

Estudio prospectivo de sepsis por *Candida* en el recién nacido

S. Jaraba Caballero, M^a P. Jaraba Caballero, F. Fernández Gutiérrez, I. Muriel Zafra, M^a D. Huertas Muñoz, R. Alvarez Marcos, J. Guzmán Cabañas, M. Zapatero Martínez

Resumen. *Objetivo:* Estudio prospectivo de candidiasis sistémica en recién nacidos (RN) ingresados en nuestra unidad de Neonatología entre marzo de 1994 y septiembre de 1997. *Material y métodos:* El criterio diagnóstico utilizado fue la presencia de *Candida* sp en cultivo de un fluido estéril, asociada a clínica de sepsis. Se analizaron antecedentes perinatales y neonatales, factores de riesgo, evolución clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. *Resultados:* La incidencia de candidiasis sistémica fue del 0,62%. De los 14 RN afectados, 2 eran a término y 12 pretérmino, 9 de ellos con peso inferior a 1.500 gramos. Todos estuvieron sometidos a antibioterapia prolongada, canalización arterial o venosa central y nutrición parenteral con lípidos, y el 64% precisaron ventilación mecánica. La edad media de comienzo de la sepsis fue 22 días, con manifestaciones clínicas muy inespecíficas. Se trataron con anfotericina B intravenosa 4 RN y en 9 se administró anfotericina B liposomal, asociada a fluconazol en un caso y a flucitosina y fluconazol en otro. No se observaron efectos secundarios. La mortalidad fue del 21% (3 RN). La especie de *Candida* responsable fue *C. parapsilosis* en 7 casos y *C. albicans* en otros 7, con notable aumento de *C. parapsilosis* en los últimos años. *Conclusiones:* Ante la sospecha clínica de candidiasis sistémica es necesaria la retirada de catéteres y la instauración precoz del tratamiento antimicótico, para disminuir la mortalidad. El aumento de incidencia de especies de presentación más epidémica como *C. parapsilosis* hace necesario extremar las medidas preventivas, como limpieza de manos del personal y asepsia en la manipulación de catéteres y soluciones intravasculares.

An Esp Pediatr 1998;48:639-643.

Palabras clave: Candidiasis sistémica; Recién nacido; *Candida albicans*; *Candida parapsilosis*; Anfotericina liposomal; 5-Flucitosina; Fluconazol.

PROSPECTIVE STUDY OF CANDIDAL SEPSIS IN THE NEONATE

Abstract. *Objective:* Our objective was to carry-out a prospective study of newborns with systemic candidiasis admitted to our Neonatology Unit in a tertiary hospital during the period of March 1994-September 1997.

Patients and methods: To be included in the study the patient had to have *Candida* sp recovered from a normally sterile body fluid and clinical signs of sepsis. We analyzed perinatal and neonatal antecedents, risk factors, clinical course, diagnosis, treatment and outcome.

Results: The incidence of systemic candidiasis was 0.62% (14 newborns). Two were term infants and 12 preterm infants, 9 of which weighed less than 1500 g. All of the patients had as predisposing factors the use of broad spectrum antibiotics, prolonged intravascular catheterization and parenteral nutrition, while 64% had mechanical ventilation. The mean age at onset of sepsis was 22 days, with non-specific clinical presentation. Four infants were treated with intravenous amphotericin B and 9 with liposomal amphotericin B in association with fluconazole in one patient and with flucytosine and fluconazole in another. No adverse effects were observed. Mortality was 21%. *C. parapsilosis* was isolated in 7 cases and *C. albicans* in another 7 patients, with an important increase in *C. parapsilosis* in the last few years.

Conclusions: Clinical suspicion of invasive candidiasis requires the removal of indwelling catheters and early initiation of systemic antifungal therapy to reduce mortality. The increased incidence of species with more epidemic presentation like *C. parapsilosis* reinforce the importance of control measures such as handwashing for all personnel and aseptic management of intravascular catheters and solutions in order to prevent infections.

Key words: Systemic candidiasis. Newborn. *Candida albicans*. *Candida parapsilosis*. Liposomal amphotericin. 5-Flucytosine. Fluconazole.

Introducción

La incidencia de infecciones fúngicas, causadas fundamentalmente por diversas especies de *Candida*, en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha experimentado un notable aumento en los últimos años, representando en la actualidad aproximadamente el 9% de las sepsis tardías⁽¹⁾.

Constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad neonatal afectando preferentemente a recién nacidos (RN) pretérmino de muy bajo peso, en relación con el desarrollo de técnicas cada vez más agresivas para tratar de aumentar la supervivencia de estos niños, que por otra parte tienen un menor desarrollo de su sistema inmunológico⁽²⁻⁸⁾.

Dentro de las candidiasis sistémicas el patógeno predominante es *Candida albicans*, pero existen otras especies con una frecuencia e importancia crecientes⁽⁷⁾. Desde 1980 se ha observado un incremento en el número de candidiasis invasivas por *Candida parapsilosis* en las UCIN^(4,6,7).

En base a una revisión retrospectiva previa⁽²⁾, realizamos un estudio prospectivo de candidiasis sistémicas neonatales en nuestro hospital entre marzo de 1994 y septiembre de 1997, analizando factores de riesgo, manifestaciones clínicas, precocidad

Unidad de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario "Reina Sofía". Córdoba.

Correspondencia: Susana Jaraba Caballero. C/ Profesor Lucena Conde 8, 1º-F. 14012. Córdoba.

Recibido: Febrero 1998

Aceptado: Abril 1998

Tabla I Condiciones perinatales y neonatales

| Casos | Peso (g) | Edad gestacional (semanas) | Condiciones neonatales | Edad comienzo clínica (días) | Cultivo | Especie | Pronóstico |
|-------|----------|----------------------------|--|------------------------------|---------|------------------------|------------|
| 1 | 1.050 | 28 | EMH, DAP, DBP, BN | 17 | S, O | <i>C. albicans</i> | Vivo |
| 2 | 1.125 | 28 | EMH, anemia | 72 | S, O, C | <i>C. albicans</i> | Vivo |
| 3 | 1.060 | 28 | EMH, HIV, anemia | 22 | S | <i>C. parapsilosis</i> | Vivo |
| 4 | 2.900 | 39 | ECN, sepsis por enterococo | 20 | S | <i>C. albicans</i> | Vivo |
| 5 | 1.150 | 30 | EMH, DAP, HIV | 13 | S, C | <i>C. albicans</i> | Vivo |
| 6 | 1.150 | 28 | EMH, HIV, anemia por DP, isoimmunización anti-B | 9 | S, TET | <i>C. albicans</i> | Exitus |
| 7 | 1.450 | 33 | No patología, salvo prematuridad | 28 | S, C | <i>C. parapsilosis</i> | Vivo |
| 8 | 2.730 | 38 | Extrofia cloacal, agenesia vaginal y anal, Obstrucción duodenal, ureterohidronefrosis, Hemivértebras, BN | 10 | S, C, O | <i>C. parapsilosis</i> | Exitus |
| 9 | 1.660 | 33 | EMH | 7 | S, C | <i>C. parapsilosis</i> | Vivo |
| 10 | 1.610 | 30 | EMH, HIV, Anemia | 23 | S | <i>C. parapsilosis</i> | Vivo |
| 11 | 1.135 | 30 | No patología, salvo prematuridad | 30 | S, C | <i>C. albicans</i> | Vivo |
| 12 | 1.700 | 32 | EMH, sepsis por <i>S. epidermidis</i> , BN | 20 | S, C | <i>C. albicans</i> | Vivo |
| 13 | 660 | 28 | CIR, DBP | 17 | S, C | <i>C. parapsilosis</i> | Exitus |
| 14 | 1.090 | 28 | EMH | 15 | S, C | <i>C. parapsilosis</i> | Vivo |

EMH: enfermedad de membrana hialina; DAP: ductus arterioso persistente; DBP: displasia broncopulmonar; BN: bronconeumonía; HIV: hemorragia intraventricular; ECN: enterocolitis necrotizante; DP: desprendimiento de placenta; CIR: crecimiento intrauterino retardado. S: sangre; O: orina; C: catéter; TET: tubo endotraqueal.

del diagnóstico, variaciones en el tratamiento y posibles medidas preventivas.

Material y métodos

Se incorporaron al estudio los RN con candidiasis sistémica confirmada ingresados en nuestra unidad de neonatología entre el 1 de marzo de 1994 y el 30 de septiembre de 1997. El criterio diagnóstico utilizado fue la presencia de *Candida* sp. en cultivo de un fluido estéril del organismo (sangre, líquido cefalorraquídeo u orina obtenida mediante punción suprapúbica), asociada a manifestaciones clínicas de sepsis.

