

## CANDIDIASIS NEONATAL

Dr. En Ciencias Olimpo Moreno Vázquez, Profesor de Mérito  
Universidad de las Ciencias Médicas de La Habana  
Hospital Gineco-Obstétrico Eusebio Hernández, Marianao, La Habana, Cuba

Las infecciones fúngicas han aumentado en los últimos años por el aumento de nacimiento de prematuros extremos y su mayor supervivencia, su inmunosupresión fisiológica (menor actividad de los macrófagos), el uso generalizado de técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento (catéteres, intubación traqueal, etc), empleo de antibióticos y esteroides prolongados, antagonistas H2 y teofilina. Los lípidos favorecen la nutrición de los hongos en la alimentación parenteral. Otros factores que favorecen la infección son lo común de la candidiasis vaginal, sobre todo con la portadora de anticonceptivos. La candidiasis neonatal puede ser congénita, adquirida sistémica y cutáneo-mucosa.

Incidencia: las infecciones fúngicas graves afectan entre el 2.5-10% de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP). La candidiasis es una de las principales causas de infección neonatal nosocomial. Microbiología: la más frecuente es la *C albicans*. Otras especies son la *C tropicalis* y parapsilosis y menos frecuentes *C lusitanae*, *C glabrata*, *C stellatoidea*, *C kruzei*, *C quillermondii*, *C pseudotropicalis*, *C torulopsis*, entre otras

## CANDIDIASIS CONGENITA

Es poco frecuente y se observa principalmente en prematuros muy inmaduros y es debida generalmente a *C. albicans*. La incidencia de la colonización micótica vaginal ha sido reportada en EU entre 25 y 46%. La corioamnionitis (el líquido amniótico es a menudo positivo a *Cándida albicans*) es rara y casi toda la transmisión vertical ocurre por vía ascendente y principalmente durante el paso del feto por el canal del parto. El tratamiento de la vaginosis y la infección urinaria por *Cándida* pueden disminuir la inoculación micótica al neonato. La madre puede estar asintomática. La infección es evidente desde el nacimiento o en los tres primeros días de vida. Se presenta en los neonatos generalmente como una afección mucocutánea (piel, orofaringe y tracto gastrointestinal). Es característico el muguet y el exantema maculopapuloso, con bordes geográficos y algunas vesículas y pústulas, en las que puede aislarse la *Cándida*. Los prematuros pueden presentar invasión pulmonar (neumonía) y eritrodermia y tienen una mortalidad muy elevada. El diagnóstico se realiza por el cultivo del aspirado gástrico, de las secreciones bronquiales y de las lesiones superficiales.

## CANDIDIASIS INVASIVA O SISTEMICA

Después del nacimiento la *Cándida* se adquiere en el medio hospitalario (infección nosocomial), presentándose en dos formas clínicas: candidiasis asociada al catéter, de escasa morbilidad, y la candidiasis invasiva o sistémica, muy grave, con afectación multiorgánica. La forma asociada al catéter fácilmente deviene en una forma invasiva. Las manifestaciones clínicas de la candidiasis invasiva son inespecíficas e indistinguibles de la sepsis bacteriana. El comienzo es generalmente después de los 10 días de edad en forma insidiosa. Se trata habitualmente de un prematuro con tratamiento con antibiótico o de un neonato de término con malformación grave que ha sido operado. El neonato presenta un mal aspecto general, apatía, inestabilidad térmica, intolerancia alimentaria, vómitos, distensión abdominal, hiperglicemia, bradicardia, hipotensión, apnea. Posteriormente se presenta como una sepsis bacteriana: neumonía, endocarditis, infección intraperitoneal, absceso hepático, meningitis generalmente asintomática, infección renal, absceso cerebral. A veces se presenta con la clínica de sepsis sobreaguda y fallo multiorgánico precoz y éxitus.

Diagnóstico: el diagnóstico de la candidiasis sistémica es más difícil que la bacteriana porque los hemocultivos y cultivos del LCR son más frecuentemente negativos. Se debe sospechar una candidiasis masiva en todo prematuro con los factores de riesgo señalados, séptico y con deterioro clínico progresivo, a pesar de tratamiento con antibióticos.

Microbiología: El hemocultivo es positivo en el 70%, LCR 10% y urocultivo seriado por aspiración suprapúbica 15%; otros fluidos aproximadamente 5%. Se recomienda estudio microbiológico de la secreción del tubo endotraqueal, del tubo de drenaje, catéter de shunt ventriculoperitoneal y de lesión mucocutánea. La obtención de hongo en la orina recogida por colector o en las secreciones bronquiales de un neonato intubado puede reflejar colonización fúngica y no necesariamente infección sistémica.

