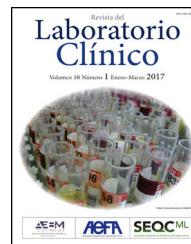


Revista del Laboratorio Clínico

www.elsevier.es/LabClin



REVISIÓN

Importancia de las infecciones por *Candida* en neonatología

Angel San Miguel^{a,*}, María San Miguel Rodríguez^a, M. Almudena Sánchez Martín^a, M. Rosario Pastor^a y Jesus Pachón^b



^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^b Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional Isabel I de Castilla, Burgos, España

Recibido el 19 de junio de 2018; aceptado el 1 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Neonato de muy bajo peso al nacer;
Candidiasis;
Fluconazol;
Profilaxis

Resumen Las infecciones por *Candida* spp. son una de las principales causas de morbilidad en neonatos prematuros, especialmente en neonatos pretermínos de muy bajo peso al nacer (peso inferior a 1.500 g).

Se realiza una revisión de las infecciones por *Candida* en neonatología, unidades de cuidados intensivos neonatales en neonatos pretermínos de muy bajo peso al nacer, y la conveniencia o no de la utilización de profilaxis, principalmente con fluconazol, y de los factores de riesgo asociados a estos neonatos.

La utilización de profilaxis no es una práctica utilizada de forma sistemática en todos los hospitales ni en todas las unidades de intensivos neonatales, dependiendo su implantación de la incidencia de infección por *Candida*, de la mortalidad asociada y de las características particulares del centro hospitalario.

Con base en la evidencia científica, no se sugiere el uso de profilaxis antifúngica de forma rutinaria en todos los neonatos pretermínos (grado 2B). Esta se reserva para los neonatos de peso inferior a 1.000 g en centros con alta incidencia de infección fúngica. Y en estos casos se sugiere la utilización de fluconazol frente a otros antifúngicos debido a la mayor y más robusta evidencia.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Very low birth weight baby;
Candidiasis;
Fluconazole;
Prophylaxis

Importance of *Candida* infections in neonatology

Abstract *Candida* infections are one of the main causes of morbidity and mortality in preterm infants, and especially in preterm infants of very low birth weight (less than 1,500 g).

A review is presented on *Candida* infections in neonatology, neonatal intensive care units in preterm infants of very low birth weight and the advantages and disadvantages of the use of prophylaxis, mainly with fluconazole, and the associated risk factors.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asanmi@saludcastillayleon.es (A. San Miguel).

The use of prophylaxis is not a practice used systematically in all hospitals or in all neonatal intensive care units. Its implementation depends on the incidence of *Candida* infection, the associated mortality, and the particular characteristics of the hospital.

Based on scientific evidence, the use of antifungal prophylaxis is not routinely suggested in all preterm infants (grade 2B). This is reserved for neonates weighing less than 1,000g in centres with a high incidence of fungal infection. Also, in these cases the use of fluconazole against other antifungals is suggested due to the greater and more robust evidence.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Candida spp. es una levadura endógena que forma parte de la flora normal de la piel y del tubo digestivo, y que constituye una de las principales causas de morbilidad en neonatos prematuros. La transmisión de *Candida* al recién nacido pretérmino puede ser vertical a partir de la madre y horizontal a través de individuos, entorno sanitario, etc. La colonización en neonatos suele afectar preferentemente la piel, el tracto gastrointestinal y el área genital. Generalmente precede a la candidemia, presencia de *Candida* en sangre, y a la candidiasis invasiva, manifestaciones clínicas debidas a la presencia de *Candida* en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo¹.

Candida albicans es la tercera causa más común de sepsis neonatal en neonatos pretérmino de muy bajo peso al nacer (peso inferior a 1.500g). Según datos bibliográficos, es la especie más comúnmente aislada (58%), seguida de *Candida parapsilosis* (34%). La procedencia mayoritaria de *C. albicans* es de la madre a través del canal del parto y la de *C. parapsilosis*, de transmisión horizontal. Otras especies menos comunes incluyen *Candida glabrata* (4%), *Candida tropicalis* (2%), *Candida lusitaniae*, y *Candida krusei*, aunque en los últimos años se están produciendo variaciones en los datos de las especies aisladas y aumento de *C. parapsilosis*².