En el protocolo realizado se analizaron los antecedentes perinatales y neonatales: peso, sexo, edad gestacional y patología neonatal previa a la sepsis por *Candida*. Entre los factores de riesgo se valoraron la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro, utilización de catéteres centrales umbilicales o a través de vena epicutánea, duración de la nutrición parenteral, tiempo de intubación endotraqueal, presencia de malformaciones congénitas, patología y/o cirugía abdominal y administración de fármacos: teofilina, indometacina y/o dexametasona.

Se compararon la edad de comienzo de la infección, las manifestaciones clínicas y los exámenes complementarios, con especial interés en las alteraciones hematológicas, hepáticas y renales, y en los hallazgos radiológicos de tórax y abdomen. Se realizó ecografía cerebral transfontanelar, cardíaca, abdominal y exámenes oftalmológicos seriados.

El tratamiento utilizado se modificó en función de los avan-

ces terapéuticos que se fueron incorporando durante ese periodo de tiempo. El antimicótico de elección durante los primeros años fue la anfotericina B i.v. a dosis de 0,25 mg/kg/día, aumentándose hasta 1mg/kg/día en RN a término. Posteriormente fue sustituida por anfotericina B liposomal, administrándose 1-1,5 mg/kg/día i.v. como dosis de comienzo y aumentándose paulatinamente hasta llegar en una semana a 4,5-5 mg/kg/día. La flucitosina a 100 mg/kg/día oral y el fluconazol a 6 mg/kg/día i.v. y oral, se asociaron a la anfotericina liposomal en el último caso de candidiasis sistémica del estudio. El tratamiento se mantuvo en todos los casos al menos hasta 7 días después de negativizarse los cultivos.

Resultados

Durante el período estudiado ingresaron en nuestra unidad de neonatología 2252 RN presentando candidiasis sistémica 14 RN, lo que supone una incidencia del 0,62%.

De los 14 RN, 2 eran a término y 12 pretérmino, 9 de ellos con peso inferior a 1.500 g. El 57% (8 RN) fueron mujeres y el 43% (6 RN) hombres.

En la tabla I se describen los antecedentes perinatales y neonatales, así como la edad de comienzo de las manifestaciones clínicas, la especie de *Candida* responsable y la evolución de cada niño.

Los posibles factores de riesgo de candidiasis diseminada se analizan en la tabla II. Todos los RN se sometieron a antibioprologada, canalización arterial o venosa central y nutri-

Tabla II Factores de riesgo

| | Total de casos | Duración (días) |
|----------------------------|----------------|-----------------|
| Antibioterapia | 14 (100%) | 19 (7-43) |
| Intubación endotraqueal | 9 (64'3%) | 8 (3-13) |
| Catéter central | 14 (100%) | 18 (7-32) |
| Nutrición parenteral | 14 (100%) | 16 (6-30) |
| Fármacos: | | |
| Dexametasona | 3 (21'4%) | |
| Indometacina | 4 (28'6%) | |
| Teofilina | 12 (85'7%) | |
| Malformaciones | 1 (7'1%) | |
| Cirugía abdominal | 1 (7'1%) | |
| Enterocolitis necrotizante | 1 (7'1%) | |

ción parenteral con aporte de lípidos. En el 64% de los casos fue necesaria intubación endotraqueal. En 12 casos (85'7%) se administró teofilina. Un RN presentó enterocolitis necrotizante (ECN) y otro precisó cirugía abdominal por patología malformativa gastrointestinal y genitourinaria. En ningún caso se objetivó candidiasis orofaríngea ni dermatitis por *Candida*.

La edad media de comienzo de la sepsis fue 22 días. Las manifestaciones clínicas fueron muy inespecíficas, destacando el mal estado general y el aspecto séptico. Entre los signos y síntomas más frecuentes se encuentran la distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, colestasis, disfunción renal, pausas de apnea y necesidad de aumento del soporte ventilatorio (Tabla III). Ninguno de los casos descritos tuvo afectación meníngea. Respecto a los exámenes complementarios, todos los RN presentaron anemia, 43% (6 RN) leucopenia, 29% (4 RN) leucocitosis, 71% (10 RN) presencia de formas inmaduras de la serie blanca y 50% (7 RN) trombopenia. En 3 niños (21'4%) se observaron imágenes radiológicas compatibles con bronconeumonía.