Hemograma (alteración leucocitaria) y trombocitopenia

LCR, si meningitis: pleocitosis linfocitaria, proteínas elevadas y glucosa normal

Proteína C reactiva  $\geq 10$  mg/L, procalcitonina  $\geq 3$  ng/ml.

Fondo de ojo se debe realizar para detectar endoftalmitis

Ecocardiografía para detectar trombos en las cámaras cardíacas y vegetaciones en las valvas.

Ecografía abdominal para detectar microabscesos o pelotas fúngicas en riñón o vejiga y focos en hígado y bazo.

Ecografía craneal si meningitis para buscar ventriculitis y abscesos cerebrales.

Estudio imagenológico y aspiración percutánea si se sospecha artritis.

## CANDIDIASIS CUTANEOMUCOSA

Colonización oral y gastrointestinal con *Cándida* ocurre antes del desarrollo de la candidiasis oral (muguet) o dermatitis del pañal.

Candidiasis oral: El muguet o candidiasis bucal pseudomembranosa es una infección superficial de las mucosas que afecta aproximadamente al 2-5% de los recién nacidos normales. Los neonatos adquieren la *Cándida* de sus madres en el momento del parto o del pezón de la madre con monilia. El muguet aparece en la segunda semana después del parto. Las lesiones pueden extenderse a la faringe y el esófago. La administración de antibióticos puede producir un muguet recidivante o persistente; también puede ser por una inmunodeficiencia, incluyendo infección por VIH. El muguet puede provocar dolor, agitación y problemas para alimentarse y puede raramente complicarse de esofagitis, diarrea y nemonía. Generalmente es asintomática.

Candidiasis cutánea: La dermatitis del pañal es la infección más común causada por *Cándida*. La infección primaria se localiza en las zonas intertriginosas del periné y se presenta como un eritema papuloso y confluyente con pápulas rojas satélites. La *Cándida* puede colonizar el área del pañal y asociarse a una dermatitis irritante, produciendo un intertrigo. Esteroides tópicos modifican el cuadro clínico y la supresión bacteriana con tratamiento sistémico o tópico favorecen la reproducción del hongo.

## TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS SISTEMICA

### Profilaxis

El buen lavado de manos, el uso racional de guantes, la eliminación de pintura de uñas en el personal y la buena higiene de la unidad neonatal reduce la exposición y la transmisión de infección, así como la disminución de los factores de riesgo señalados.

La profilaxis oral con medicamentos antimicóticos oral no ha dado buenos resultados. Fluconazole profiláctico: Ha mostrado ser un buen medicamento para la profilaxis, es eficaz, de bajo costo y evita el empleo de la anfotericina profiláctica. Tiene una vida media larga, buena penetración en el LCR y concentración en el pulmón y la saliva que son áreas de colonización; permite intervalos largos, tiene excelente penetración tisular y es de fácil eliminación. Se considera que el producto es seguro en neonatos, aunque los estudios sistemáticos en prematuros son limitados.

Fluconazole: prematuro de < 1500 g o < 32 sem de edad gestacional con catéter vascular central y/o intubado. Dosis: 3 mg IV en infusión de 30 min cada 3 días hasta que sea necesario (4-6 semanas) o hasta que se retire el catéter y/o tubo endotraqueal.

Con la profilaxis con fluconazole se ha señalado la posibilidad de resistencia de algún tipo de *Cándida*, por lo que es necesario seguir estudiando esta posibilidad. Neonato con infección severa que después del cuarto día con antibioterapia no mejora. Dosis: 6 mg/kg/día IV en infusión. Se exceptúa esta terapéutica si el neonato tiene daño hepático: hepatomegalia, hiperbilirrubinemia conjugada, transaminasas elevadas.

Antimicóticos curativos: Como el estudio microbiológico se demora y pocas veces es positivo el tratamiento debe instaurarse precozmente cuando existe sospecha fundada de candidiasis invasiva.

Anfotericina B (elección): Dosis inicial 0.25mg/kg en infusión de 4 a 6h; se incrementa 0.25 mg/kg diario hasta 1 mg/kg/día. La dosis total es 30-35 mg/kg. Toxicidad: fiebre, taquicardia, hipotensión, rash cutáneo, oliguria, aumento de la creatinina, toxicidad hepática, depresión medular y alteraciones del K y el Mg.

Flucytosina: 100 mg/kg/día oral, dividida en 4 dosis cada 6 h. Tiene acción sinérgica con la anfotericina B, con la que puede combinarse en el tratamiento de la meningitis, endocarditis y en la funginemia persistente. No se recomienda como único medicamento porque produce resistencia fácilmente. Puede producir depresión medular y daño hepático.

