

I. Introducción:

Las infecciones por hongos son un problema frecuente en las unidades neonatales. Existiendo una presentación clínica y gravedad muy heterogénea dependiendo de si ésta es localizada o diseminada. La incidencia de candidiasis invasoras han aumentado significativamente en las últimas décadas, de manera consecuente al aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros y de bajo peso de nacimiento. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y sutiles por lo que se requiere una alta sospecha considerando para ésta la presencia de los factores de riesgo asociados. La presencia de esta enfermedad implica una alta morbimortalidad y secuelas. Es por ello la importancia de buscarla activamente.

Definiciones:

- Candidiasis invasora : Aislamiento de *Candida* desde un sitio estéril.
- Candidemia: aislamiento en sangre, el principal lugar de aislamiento (70%).
- Candiduria: orina (15%) muestra por punción suprapúbica con una colonia o por cateterismo vesical, con un recuento > de 10.000 ufc/ml.
- Líquido céfalo- raquídeo: frecuencia 10%, cultivo positivo, frecuentemente sin alteraciones en el estudio citoquímico.
- Otros fluidos corporales: líquido peritoneal, articular 5%.
- Candidemia persistente: persistencia de hemocultivos positivos a las 72 horas del inicio de un tratamiento antifúngico efectivo. Ocurre en 10-30% de las infecciones invasoras por *Candida* spp.

Epidemiología:

Candida spp es el principal microorganismo causal de micosis oportunistas en el medio intrahospitalario. En el grupo de RNPT de MBPN *Candida albicans* ocupa el tercer lugar como agente causante de sepsis neonatales tardías, después de *Staphylococcus coagulans* negativa y *Staphylococcus aureus*. En neonatos, *C. albicans* representa el 58% de los aislados en sangre. La frecuencia de otras especies como *Candida parapsilosis* (34%) ha ido en aumento en los últimos 10 años. Menos frecuente es el aislamiento de *Candida glabrata* (4%) y *Candida tropicalis* (2%). La incidencia de candidiasis invasora es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso de nacimiento, comunicándose cifras de 2,6 a 16,7% en RNPT de MBPN y superiores a 20% en RN prematuros extremos. La candidiasis invasora en prematuros extremos presenta una mortalidad de 20% a pesar del tratamiento antifúngico apropiado y hasta 60% de ellos desarrollan secuelas neurológicas significativas. La principal fuente de infección ocurre desde la colonización cutánea y gastrointestinal. Se presume que 5% de los neonatos presenta colonización gastrointestinal al momento de ingresar a una UCIN, llegando a 50% en la primera semana y 75% al mes de vida. La principal fuente de adquisición de *C. albicans* es el canal del parto, a diferencia de *C. parapsilosis* que se asocia en mayor medida a una transmisión horizontal. Por otra parte se han comunicado brotes de candidiasis invasora por *C. parapsilosis* en UCIN, secundarios a la transmisión por las manos del personal.

Factores de riesgo:

- Prematurez y bajo peso de nacimiento: Inmadurez de su sistema inmune.
- Procedimientos invasivos prolongados: ventilación mecánica, nutrición parenteral, catéter venoso central.
- Transmisión cruzada a través de las manos del personal de salud.
- Exposición a diversos medicamentos que favorecen el sobrecrecimiento de hongos : antimicrobianos de amplio espectro, corticosteroides postnatales, antiácidos.
- Complicaciones gastrointestinales: enterocolitis necrotizante.
- Colonización por *Candida*.
- No asociado a prematurez: los pacientes con patología quirúrgica abdominal (gastroquiasis, onfalocela, atresia intestinal, fístula traqueo- esofágica, enfermedad de Hirschprung complicada, entre otras) que requieren ayuno prolongado y apoyo con nutrición parenteral.

