad entre los neonatos.

- **Triazoles**

El fluconazol, triazole que está lejos de tener baja toxicidad, es un compuesto sintético, de la familia de los azoles, que inhibe la enzima responsable de la síntesis de ergosterol en la membrana de la pared celular fúngica. Tiene la ventaja adicional de encontrarse disponible como formulación oral, aunque también en presentación parenteral, además de ser bien absorbido por el tracto gastrointestinal. Las fluctuaciones en el pH gástrico y la presencia de comida no modifican la absorción de este medicamento, el cual muestra poca afinidad para acoplarse a las proteínas plasmáticas,¹³ pues son rápidamente distribuidas en los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, y es una terapia apropiada para neonatos con infecciones sanguíneas y del tracto urinario en los cuales la meningitis no haya sido aún diagnosticada. Aunque el fluconazol tiene estas ventajas potenciales comparado con el anfotericín B, no se ha considerado como una opción terapéutica de primera línea establecida, debido a la emergencia de especies de *Candida* fluconazol-resistente, dígase *C. glabrata* y *C. krusei* como patógenos nosocomiales potenciales.

La eliminación de este medicamento es predominantemente renal y la hepatotoxicidad es el efecto indeseable más registrado; no obstante, es el único observado en un pequeño porcentaje de pacientes y resuelve sin necesidad de interrumpir el tratamiento, esta no es una droga fungicida.¹³

El voriconazole es un derivado sintético del fluconazole, el cual también afecta la integridad de la membrana e inhibe el citocromo p-450, enzima dependiente necesaria para convertir el lanosterol en ergosterol. Puede trabajar como un fungicida contra algunos microorganismos filamentosos y presenta un amplio espectro de acción contra las especies fluconazol-resistentes: *C. krusei* y *C. glabrata*. Este fármaco parece ser prometedor para el tratamiento de la candidiasis, pero no ha sido publicado aún su uso en neonatos, aunque sí se hace referencia a la resistencia cruzada de los triazoles.⁴⁸

Flucitocina

La flucitocina (5-fluorocitocina) es raramente usada para el tratamiento de los neonatos con muy bajo peso al nacer, por su potencial toxicidad, ausencia de formulación parenteral y la preocupación por la resistencia que rápidamente podría desarrollarse cuando es usada como monoterapia. A pesar de que la flucitocina alcanza buenos niveles en el líquido cefalorraquídeo, se usa combinada con anfotericín B para la terapia de la meningitis micótica; sin embargo, aunque el ATRB obtiene concentraciones fungicidas en el LCR en dichos neonatos y dado su potencial de toxicidad y de interacción medicamentosa, podría ser apropiado reservar la asociación con la flucitocina para aquellos en los que la monoterapia con anfotericín B no haya provocado aclaración en el LCR.⁴⁹

- Tratamiento empírico

Los algoritmos terapéuticos en niños y adultos inmunocomprometidos sugieren administrar la terapia antimicótica tan pronto como sea sospechada la enfermedad, con el fin de minimizar la progresión de la sepsis y al daño orgánico profundo. La adopción de medidas terapéuticas empíricas similares ha sido propuesta para los neonatos con muy bajo peso al nacer.

En un amplio estudio de análisis multivariado⁵⁰ se examinaron factores de riesgo y presentaron características que permitieron desarrollar modelos predictivos para las infecciones en neonatos con peso inferior a 1 250 g. Los autores consideran que la terapia empírica está fuertemente recomendada en neonatos con sospecha de infección intrahospitalaria y que poseen también los factores siguientes:

- Edad gestacional menor de 25 semanas
- Trombocitopenia simultánea al hemocultivo positivo
- Edad gestacional de 25-27 semanas e historia de exposición a cefalosporinas de tercera generación o carbapenem, 7 días previos al hemocultivo positivo

Estos datos aún no han sido validados prospectivamente en poblaciones independientes y documentados en estudios controlados aleatorios; no obstante, dadas las limitaciones materiales y lo costoso de los medios de cultivo, se recomienda adoptar medidas similares, siempre teniendo en cuenta la correlación riesgo-beneficio.

- Duración del tratamiento

Se recomienda que en neonatos con candidiasis sistémica documentada la terapia antimicótica continúe por 2 semanas luego de la obtención del primer hemocultivo negativo, y que en los recién nacidos con meningitis micótica el tratamiento se extienda hasta más de 4 semanas.

CONCLUSIONES

Las infecciones fúngicas en la etapa neonatal se han erigido como una importante causa de morbilidad y mortalidad, especialmente en los neonatos con extremadamente bajo peso al nacer.

Con los avances científicos en materia de intensivismo, así como también con el aumento de la tasa de sobrevivencia en los pacientes con edad gestacional y peso al nacer límites, estas infecciones han ido en aumento; no obstante, no existen criterios fijados o estandarizados en los servicios de neonatología que normen el uso profiláctico de fármacos antimicóticos, ni en cuáles de los casos o momento de la evolución del paciente deben ser usados. Además, en las prácticas rutinarias sobre la atención a estos pacientes, debe estar presente la búsqueda, en cultivos seriados, de fluidos estériles corporales de la *Candida* sp, sobre todo en aquellos neonatos con los factores de riesgo ya descritos y con estadía mayor de 4 días.