Fluconazole: 6 mg/kg/día, IV u oral, dividido cada 12 h ha sido evaluado con buenos resultados. Se recomienda cuando hay alteraciones severas de la función renal y toxicidad con la anfotericina. Una ligera elevación de las transaminasas puede ocurrir.

Ketoconazol: 15-30 mg/kg/día oral, se recomienda cuando hay lesiones cutáneomucosas con probabilidad de infección sistémica. Se recomienda en la infección urinaria, infección resistente y cuando hay neutropenia. Se puede asociar al anfotericin B.

En la candidiasis sistémica se debe retirar el catéter vascular existente. Después de terminado el tratamiento de la candidiasis sistémica se debe realizar una ultrasonografía cerebral y renal en busca de absceso micótico y examen ocular en busca de endoftalmítis.

## TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS MUCOCUTANEA

### Muguet

Suspensión de nistatina tópica 4 veces al día, durante 7-10 días.

Suspensión de nistatina oral 100,000-150,000 U 4 veces al día durante 10-14 días en casos rebeldes.

Suspensión de violeta de genciana al 1% tópica, 4 veces al día en casos rebeldes.

Miconazole gel oral (20mg/g), 4 veces al día; es mas efectivo que la nistatina

#### Dermatitis del pañal

Antifúngico tópico: nistatina 2%, clotrimazol 1%, miconazol, ketoconazol (4 veces al día).

Si las lesiones están en una fase exudativa, es recomendable la aplicación de fomentos (bicarbonatados, maicena)

Si hay inflamación importante puede ser útil añadir hidrocortisona al 1% durante los dos primeros días.

Se recomienda tratamiento simultáneo oral y tópico en a dermatitis del pañal rebelde y el fluconazole sistémico en la candidiasis mucocutánea crónica en huésped inmunocomprometido.

#### Candidiasis digestiva:

Nistatina oral 100,000 U 4 veces al día durante 10 días

Clotrimazol 50 mg/kg/día en tres tomas oral.

#### REFERENCIAS

Gary L Darmstadt, JamesG Dunnylos, Zachary Miller. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. Paediatrics (2000) by the American Academy of Paediatrics.

Darmstadt GL, Dinulos JG and Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: Clinical pre-sentation, pathogenesis and management guidelines. Pediatrics 2000; 105 (2): 438-444.

Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE et al. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term neurodevelopmental outcome. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 499-504

Harris MC, Pereira GR, Myers MD et al. Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. Pediatr Emerg Care 2000; 16: 249-251.

Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T et al. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. Pediatrics 2001; 107: 61-66.

Bradley JS, Nelson JD, Nelson Pocket Book of Pediatr Antimicrobial Therapy. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia. PA. Lippincott Williams and Wilkins, 2002 Fay El-Mnasry, TJ Nbeal and NV Subbedar. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. Acta Paediatr 2002; 91: 198-2

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002; 110 (2 Pt 1): 285-91.

Karłowicz MC, Rowen JL, Barnes-Eley ML et al. The role of birth weight and gestational age in distinguishing extremely low birth weight infants at high risk of developing candidemia from infants at low risk, a multicenter study (abstract). Pediatr Res 2002; 51: 301A.

Robin B Knobel. Congenital cutaneous candidiasis: a case presentation. Neonatal Network 2002; 21:9-12

El-Masry F, Neal T, Subhedar N. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. Acta Paediatr 2002; 91: 198-202.

Makhoul IR, Sujov P, Sm,olkin T et al. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. Pediatrics 2002; 109: 34-9

Pera A, Byun A, Gribar S et al. Dexamethasone therapy and Candida sepsis in neonates less than 1250 g. J Perinatol 2002; 22: 204-208.

Oh D, Notrica D. Primary cutaneous mucomycosis in infants and neonates: case report and review of the literature. J Pediatr Surg 2002; 37: 1607-1611.

Kicklighter SD, Antifungal agents and fungal prophylaxis in the neonate. Neoreviews 2002; 3:e249-e255.

Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach W et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. Pediatrics 2003; 112 (3 Pt 1):543-7.

Schelonka RL, Moseer SA. Time to positive culture results in neonatal Candida septicemia. J Pediatr 2003; 142: 564-565.

Faix RG, Chapman RL. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. Semin Perinatol 2003; 27: 384-392.

López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. Am J Perinatol 2003; 20 153-63.

Ostrosky-Zeichner I, Rex JH, Pappas PG et al. Antifungal susceptibility survey of 2000 bloodstream Candida isolates in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3149-54.

Groll AH, Gea-Banacloche JC, Glasmacher A et al. Clinical pharmacology on anti-fungal compounds. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 159-9

José B López Sastre, Gil D Coto Cotallo, Belén Fernández Colomeer. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter Study of 118 cases. American Journal of Perinatology 2003; 20: 153-163.