II. Manifestaciones clínicas:

-Candidiasis cutánea:

a) Congénita: Se manifiesta en la primera semana de vida, frecuentemente al nacimiento, como una erupción cutánea máculo-papular. Esta infección puede diseminarse, especialmente en prematuros extremos y causar importante morbimortalidad principalmente en menores de 1000 gramos. Un 60% puede presentar candidiasis invasora. El tratamiento recomendado es empírico con antifúngico endovenoso según epidemiología local por 14 días.

b) Adquirida: puede comprometer mucosa oral y zona del pañal. Se trata con antifúngicos orales no absorbibles como la Nistatina, dosis: 100.000 U/ml (1 ml) cada 6 horas por 7 días.

La dermatitis del pañal se trata con antifúngicos tópicos (nistatina, miconazol, clotrimazol).

-Candidiasis invasora: las manifestaciones clínicas son inespecíficas y sutiles, incluyen intolerancia alimentaria, distensión abdominal, letargia, hipotermia, dificultad respiratoria, apneas, e inestabilidad hemodinámica. Es por esto que debe existir alta sospecha de candidiasis en aquellos pacientes con factores de riesgo, que presenten manifestaciones clínicas similares a las de una sepsis bacteriana.

Se ha descrito hiperglicemia asociada a trombocitopenia en infecciones fúngicas diseminadas.

Los órganos blanco son múltiples: tracto genitourinario, globo ocular, sistema nervioso central, hígado, bazo, corazón, tejido celular subcutáneo, aparato locomotor y pulmón.

Las manifestaciones clínicas son variables dependiendo de cada zona afectada.

Es por esto la importancia de un examen clínico detallado, incluido fondo de ojo.

III.Diagnóstico:

Frente a la sospecha clínica de candidiasis invasora o frente a la presencia de un hemocultivo positivo a *Candida* spp es mandatorio iniciar una búsqueda de enfermedad fúngica invasora.

Exámenes generales:

Hemograma con recuento de plaquetas, donde la trombocitopenia levanta las sospechas (significativo: valor < 100.000/ mm³).

Glicemia: hiperglicemia de reciente comienzo sugiere infección por *Candida* spp.

Estudio microbiológico:

Hemocultivos: se deben tomar dos hemocultivos para obtener un mayor rendimiento del examen. La sensibilidad diagnóstica es baja por lo que tener un hemocultivo negativo no descarta la presencia de *Candida* spp. Si hay cateter venoso central tomar una muestra a través de esta vía y una por punción periférica con un volumen ideal de 1 cc por cada muestra. Se diagnostica una candidemia con el aislamiento de *Candida* spp en al menos un hemocultivo (central o periférico).

Si se aísla *Candida* spp de un hemocultivo tomado del cateter, se considera una infección asociada al mismo y éste debe ser retirado lo más pronto posible..

Orina completa, urocultivo y búsqueda de pseudohifas en una muestra de orina obtenida por cateterismo vesical.

Un análisis citoquímico de LCR normal no descarta el compromiso parenquimatoso cerebral por lo que se necesita una neuroimagen complementaria.

Examen micológico directo y cultivo de cualquier zona afectada según la evaluación clínica.

Ecografía cerebral: puede revelar la presencia de dilatación de ventrículos, calcificaciones o bolas fúngicas.

La tomografía axial computada y la resonancia magnética con medio de contraste: permite visualización de abscesos o bolas fungicas con mayor sensibilidad.

Ecografía renal y abdominal: su utilidad es localizar bolas fúngicas, definir el compromiso parenquimatoso renal, hepato-esplénico o peritoneal.

Ecocardiograma: el compromiso cardíaco con vegetaciones se describe en 5 a 15% de los casos.

Adicionalmente estudio de función renal y hepática, previo al uso de antifúngicos.

IV.Tratamiento:

El tratamiento de una candidiasis invasora en recién nacido debe iniciarse con un antifúngico con actividad fungicida, como anfotericina B deoxicolato (anfo B-d), anfotericina de formulación lipídica (anfo-L) y equinocandinas: caspofungina, micafungina.

Anfo B-d por años ha sido el fármaco de elección en el tratamiento de la candidiasis invasora en el recién nacido.