La incidencia de candidiasis invasiva aumenta al disminuir el peso al nacer en los neonatos, encontrándose cifras en algunas series de hasta un 17% en neonatos pretérmino de muy bajo peso al nacer (inferior a 1.500 g) y superiores al 20% en los de peso extremo al nacer (inferior a 1.000 g)^{3,4}. Es una causa importante de morbilidad neonatal, siendo responsable de deterioro neurológico, parálisis cerebral, afectación auditiva y de visión, etc. En la literatura se encuentran datos de mortalidad que van desde un 13 a un 50%^{1,5}.

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre las infecciones por *Candida* en neonatos pretérmino, los factores de riesgo y las recomendaciones de profilaxis para prevenir la candidiasis invasiva en recién nacidos de peso muy bajo al nacer. Dicha búsqueda se ha realizado a través de PubMed y Medline, consultando asimismo la web de la Sociedad Española de Neonatología <https://www.se-neonatal.es/default.aspx> y la de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica <http://www.seipweb.es/>.

Factores de riesgo

La alta susceptibilidad a desarrollar infecciones por *Candida* de los neonatos pretérmino con muy bajo peso al nacer ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) está favorecida por la presencia de múltiples factores de riesgo^{6,7}.

El nivel de colonización es un factor importante, de modo que cuanto mayor sea la tasa de colonización, más probable es que el microorganismo penetre las barreras epiteliales del huésped, se extienda a los tejidos y se distribuya a través del torrente sanguíneo. Se estima que la colonización gastrointestinal del neonato en el momento del ingreso en una UCIN es del 5%, pudiendo alcanzar el 50% en una semana y el 75% al mes. La proporción de neonatos prematuros colonizados que presentan candidiasis invasiva en diferentes series se sitúa entre un 7 y 28%⁷.

Entre los factores intrínsecos a la prematuridad se encuentran la inmadurez del sistema inmune y de las barreras epiteliales y mucosas, los cuales no proporcionan al neonato la protección adecuada favoreciendo el crecimiento y diseminación de *Candida* spp.⁸.

Las medidas invasivas que comprometen la barrera epitelial, como los catéteres arteriales y venosos centrales, la intubación y consiguiente ventilación mecánica, la nutrición parenteral y la cirugía, también son factores de riesgo que aumentan los lugares de colonización y favorecen la candidiasis⁸.

En las [figuras 1 y 2](#) se recogen resumidos los factores de riesgo tanto intrínsecos como extrínsecos en los neonatos.

La exposición a diversos medicamentos que favorecen el sobrecrecimiento de *Candida* spp., como por ejemplo los antibióticos de amplio espectro, el uso de corticosteroides, etc., y las probables complicaciones gastrointestinales presentes en este grupo, como es el caso de la enterocolitis necrosante, entre otras, son otros de los factores frecuentes⁸.

La utilización de medidas preventivas para evitar la candidiasis en neonatos pretérmino es un aspecto de gran importancia debido al deterioro neurológico que se produce y otras secuelas consecuencia de la infección. En este sentido se señalan dos tipos de medidas profilácticas: las generales y la utilización de antifúngicos.

Las medidas generales son las que tienen por objeto reducir la infección cruzada mediante lavado de manos, uso de



Figura 1 Factores intrínsecos a la prematuridad en los neonatos pretermo.

E.G.: edad gestacional; S.I.: Sistema inmune.



Figura 2 Factores extrínsecos de riesgo en los neonatos pretermo.

guantes, etc., y disminuir los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de candidemia (antibióticos de amplio espectro, etc.). Por supuesto, son medidas a aplicar a todos los neonatos prematuros y de forma muy rigurosa a los de muy bajo peso y que se encuentran en las UCIN⁹⁻¹⁵.

