

## Infecciones por *Candida* en neonatología

Raúl O. Bustos B.<sup>1</sup>, María E. Acuña G.<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción:** Las infecciones nosocomiales por hongos han aumentado significativamente en los últimos veinte años, y entre estas, las infecciones por *Candida* constituyen una causa emergente en unidades de neonatología. **Objetivos:** Caracterizar el perfil clínico-microbiológico de los recién nacidos ingresados a una unidad de neonatología que desarrollaron una infección por *Candida*. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo tipo caso control en un período de 10 años (1994 a 2004). Por cada caso se seleccionaron dos controles de similar edad gestacional que no hayan presentado infección a *Candida*. **Resultados:** Se identificaron 14 casos con infecciones por *Candida*. Comparados con los controles ( $n = 28$ ) los recién nacidos con infecciones por *Candida* tuvieron significativamente ( $p < 0,05$ ) mayor: estadía hospitalaria, proporción de ventilación mecánica, uso de alimentación parenteral - antibióticos, intervenciones quirúrgicas y mortalidad. En el grupo con infecciones por *Candida*; nueve se presentaron en recién nacidos a término o cerca del término, la especie más frecuentemente aislada fue *Candida albicans* en ocho casos y en seis casos *Candida no albicans* siendo el principal sitio de aislamiento el territorio sanguíneo. La mortalidad en esta serie fue de 28% (4/14). **Conclusiones:** En nuestra unidad, las Infecciones por *Candida* predominaron en recién nacidos a término y se confirma la emergencia de *Candida no albicans* como causantes de infecciones nosocomiales por hongos. Se requiere optimalizar el diagnóstico precoz y la búsqueda de la diseminación a distancia de estas infecciones.

(**Palabras clave:** *Candida*, recién nacidos, sepsis neonatal).

Rev Chil Pediatr 77 (3); 254-258, 2006

### Candida infections in neonatology

**Background:** Nosocomial fungal infections have significantly increased over the past 2 decades. *Candida* species are recognized as leading nosocomial pathogens in neonatal intensive care unit.

**Objective:** To describe the clinical and microbiological profile of *Candida* infections in a neonatal intensive care unit. **Method:** Retrospective case-control study in a period of 10 years (1994-2004), performed in all newborns admitted to our unit. Each case was compared with 2 control neonates who did not have fungal infection. **Results:** 14 cases of *Candida* infections were identified. Compared with match controls ( $n = 28$ ), newborns with *Candida* infections had significantly ( $p < 0,05$ ) longer hospitalizations and duration of mechanical ventilation, use of parenteral nutrition and broad spectrum antibiotics, along with surgical interventions and mortality. In the group with fungal infections, 9 were term or near-term newborns, mean age at onset was 21 days and *Candida albicans* was recovered from 8 of 14 cases. Blood was the main source for positive cultures (8/14), fungal dissemination was rare and 28% died (4/14).

**Conclusions:** *Candida* infections predominate in term and near-term newborns and *Candida no albicans* have become common agents of nosocomial fungal infections in our unit. Improvement of diagnosis and multiple organ evaluation are further required.

(**Key words:** *Candida*, newborn, neonatal sepsis).

Rev Chil Pediatr 77 (3); 254-258, 2006

1. Profesor Asistente. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. Chile.
2. Becada de Pediatría. Universidad de Concepción.

Trabajo recibido el 5 de diciembre de 2005, devuelto para corregir el 10 de abril de 2006, segunda versión el 17 de abril de 2006, aceptado para publicación el 2 de mayo de 2006.

Correspondencia a: Dr. Raúl O. Bustos B. E-mail: rabustos@udec.cl

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Candida* (C) se han transformado en una causa frecuente de infecciones nosocomiales en unidades de neonatología, particularmente, en los recién nacidos de muy bajo peso (< 1 500 g al nacer). En esta población, entre 1998 y el año 2000, las cifras de la Red Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de los Estados Unidos (NICHD), revelaron que la *Candida albicans* fue el tercer organismo más frecuentemente aislado en episodios de sepsis nosocomial y la *Candida* sp emerge como agente responsable en un 12% del primer episodio de sepsis tardía. Su aislamiento se asocia a una mortalidad elevada, ya que 32% de los pacientes en el estudio del NICHD fallecieron<sup>1</sup>.