Considerar dentro de sus reacciones adversas la nefrotoxicidad, (hipokalemia, hipomagnesemia y, en grado extremo, insuficiencia renal) mielosupresión y elevación de enzimas hepáticas. La mayoría de las reacciones adversas son dosis dependiente, y reversibles al suspender el tratamiento.

Durante el tratamiento monitorizar estrechamente la función renal y electrolitos plasmáticos, al menos dos veces por semana.

En caso de urocultivos positivos a *Candida* spp. No usar formulaciones lipídicas de anfotericina B debido a la mala penetración de éstas en el tejido renal.

Las equinocandinas también están recomendadas en el tratamiento de las candidiasis invasoras en neonatos.

Caspofungina es bien tolerada, sin efectos adversos significativos, pero está contraindicado su uso cuando existe compromiso de SNC, debido a la ausencia de estudios concluyentes que evalúen la eficacia del tratamiento en este grupo etéreo.

Micafungina tiene similar eficacia y seguridad que Anfotericina B Liposomal en pacientes pediátricos, es la única equinocandina recomendada para utilizar en infecciones del SNC.

Fluconazol, por su efecto fungistático, debe reservarse sólo para recién nacidos con candidiasis urinaria, con estudio de diseminación hematógena negativo, o para completar tratamiento en neonato con candidiasis invasora que tenga una condición clínica estable y cuya *Candida* spp sea susceptible a fluconazol.

El tiempo de tratamiento va a depender de la localización, diseminación de la infección, de la respuesta clínica al tratamiento y de la negativización de los cultivos.

En promedio, el tratamiento se debe prolongar por 14 a 21 días después de obtener al menos dos hemocultivos consecutivos negativos.

Tratamiento de las complicaciones

Endocarditis: la ubicación más frecuente de la vegetación es la aurícula derecha y el tratamiento es prolongado, 4 a 6 semanas o más, dependiendo de la evolución clínica y ecocardiográfica.

Endoftalmitis: puede ocurrir desde el inicio de la infección fúngica pero es más frecuente en candidemias persistentes. Se ha descrito el compromiso ocular en 3,2% de las candidemias, requiere evaluación periódica por oftalmólogo y el tiempo de tratamiento depende de la resolución clínica de las lesiones, con un plazo mínimo de 6 semanas.

SNC: presente en 50% de las candidemias en prematuros extremos. En general no se asocia a síntomas ni signos neurológicos y puede presentarse sin alteraciones en el LCR. El tratamiento de elección es anfo B-d o anfo-L por al menos 21 días, controlando la negativización del cultivo de LCR.

El tratamiento debe mantenerse hasta que las imágenes patológicas cerebrales presentes al diagnóstico se hayan resuelto, el LCR normalizado y el paciente esté clínicamente asintomático. Las imágenes cerebrales patológicas deben controlarse mediante ecografía cerebral a las dos semanas de iniciar tratamiento y una vez al mes hasta su resolución.

Renal: la infección por *Candida* spp del tracto genitourinario se considera como una infección invasora por lo que se debe realizar búsqueda exhaustiva de diseminación hacia otro órgano blanco. El tratamiento de las bolas fúngicas debe considerar un plazo mínimo de terapia antifúngica de cuatro semanas y mantener hasta la completa resolución de las imágenes renales o evidenciar su calcificación.

Osteomielitis: complicación poco frecuente en candidemia. Se sospecha clínicamente por edema y/o disminución de la movilidad de una extremidad. El diagnóstico definitivo se hace a través del hallazgo de *Candida* spp en el examen directo y/o cultivo de la punción ósea o articular. La radiografía de huesos largos y la ecotomografía articular son técnicas útiles, no invasoras y de fácil acceso, que apoyan el diagnóstico. El edema de tejidos blandos profundos alrededor de la lesión ósea, se observa aproximadamente al tercer día de evolución en la radiografía. La cintigrafía no está recomendada en neonatos por su baja especificidad y debido a la intensa actividad osteoblástica antes de los 2 meses de edad.