Un aspecto a ponderar en el uso de profilaxis antifúngica es el beneficio de la misma frente al riesgo de selección de microorganismos resistentes. En estudios realizados con fluconazol se han obtenido resultados de aumento en el riesgo de colonización con *Candida* spp. resistente, pero no aumento de infección. Asimismo, dado que en los neonatos hay aumento de riesgo de colestasis, se necesitan ensayos multicéntricos de profilaxis con fluconazol a largo plazo que garanticen la seguridad del fármaco a nivel hepático¹⁶⁻¹⁹.

En definitiva, a la hora de realizar profilaxis con fluconazol deben ser considerados los potenciales beneficios frente a los riesgos, teniendo en cuenta la incidencia de la candidiasis invasiva, la eficacia de la profilaxis y la mortalidad asociada. En este sentido existe importante variabilidad de unos lugares a otros y de las UCIN de unos hospitales a otros, lo cual va a condicionar el hecho de utilizar o no profilaxis^{10,16,20-26}.

Medidas preventivas en el tratamiento

La infección por *Candida* spp. es una de las más frecuentes en las UCIN en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, estando descritas en la bibliografía tasas de infección mayores del 20%¹, si bien este valor es variable dependiendo del tipo de hospital y de la práctica clínica.

No existen guías de Consenso de las Sociedades de Neonatología o de Infectología Pediátrica, por lo que la decisión de utilización de profilaxis depende del propio hospital y de la UCIN concreta. Entre los factores que influyen en el uso o no de profilaxis están las características de la población afectada, los factores de riesgo, la incidencia de candidiasis, las especies aisladas y la sensibilidad a los antifúngicos, la mortalidad y los resultados a largo plazo.

Las características clínicas de los neonatos pretermo de muy bajo peso (inferior a 1.500g) y por debajo de las 28 semanas de gestación aumentan la susceptibilidad a colonización y/o infección por *Candida*. El nacer con un sistema inmune inmaduro y precisar con frecuencia intervenciones intensivas hace que puedan necesitar catéteres venosos centrales, nutrición parenteral, intubación para ventilación mecánica, antibióticos de amplio espectro y corticoides, todos ellos factores de riesgo para candidemia.

Existe amplia evidencia científica de que la tasa de infección en las UCIN aumenta al disminuir el peso. En un estudio longitudinal multicéntrico realizado en Canadá, las tasas de incidencia acumulativa de candidiasis invasiva fueron del 4,2, 2,2 y 1,5% para las categorías de peso al nacer menores de 750, 1.000 y 1.500 g, respectivamente²⁷. En otro estudio retrospectivo en 30.045 neonatos pretermo en 11 UCIN se obtienen cifras similares²⁸.

Los resultados encontrados en otro metaanálisis de 10 ensayos clínicos y 1.371 neonatos de muy bajo peso concluyen que la profilaxis con fluconazol en neonatos pretermo de peso al nacer inferior a 1.500 g reduce la colonización por *Candida* y la candidiasis invasiva, pero no disminuye la mortalidad. Asimismo, en el análisis por subgrupos, en el subgrupo de neonatos con peso inferior a 1.000 g, en los cuales la probabilidad de candidiasis es mayor, se obtienen los mismos resultados produciéndose disminución de colonización y candidiasis pero no de mortalidad^{28,29}.

Conclusiones similares se obtienen en otros estudios realizados en diferentes países del mundo. En concreto, en otro metaanálisis del año 2016 —que incluye 4 ensayos clínicos y a 578 neonatos de muy bajo peso—, la utilización de fluconazol en profilaxis a la dosis de 3 mg/kg dos veces por semana redujo la colonización y candidiasis y no hubo diferencias significativas en la mortalidad, por lo cual lo consideran una alternativa segura y eficaz sin impacto en el aumento de resistencias¹⁴.

No obstante, también existen ensayos clínicos de profilaxis con fluconazol en neonatos de peso inferior a 750 g que no obtienen diferencias en la incidencia de candidiasis ni mortalidad por esta causa¹³. A partir de los resultados obtenidos, del hecho de que los efectos adversos por el fármaco a largo plazo son escasos, y de la posible generación de resistencias, estos autores no recomiendan la utilización profiláctica de fluconazol²¹.