Otros autores han reportado un aumento en la incidencia de las infecciones por *Candida* mayor a 10 veces en los últimos 15 años junto con una tendencia a un aumento en el aislamiento de *Candida no albicans* como la *C. glabrata* y *C. parapsilosis*<sup>2</sup>. En nuestro continente, al igual que las cifras norteamericanas, el seguimiento de la red neonatal colaborativa NEOCOSUR arrojó que las infecciones por *Candida* sp son responsables de un 12% de las sepsis tardías en los recién nacidos de muy bajo peso<sup>3</sup>. Por otro lado, Saiman en un estudio multicéntrico y prospectivo ha establecido que la edad gestacional menor a 28 semanas, la ventilación mecánica, el uso de antibióticos de amplio espectro y la alimentación parenteral constituyen factores de riesgo asociados a infecciones nosocomiales por *Candida* en los recién nacidos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales<sup>4</sup>.

La literatura médica nacional de infecciones por *Candida* en recién nacidos es escasa y se limita a casos clínicos o estudios anatomopatológicos<sup>5-8</sup>. El objetivo de la presente comunicación es determinar el perfil clínico microbiológico de los recién nacidos ingresados a una unidad de neonatología en un periodo de 10 años y que desarrollaron infecciones por *Candida* sp.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional retrospectivo tipo caso control realizado en un período de 10 años (abril de 1994 a abril de 2004) en to-

dos los recién nacidos ingresados a la unidad de neonatología del Hospital Guillermo Grant Benavente que desarrollaron una infección invasora por *Candida*. Se definió como criterio de infección el aislamiento de *Candida* en sitios normalmente estériles (Sangre, líquido cefalorraquídeo y orina obtenida por punción suprapúbica o cateterismo) en aquellos recién nacidos de más de 3 días de vida. Los casos se seleccionaron a partir de los registros de microbiología de nuestro hospital y se revisó posteriormente la ficha clínica de cada paciente. Por cada caso índice se seleccionaron dos controles de similar edad gestacional que habiendo sido ingresados a neonatología durante el mismo período que los casos, no hayan presentado infección por *Candida*. En ambos grupos se analizaron datos demográficos, intervenciones quirúrgicas, episodios de sepsis, uso de antibióticos, uso de alimentación parenteral, duración de estadía hospitalaria y pronóstico. En el grupo de pacientes con candidiasis se determinó, la presentación clínica, exámenes de laboratorio e imagenológicos, factores de riesgo, complicaciones, especie de *Candida* aislada y terapia antifúngica utilizada.

Para el análisis estadístico se utilizó la *t* student para la comparación de variables continuas y la prueba  $\chi^2$  para variables dicotómicas. Un valor *p* inferior a 0,05 fue considerada como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se registraron 10 871 admisiones en la unidad de neonatología. En 15 recién nacidos se aisló *Candida* sp, 1 de estos pacientes presentó una candidiasis congénita y fue excluido del estudio. De los 14 casos, nueve eran recién nacidos a término o cercano al término y 5 eran recién nacidos de muy bajo peso (< 1 500 g). La incidencia global de infecciones por *Candida* fue de 1,34 casos/1 000 nacidos vivos y de 3,7 casos/1 000 en aquellos recién nacidos de muy bajo peso. Once de los casos se aislaron a partir del año 2002.