Su tratamiento requiere de cirugía y terapia antifúngica prolongada, durante 4 a 6 semanas, con

Medicamento	Dosis	Comentarios
Anfotericina B deoxicolato	0,5 - 1 mg/kg/día IV	En 2 a 4 h
Anfotericina B liposomal	3 - 5 mg/kg/día IV	
Caspofungina	25 mg/mt ² /día IV	Sólo después de descartar compromiso de SNC
Micafungina	10 mg/kg/día IV Considerar 15 mg/kg/día en compromiso de SNC	No disponible aún en Chile
Fluconazol	12 mg/kg/día IV Considerar dosis de carga de 25 mg/kg	Sólo en caso de ITU y paciente clínicamente estable No usar en caso de profilaxis con fluconazol

SNC: sistema nervioso central, ITU: infección de tracto urinario.

anfo B-d, anfo-L o equinocandinas.

II. Seguimiento:

Frente a un hemocultivo positivo para *Candida* spp., se recomienda iniciar tratamiento antifúngico con un medicamento fungicida en forma inmediata: anfo B-d, anfo-L o equinocandinas (estos últimos si se descarta compromiso del SNC) y concomitantemente realizar una evaluación exhaustiva en búsqueda de enfermedad fúngica invasora. Se recomienda además retirar el cateter venoso central lo más precozmente posible, idealmente antes de las primeras 24 horas. A las 72 horas de iniciar el tratamiento antifúngico se deben controlar hemocultivos y repetir cada 48 horas hasta tener dos hemocultivos negativos consecutivos.

Si en la evaluación inicial, sólo existe aislamiento de *Candida* spp en sangre y el paciente se encuentra clínicamente estable, el tratamiento se prolonga por 14 días, pudiendo cambiar la terapia a fluconazol (si la cepa aislada es sensible) luego de completar siete días de tratamiento con un medicamento fungicida.

Si por el contrario, el paciente presenta una evolución clínica desfavorable y/o permanecen los hemocultivos positivos al séptimo día, se debe reevaluar la presencia de enfermedad fungica invasora con los exámenes ya descritos, además de la búsqueda de un foco óseo secundario.

Otro escenario posible es que el paciente mantenga hemocultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento antifúngico, lo que se define como una candidemia persistente. En estos casos, debe buscarse nuevamente una localización secundaria mediante un examen clínico detallado, fondo de ojo, exámenes generales, estudio microbiológico y de imágenes. Mientras se realizan los exámenes se debe mantener la terapia antifúngica, evaluar la susceptibilidad in vitro de la cepa aislada y repetir los hemocultivos cada 48 horas hasta certificar su negativización. Una vez que el paciente tiene dos hemocultivos consecutivos negativos, se recomienda mantener la terapia por 14 a 21 días. Si el paciente presenta com promiso de algún órgano específico, el tratamiento y otras medidas terapéuticas se ajustarán a cada situación clínica.

III. Profilaxis:

Hasta ahora el medicamento recomendado para profilaxis en prematuro extremo en UCIN con alta tasa de candidemia es fluconazol, debido a su adecuada farmacocinética y farmacodinamia, y buen perfil de seguridad. **La dosis es de 3 mg/kg/día endovenoso iniciado antes de los primeros 5 días de vida, dos veces a la semana, hasta las 6 semanas de vida, o hasta no requerir una vía venosa periférica o central.** Se debe monitorizar semanalmente la función hepática.

Busqueda activa de colonización por candida spp.

Guías nacionales recomiendan realizar cultivos semanales de la nasofaringe o secreción endotraqueal en paciente en ventilación mecánica, recto y piel (axilas o ingle) en especial en prematuros extremos.

Bibliografía

- 1- Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. Giannina Izquierdo y María Elena Santolaya. Rev Chilena Infectol 2014.
- 2- Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children
Jill King, Zoi-Dorothea Pana, Thomas Lehrnbecher, William J. Steinbach, and Adilia Warris. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2017.
- 3- NEONATAL CANDIDIASIS: DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT. Rachel G. Greenberg. Journal Infection 2014.
- 4- Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.
- 5- Management of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. Pediatr Infect Dis J. 2019.