Las candidiasis en los neonatos de muy bajo peso al nacer también tienen consecuencias graves, pudiendo dejar a corto o largo plazo diferentes patologías y secuelas neurológicas, auditivas, en la visión, etc., e incluso ocasionar la muerte. En distintos estudios se ha constatado los fallecimientos sucedidos durante el período de ingreso en la UCIN, pero no hemos realizado la valoración del deterioro clínico ocasionado a corto y largo plazo. Esta falta de

Tabla 1 Porcentaje de especies de *Candida* aisladas en los neonatos infectados sin profilaxis y con profilaxis

Especies de <i>Candida</i>	Grupo no profilaxis (%)	Grupo profilaxis (%)
<i>C. albicans</i>	42	18
<i>C. parapsilosis</i>	31	46
<i>C. glabrata</i>	4	9
<i>C. famata</i>	4	9
<i>C. lusitaniae</i>	4	0
<i>Candida</i> spp.	15	18

Fuente: Pammi¹ y Botero-Calderon et al.⁵.

seguimiento puede considerarse una de las limitaciones del estudio²².

Se han observado diferencias en las especies de *Candida* aisladas en ambos grupos. En el grupo de neonatos sin profilaxis los porcentajes mayoritarios de aislamientos son de media *C. albicans* (42%), seguida de *C. parapsilosis* (31%) y de *C. glabrata*, *C. famata* y *C. lusitaniae* el resto. En el grupo al que se administró profilaxis de fluconazol, la predominante especie encontrada con mayor frecuencia de media es *C. parapsilosis* (46%), seguida de *C. albicans* (18%), *C. glabrata* y *C. tropicalis* el resto. En la literatura científica se está viendo este cambio en la distribución de las especies de *Candida*. En la tabla 1 se recogen los porcentajes medios de las especies de *Candida* aisladas en los neonatos infectados sin profilaxis y con profilaxis, encontrados en la bibliografía^{1,5}.

La especie *C. parapsilosis* es la más aislada en las manos del personal sanitario; por lo que la tendencia a su aumento en los últimos años es un dato preocupante, que obliga a incrementar las medidas profilácticas²⁹.

Con base en la evidencia científica, no se sugiere el uso de profilaxis antifúngica de forma rutinaria en todos los neonatos pretérmino (grado 2B). El uso de la misma se reserva para los neonatos de peso inferior a 1.000 g en centros con alta incidencia de infección fungica³⁰⁻³². En este caso se sugiere fluconazol frente a otros antifúngicos debido a la mayor y más robusta evidencia^{32,33}.

Conclusiones

La infección por *Candida* spp. en neonatos de peso al nacer inferior a 1.500 g suele ser menor en el grupo que ha utilizado profilaxis con fluconazol que en el grupo que no la ha utilizado.

No existen guías de Consenso de las Sociedades de Neonatología o de Infectología, por lo que la decisión de utilización de profilaxis depende del propio hospital y de la UCIN en concreto. Entre los factores que influyen en el uso o no de profilaxis están las características de la población afectada, los factores de riesgo, la incidencia de candidiasis, las especies aisladas y la sensibilidad a los antifúngicos, la mortalidad y los resultados a largo plazo.

La distribución de *Candida* spp. en los aislamientos ha variado invirtiéndose la especie predominante, siendo principalmente en el período de profilaxis *C. parapsilosis*, seguida de *C. albicans*, y en los períodos sin profilaxis *C. albicans*, seguida de *C. parapsilosis*.