Al comparar los casos con los controles no hubo diferencias en el peso de nacimiento, edad gestacional, género e índice Apgar. En relación a los controles; los recién nacidos que desarrollaron infecciones por *Candida*



**Tabla 1. Factores de riesgo, estadía y mortalidad en recién nacidos con infecciones por *Candida* versus recién nacidos controles**

		RN con <i>Candida</i> (n = 14)		RN Controles (n = 28)	
Ventilación mecánica	(n %)	8	(57,0)	4	(14,3) *
Alimentación parenteral	(n %)	10	(71,4)	4	(14,3) *
Uso de antibióticos previos	(n %)	14	(100)	2	(17,9) **
Cirugía previa	(n %)	7	(50,0)		0 **
Malformaciones congénitas	(n %)	8	(57,0)		0 **
Estadía días <sup>#</sup>		65	(18-97)	6	(3-150) *
Mortalidad	(n %)	4	(28,5)	0	(0)

\*p < 0,05 \*\*p < 0,01 # mediana (rango) RN: recién nacidos

tuvieron significativamente ( $p < 0,05$ ) mayor: estadía hospitalaria, proporción de ventilación mecánica, alimentación parenteral, antibioticoterapia de amplio espectro, cirugías previas, presencia de malformaciones congénitas y mortalidad (tabla 1).

Todos los recién nacidos con infecciones por *Candida* recibieron terapia previa con antibióticos por una mediana de 10 días rango (5-14 días) con un total de 19 cursos: cefalosporinas de tercera generación 8 cursos, ampicilina más amikacina 6 cursos y 5 cursos de cloxacilina y vancomicina.

Al analizar las características clínicas de los recién nacidos con infecciones adquiridas a *Candida* la edad de presentación fue 22,5 días (rango 13-33 días). La presentación clínica fue inespecífica constituyendo la mala perfusión distal, el aumento del soporte ventilatorio y la hipertermia los signos predominantes. En 8 de estos pacientes la *Candida* se aisló en el torrente sanguíneo, en 4 en la orina y en 1 recién nacido en el líquido peritoneal. En cuatro recién nacidos en los que se realizó una punción lumbar el cultivo de LCR fue negativo.

La especie más frecuentemente aislada fue la *C. albicans* (8/14), 1 caso de *C. Tropicalis*, 1 *C. Parapsilosis* y 4 calificadas como *C. no albicans* (tabla 2).

Dentro de los exámenes de laboratorio los hallazgos más constantes fueron la presencia de leucocitosis y de plaquetopenia. La proteína C reactiva se elevó en 8 casos (tabla 3).

En la búsqueda de diseminación a distancia se realizó ecografía cardíaca y eco-

**Tabla 2. Hallazgos clínicos y microbiológicos en recién nacidos con infecciones por *Candida* (n = 14)**

<b>Edad de presentación días</b>	22,5 (13-33)
mediana (rango)	
<b>Signos clínicos</b>	
Hipertermia	5/14
Distensión abdominal/Residuo gástrico	4/14
Mala perfusión distal	6/14
Aumento soporte ventilatorio	5/14
Apneas	4/14
<b>Sitios de aislamiento de <i>Candida</i></b>	
Sangre	8/14
Orina	4/14
Líquido cefalorraquídeo	4/14
Líquido peritoneal	1/14
<b>Especie de <i>Candida</i> aislada</b>	
<i>C. albicans</i>	8/14
<i>C. parapsilosis</i>	1/14
<i>C. tropicalis</i>	1/14
<i>C. no albicans</i>	4/14

grafía renal en 5 pacientes y fondo de ojo en 4 recién nacidos; todos estos exámenes complementarios se encontraron dentro de límites normales.

La mayoría de los recién nacidos fueron tratados con fluconazol (9/14) siendo el resto de los pacientes tratados con Anfotericina B. En cuatro de los pacientes el inicio de la terapia antifúngica fue empírico, es decir, sin disponer el resultado del cultivo. El tiempo

**Tabla 3. Hallazgos de laboratorio de recién nacidos con infecciones por *Candida*. Valores expresados en mediana (rango)**

Recuento leucocitario:	15 550 mm <sup>3</sup> (5 800 - 24 300)
RN con leucocitosis:	6/14
Recuento plaquetario:	55 000 mm <sup>3</sup> (7 000 - 253 000)
RN con plaquetas < 150 000:	9/14
Proteína C reactiva:	64,2 mg/dl (1,0 - 157)
RN con PCR > 60 mg/dl:	6/14

desde el aislamiento de la *Candida* al inicio de tratamiento fue en promedio 2,6 días (rango 1 a 5 días). Cuatro pacientes fallecieron. Tres de estos presentaron malformaciones congénitas mayores y uno era RNMBP.

## DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio revelan que a pesar de que la *C. albicans* aparece como primer agente etiológico de infecciones por *Candida* en recién nacidos (8 casos), se confirma la emergencia de especies *no albicans* como agentes responsables de infecciones invasoras por hongos en recién nacidos en nuestra unidad (6 casos). Publicaciones de los años ochenta revelaban como agente principal de infecciones por hongos en recién nacidos a la *C. albicans* en el 80 a 90% de los casos<sup>9</sup>, sin embargo, la literatura más reciente ya muestra una tendencia a la aparición de otras especies de *Candida* como la *C. parapsilosis* y *C. glabrata* especialmente en la población de recién nacidos de muy bajo peso. Recientemente, la *C. tropicalis* ha sido reportada como causante de un brote nosocomial en una unidad neonatal y en otras series es responsable de hasta un 20% de las infecciones por *Candida* en recién nacidos y de un 48% de los casos de candidiasis en un estudio realizado en una unidad de cuidado intensivo pediátrico<sup>10-11</sup>.

En nuestra revisión llama la atención el predominio de infecciones por hongos en recién nacidos de término, ocho de los cuales presentaron malformaciones congénitas

mayores (cardíacas, renales, digestivas, o múltiples) siendo seis de estos pacientes sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas (Extrofia de cloaca, atresia esofágica, valva de uretra posterior). Hallazgos similares ha reportado Rabalais al analizar 17 recién nacidos mayores a 2,5 kg con infecciones invasoras a *Candida*; describe que 14 de estos pacientes presentaban una malformación congénita mayor, que requirió cirugía siendo la mortalidad de esta serie de 60%<sup>12</sup>.

En nuestra casuística, ocho de los 14 recién nacidos infectados por *Candida* recibieron cefalosporinas de tercera generación previo al aislamiento posterior de la *Candida*. Al igual que en nuestra serie, Benjamín en un estudio retrospectivo, reporta que el uso prolongado de cefalosporinas de tercera generación aparece asociado al desarrollo posterior de candidemia en recién nacidos<sup>13</sup>.

Respecto a los exámenes de laboratorio, ocho de nuestros pacientes presentaron un recuento plaquetario inferior a 100 000 x mm<sup>3</sup>, lo que constituye un hallazgo habitual, pero no exclusivo de los recién nacidos con infecciones invasivas por *Candida*. Un estudio en RNMBP reveló que un 84% de los pacientes con sepsis por hongos, un 75% de aquellos por sepsis a Gram negativos y un 45% de los recién nacidos con sepsis a Gram positivos cursan con plaquetas inferiores a 100 000 x mm<sup>3</sup><sup>14</sup>.

A diferencia de otras series publicadas<sup>15-16</sup>, nuestro estudio arroja un escaso impacto de estas infecciones en otros órganos, ya que no encontramos complicaciones como endocarditis, meningitis o anomalías oftalmológicas, lo anterior probablemente a una deficiente búsqueda dirigida de estas complicaciones, lo que podría subestimar el número real de órganos comprometidos. Benjamín, determinó que la literatura respecto al compromiso secundario de órganos en recién nacidos con candidemia es heterogénea, basada en estudios retrospectivos y de centros únicos, por lo que debe interpretarse con precaución. En esta revisión, la prevalencia promedio de la endoftalmitis por *Candida* fue de 3%, meningitis 4%, endocarditis 5% y de compromiso renal 5%<sup>17</sup>.