- Chapman, Rachel L. Candida infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15(1):97-102.
- David Kaufman. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Seminar in Perinatology* 2003; 27: 414-424.
- Herbert W. Clegg, Neil S. Prose, David N. Greenberg. Nail dystrophy in congenital cutaneous candidiasis. *Pediatric Dermatology* 2003; 20: 342-344.
- Schelonka RL, Moser SA. Time to culture results in neonatal Candida septicemia. *J Pediatr* 2003; 142: 564- 565.
- Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ et al. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112: 543-547.
- Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ et al. Neonatal candidemia and end organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112:634-640.
- E Roilides, E Farmaki, J Evdoridou et al. Neonatal candidiasis analysis of epidemiology, drug susceptibility and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:745-750.
- Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA et al. Neonatal candidiasis among infants <1000g birth weight: risk factors, mortality and neuro-developmental outcomes at 18-22 months. *Presentations at Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Washington, DC, 2004
- Roilidis E, Farmaki E, Evdoridou J et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 745-50.
- Frattarelli DA, Reed, MD, Giacola GP et al. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. *Drugs* 2004; 64: 949-68.
- David Kaufman. Fungal infection in the very low birthweight infant. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2004; 17: 253-259.
- Rao S, Aly U. Systemic fungal infection in neonates. *J Post Med* 2005; 51:384-410.
- Kristina N Feja, Fann Wu, Kevin Roberts et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants- a matched case-control study. *J Pediatr* 2005; 147: 156-61.
- Brian Smith P, Steinbach WJ, Benjamin DK. Neonatal Candidiasis. *Inf Dis Clin N Am* 2005; 19: 603-15.
- Sessions Cole: Fungal infections. In: *Avery's diseases of the newborn*. 7 ed. WB Saunders Company. Philadelphia, 1998, p 520.
- Dear Peter: Neonatal Infections. In Rennie JM, Robertson NRC. *Textbook of Neonatology*, 3th ed. Edimburgo. Churchill Livingstone 1999. pag 1109.
- Bradley JS, Nelson JD. *Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy*. 15 th ed. Philadelphia. PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2006
- Karen M Puopolo. Bacterial and fungal infections. En: John P Cloherty, Eric C Eichenwald, Ann R Stark. *Manual of neonatal care*. Fifth Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2004, pag 287.
- Coto GD, López JB, Fernández B. Infecciones fúngicas neonatales. En Máximo Vento, Manuel Moro. *De guardia en Neonatología*. 2ed. Ergon. Madrid, 2008, pag 337.

#### PROFILAXIS DE LA CANDIDIASIS NEONATAL CON FLUCONAZOLE

- Takakura S, Fujihara N, Saito et al. Clinical factors associated with fluconazole resistance and short-term survival in patients with Candida blood stream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:380-8.
- Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E et al. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive Candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2005; 147: 166-171.
- Kaufman D, Boyle R, Hazen KC et al. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive Candida infection in high- risk infants of <1000 g birth weight. *J Pediatr* 2005; 147:172-9.
- Sarah S. Long, David K Stevenson. Reducing Candida infections during neonatal intensive care: management, choices, infection control and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr* 2005; 147: 135-41.
- Long SS, Stevenson DK. Reducing Candida infection during neonatal intensive care: management choices, infection control and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr* 2005; 147: 135-41.
- Bertini G, Perugi S, Dani C et al. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high risk, very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 162-5.
- Burwell LA, Fauflman D, Blakely J et al. Antifungal prophylaxis to prevent neonatal Candidiasis: a survey of perinatal physician practices. *Pediatrics* 2006; 118: 1019-26.

Garey KW, Rege M, Pai MP et al. Time to initiation of fluconazole therapy impact mortality in preterm with candidemia a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 25-31.

Smart Uko, Lomia M Soghier, Melissa Vega et al. Targeted short term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1243-1251

Manzoni P, Arisio R, Moster M et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infection in preterm neonates: a single-center, 6 year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006; 117: pp.e 22-e 32.

Charlier C, Hart E, Lefort A et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis caused by *Candida* and *Malazessia* species in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonat Care* 2006; 6:68-77.

Chen H, Suda KJ, TurpinRS et al. High versus low dosis fluconazole therapy for empiric treatment of suspected invasive candidiasis among high risk patients in the intensive cost effective analysis. *Curr Med Res Opin* 2007; 20:1057-65.

Garey KW, Turpin RS, Bearden DT et al. Economic analysis of inadequate fluconazole therapy in non-neutropenic patients. *Int C Antimicrob Agents* 2007; 29: 557-62.

Kevin W Garey, Manjunath P Pai, Katie J Suda et al. Inadequate of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infections Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety Cross Ref* 2007.

Brian A McCrossan, Elaine McHenry, Fiona O Neill et al. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 92 F.454-F458