La sepsis por *Candida* spp. se asocia a cifras de mortalidad llamativas ligeramente inferiores con el uso de fluconazol, según la bibliografía consultada.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pammi M. Epidemiology and risk factors for Candida infection in neonates. UptoDate review. 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-candida-infection-in-neonates#references>
- Fridkin S, Kaufman D, Edwards J, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. Pediatrics. 2006;117:1680-7.
- Benjamin D, Stoll B, Fanaroff A, McDonald S, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality and neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. Pediatrics. 2006;117:84-92.
- Stoll B, Hansen N, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz S, Vohr B, et al., National Institute of Health Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. JAMA. 2004;292:2357-65.
- Botero-Calderon L, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M. Advances in the treatment of invasive neonatal candidiasis. Expert Opin Pharmacother. 2015;16:1035-48.
- Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. Am J Perinatol. 2013;30:131-41.
- Izquierdo G, Santolaya ME. Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención. Rev Chilena Infectol. 2014;31:73-83.
- Figuera C, Díaz de Heredia C, García JJ, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. An Pediatr. 2011;74:0-352.
- Pammi M, Eddama O, Weisman LE. Patient isolation measures for infants with candida colonization or infection for preventing or reducing transmission of candida in neonatal units. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD006068.
- Manzoni P, Mostert M, Latino MA, Pugni L, Stolfi I, Decembrino L, et al. Clinical characteristics and response to prophylactic fluconazole of preterm VLBW neonates with baseline and acquired fungal colonisation in NICU: data from a multicentre RCT. Early Hum Dev. 2012;88 Suppl. 2:S60-4.
- Cetinkaya M, Ercan TE, Saglam OK, Buyukkale G, Kavuncuoglu S, Mete F. Efficacy of prophylactic fluconazole therapy in decreasing the incidence of *Candida* infections in extremely low birth weight preterm infants. Am J Perinatol. 2014;31:1043-8.
- Kaufman DA, Morris A, Gurka MJ, Kapik B, Hetherington S. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a multicenter case-controlled analysis of efficacy and safety. Early Hum Dev. 2014;90 Suppl. 1:S87-90.
- Kirpal H, Gathwala G, Chaudhary U, Sharma D. Prophylactic fluconazole in very low birth weight infants admitted to neonatal intensive care unit: randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29:624-8.
- Ericson JE, Kaufman DA, Kicklighter SD, Bhatia J, Testoni D, Gao J, et al. Fluconazole prophylaxis for the prevention of candidiasis in premature infants: a meta-analysis using patient-level data. Clin Infect Dis. 2016;63:604-10.

15. Lee J, Kim HS, Shin SH, Choi CW, Kim EK, Choi EH, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: multicenter pre-post cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:67.
16. Manzoni P, Mostert M, Latino MA, Pugni L, Stolfi I, Decembrino L, et al. Clinical characteristics and response to prophylactic fluconazole of preterm VLBW neonates with baseline and acquired fungal colonisation in NICU: data from a multicentre RCT. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl. 2:S60–4.
17. Swanson JR, Vergales J, Kaufman DA, Sinkin RA. Cost analysis of fluconazole prophylaxis for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:519–23.
18. Koklu E, Kalay S, Koklu S, Ariguloglu EA. Fluconazole administration leading to anaphylactic shock in a preterm newborn. *Neonatal Netw.* 2014;33:83–5.
19. Ericson JE, Benjamin DK Jr. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in infants. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26:151–6.
20. Benjamin DK Jr, Hudak ML, Duara S, Randolph DA, Bidegain M, Mundakel GT, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1742–9.
21. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB, Boyle R, Gurka MJ, Grossman LB, Patrick P. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *J Pediatr.* 2011;158: 759–65.
22. Brissaud O, Tandonnet O, Guichoux J. Invasive candidiasis in neonatal intensive care units. *Arch Pediatr.* 2011;18 Suppl. 1:S22–32.
23. Rolnitsky A, Levy I, Sirota L, Shalit I, Klinger G. Targeted fluconazole prophylaxis for high-risk very low birth weight infants. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1481–7.
24. Kaufman DA. “Getting to Zero”: preventing invasive *Candida* infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl. 2:S45–9.
25. Leibovitz E. Strategies for the prevention of neonatal candidiasis. *Pediatr Neonatol.* 2012;53:83–9.
26. 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.
27. 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;33:106–9.
28. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD003850.
29. Madero L. *Infección fúngica invasiva en el niño.* Majadahonda: Ergon; 2008.
30. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DJ Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35.
31. Healy CM, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:49–52.
32. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Farina D. The use of fluconazole in neonatal intensive care units. *Arch Dis Child.* 2009;94:983–7.
33. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Tavares da Silva Penteado S, de Araújo Motta F, Pontarolo R. Fluconazole doses used for prophylaxis of invasive fungal infection in neonatal intensive care units: A Network Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2017;185:129–35.