El uso profiláctico de agentes antimicóticos, especialmente el fluconazol, ocasiona una marcada disminución de la morbilidad y la mortalidad por candidiasis invasiva en los neonatos pretérmino con muy bajo peso al nacer; el mérito de estas intervenciones no solo consiste en la prevención de la mortalidad asociada a la *Candida*, sino fundamentalmente en la prevención de los efectos adversos de la sepsis por esta causa.

A juicio de los autores, es oportuno realizar investigaciones que aclaren la relación del uso profiláctico de agentes antimicóticos con la aparición de trastornos neurológicos permanentes o no, en el ulterior desarrollo de estos neonatos. Además, no se han encontrado estudios que relacionen los trastornos del neurodesarrollo con la candidemia neonatal, una vez reconocido su vínculo estrecho con la presencia de esta complicación, de manera que deben crearse modelos predictivos clínicos que sirvan de herramienta al personal de salud en aras de una intervención antimicótica oportuna y precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fraser V, Jones M. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15:414.
2. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB. Late-onset sepsis in a very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129:63-71.
3. Saiman L, Ludington E, Pfaller M. Risk factor for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mucositis Survey Study Group. *J Pediatr Infect Dis* 2000; 19:319-24.
4. Makhoul IR, Bental Y, Weisbrod M. Candidal versus bacterial late-onset sepsis in very low birthweight infants in Israel: a national survey. *J Hosp Infect* 2007; 65:237-43.
5. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P. Invasive fungal infection in very low birth weight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:188-92.
6. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ. Candidemia in neonatal intensive care units. *J Pediatr Infect Dis* 2006; 25:224-9.
7. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR et al. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States. *Pediatrics* 2006; 117:1680-7.
8. Robertson NR. *Textbook of Neonatology*. London: Churchill Livingstone, 1992:984-5.
9. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005; Suppl 1:527-9.
10. Brecht M, Clerihew L, Mc Guire W. Prevention and treatment of invasive infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2009; 94(1):65-9.
11. Benjamin DK, Ross K, Mc Kinney RE. When to suspect fungal infections in neonates? A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida Parapsilosis* funguemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000; 106:712-8.
12. Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RF. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit. A case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:190-6.

13. Chapman RL. Systemic candidiasis in neonates. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15(1):97-102.
14. Saiman L, Ludington E, Dawson JD. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1119-24.
15. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84-92.
16. Cruz M. Tratado de pediatría. 5ed. Barcelona:ESPAXS, 1983. Barcelona; 1688'1696, 1983.
17. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR. Changing incidence of *Candida* bloodstream among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics* 2006; 117:1680-7.
18. Manzoni P, Farina D, Leonessa M. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006; 118:2359-64.
19. Manzoni P, Farina D, Galletto P. Type and number of sites colonized by fungi and risk of progression to invasive fungal infection in preterm neonates in neonatal intensive care unit. *J Perinat Med* 2007; 35:220-6.
20. Cotten CM, Mc Donald S, Stoll B. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006; 118: 717-22.
21. Carmo KB, Evans N, Isaacs D. Congenital candidiasis presenting as septic shock without rash. *Arch Dis Child* 2007; 92:627-8.
22. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292:2357-65.
23. Manzoni P, Maestri A, Leonessa M. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2006; 26:23-30.
24. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E. The use of fluconazole in neonatal intensive care units. *Arch Dis Child* 2009; 94:983-87.
25. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P. *Candida parapsilosis* infections in very low birth weight infants. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:127-9.
26. Sola B. Fungal infections in the NICU. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 20:595-9.
27. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010; 126:865-73.
28. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005; 51(1):827-9.
29. Schelonka RL, Moser SA. Time to positive culture results in neonatal *Candida* septicemia. *J Pediatr* 2003; 142:564-5.

30. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol* 2007; 27:97-100.
31. Benjamin DK, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol* 2003; 27:375-83.
32. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17:103-9.
33. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2009; 48(5):503-35.
34. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000; 106:63.
35. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in neonatal intensive care unit. *Mycoses* 2006; 49:484-92.
36. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1):492
37. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(1):133-63.
38. Garey KW, Rege M, Pai MP et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multiinstitutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25-31.
39. Charlier C, Hart E, Lefort A. Fluconazol for the management of systemic candidiasis: where do we are stand after 15 years? *J Antimicrob Chemot* 2006; 57(3):384-410.
40. Pappas PG, Rotstein CM, Nucci M. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883-93.
41. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472-82.
42. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL. Anfotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1383-96.
43. Mèan M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-beside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12(1):204.
44. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1171-8.

45. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin a novel echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:215-222.
46. Rebolli AC, Rotstein C, Pappas PG. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472-82.
47. Playford EG, Eggiman P, Calandra T. Antifungals in the ICU. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(6):610-9.
48. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinat* 2007; 27:127-9.
49. Faix RG, Chapman RL. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. *Sem Perinatol* 2003; 27:384-92.
50. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112:543-7.

Recibido: 14 de marzo de 2011

Aprobado: 22 de abril de 2011

MsC. Yalili Pouymiro Brooks. Policlínico "Municipal", calle 6ta, s/n, reparto Municipal, Santiago de Cuba, Cuba.
Dirección electrónica: yalili.p@medired.scu.sld.cu