La elección de anfotericina o fluconazol como terapia de primera línea estuvo determinada por la facilidad de administración del fluconazol en comparación a la Anfotericina, guías terapéuticas de publicación reciente



sugieren que una u otra droga es igualmente efectiva en recién nacidos y que la toxicidad de la Anfotericina en recién nacidos de muy bajo peso es mínima<sup>18</sup>.

Cuatro de nuestros pacientes fueron tratados en forma empírica, esto es en base a la sospecha clínica. Algunos estudios pequeños no controlados y retrospectivos han reportado que el tratamiento antifúngico empírico es seguro y que podría mejorar el pronóstico en grupos seleccionados de RNMBP. Recientemente, se ha desarrollado un score clínico para el inicio de tratamiento antifúngico empírico en RNMBP que incluye presencia de trombocitopenia, edad gestacional y exposición previa a cefalosporinas de tercera generación o carbapenem<sup>19</sup>.

### CONCLUSIONES

En nuestra unidad se confirma la emergencia de especies *No Albicans* como causa de infecciones nosocomiales por *Candida*. Las infecciones por *Candida* predominaron en recién nacidos a término con malformaciones congénitas que requirieron cirugía. Evitar la exposición indiscriminada a antibióticos, especialmente cefalosporinas de tercera generación, el uso prolongado de ventilación mecánica y alimentación parenteral podrían disminuir la incidencia de estas infecciones en nuestra población. La búsqueda dirigida y el tratamiento de la diseminación a otros órganos debe ser optimizada.

### REFERENCIAS

- 1.- Stoll B, Hansen N, Fanaroff A, et al: Late Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285-91.
- 2.- Kossoff EH, Buescher ER, Karlowicz MG: Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. 1998; 17: 504-8.
- 3.- Kurlak I: Late onset sepsis in very low birth weight infants born in the Latin American Neocosur Neonatal Research Network. *Pediatr Res* 2003; 53: 318.
- 4.- Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al: Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319-24.
- 5.- Kunstmann G, Rencoret G: Candidiasis sistémica neonatal. *Rev Chil Pediatr* 1987; 580: 236-9.
- 6.- Oddo D, Bergler W: Candidiasis diseminada en prematuros. Estudio anatomopatológico, clínico y micológico de 4 casos. *Rev Chil Infect* 1990; 7: 31-5.
- 7.- Chávez PA, Mendoza NC, Morales GA: Infección osteoarticular por *Candida albicans*. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 340-3.
- 8.- Bustos R, Copaja D, Bancalari A: Candidiasis congénita en un recién nacido de muy bajo peso. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74: 193-6.
- 9.- Wees Mayer D, Frondiest DW: Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 190.
- 10.- Roilides E, Farmakis E, Evdoridou J, et al: *Candida Tropicalis* in a neonatal intensive care unit: epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 735-41.
- 11.- Singhi S, Reddy T, Chakrabarti A: Candidemia in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 369-74.
- 12.- Rabalais GP, Samiec DT, Bryant KK, Lewis J: Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 348-52.
- 13.- Benjamín D, Ross K, McKinney R, 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: 712-8.
- 14.- Guida JD, Kuning AM, Leef KH, et al: Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism specific response? *Pediatrics* 2003; 111: 1411-5.
- 15.- Noyola DE, Fernández M, Moylett EH, Baker CJ: Ophthalmologic, Visceral and Cardiac Involvement in Neonates with Candidemia. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1018-23.
- 16.- Fernández M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ: Candidal Meningitis in Neonates: A 10 year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 458-63.
- 17.- Benjamín DK, Poole Ch, Steinbach W, Rowen JL, Walsh T: Neonatal Candidemia and End organ Damage: A critical Appraisal of the literature Using Meta-analytic Techniques. *Pediatrics* 2003; 112: 634-40.
- 18.- Pappas P, Rex JH, Sobel DJ: Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
- 19.- Benjamín KD, DeLong E, Steinbach WJ, et al: Empirical Therapy for Neonatal Candidemia in Very Low Birth Weight Infants *Pediatrics* 2003; 112: 543-7.