Se aisló *Candida* en hemocultivo en todos los casos y además, en 9 RN en el catéter venoso, en 3 en orina y en 1 en el TET. La especie de *Candida* responsable de la infección fue *C. parapsilosis* en 7 casos y *C. albicans* en otros 7, con notable aumento de *C. parapsilosis* en los últimos años. Varios RN presentaron bacteriemia concomitante, aislándose en sangre *S. epidermidis* en 7 casos y *P. aeruginosa* en 1 caso; y en cultivos de TET se identificaron *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*.

Recibieron tratamiento con anfotericina B vía intravenosa 4 de los RN, en 7 se administró anfotericina B liposomal, en uno se asoció esta última a fluconazol y en otro se utilizó la combinación de anfotericina B liposomal, flucitosina y fluconazol. Un RN no llegó a recibir tratamiento antimicótico al fallecer muy precozmente. La duración media del tratamiento fue de 20 días y no se observaron efectos secundarios. En uno de los neonatos la intensa afectación renal con formación de bolas fúngicas en uréteres y sistema pielocalicial, hizo necesaria la realización de nefrostomía bilateral con limpieza renal en el acto quirúrgico y posteriores lavados con anfotericina B a través de las

Tabla III Manifestaciones clínicas

| | Número de casos |
|--------------------------------|-----------------|
| Fiebre | 4 (28'6%) |
| Manifestaciones respiratorias: | |
| - Pausas de apnea | 9 (64'3%) |
| - Aumento soporte ventilatorio | 8 (57'1%) |
| - Bronconeumonía | 3 (21'4%) |
| Manifestaciones digestivas: | |
| - Distensión abdominal | 11 (78'6%) |
| - Hepatomegalia | 13 (92'9%) |
| - Colestasis | 7 (50%) |
| Esplenomegalia | 9 (64'3%) |
| Manifestaciones renales: | |
| - Disfunción renal | 5 (35'7%) |
| - Fallo renal agudo | 1 (7'1%) |

sondas de nefrostomía.

La mortalidad fue del 21% (3 RN). Uno falleció sin haber comenzado el tratamiento antimicótico, otro sobrevivió a la candidiasis y falleció por complicaciones quirúrgicas y cuadro séptico posterior, y el tercero, tras la resolución de la infección fúngica, murió por complicaciones respiratorias. Si se comparan las candidiasis sistémicas producidas por *C. parapsilosis* y *C. albicans* se objetiva una incidencia similar, sin observarse diferencias significativas en cuanto a la mayoría de los factores de riesgo (Tabla IV).

Discusión

En los últimos años la incidencia de candidiasis sistémicas en las UCIN ha experimentado un considerable aumento, llegando a ser una importante causa de morbilidad y mortalidad neonatal⁽²⁻⁹⁾.

Afecta al 3-7% de los RN menores de 1.500g y al 0,6% de los RN mayores de 2.500g sometidos a cuidados intensivos⁽¹⁰⁾. En nuestra serie, de los 14 RN afectados, 9 (64%) tenían un peso al nacimiento <1.500g y 2 (14%) eran a término con peso >2.500g. La edad gestacional media fue 31 semanas, con un rango entre 28 y 39 semanas.

Uno de los principales factores de riesgo para la infección por *Candida* es el bajo peso al nacimiento y la prematuridad⁽²⁻¹¹⁾. Los RN pretérmino tienen un estado de inmunodeficiencia en relación a los a término y además, son sometidos a técnicas cada vez más agresivas que mejoran su supervivencia, pero favorecen este tipo de infecciones nosocomiales⁽²⁻⁸⁾. Así, se han descrito como factores favorecedores de candidiasis invasiva el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, los catéteres intravasculares, la monitorización invasiva, la nutrición parenteral con lípidos y la intubación endotraqueal^(2,4,6,7,11,12). Excepto la intubación endotraqueal que sólo fue necesaria en 9 casos, todos los RN de nuestra revisión estuvieron sometidos a estas técnicas. También se ha sugerido que algunos fármacos como corticoides, teofilina o indometacina podrían aumentar el riesgo de candi-

Tabla IV Comparación entre especies

| | <i>C. parapsilosis</i> | <i>C. albicans</i> |
|-----------------------------|------------------------|---------------------|
| Incidencia | 7 (50%) | 7 (50%) |
| Edad gestacional (semanas) | 31 (28-38) | 31 (28-39) |
| Peso (gramos) | 1.465 (660-2.730) | 1.459 (1.050-2.900) |
| RN < 1.500 g | 4 (57'1%) | 5 (71'4%) |
| RN > 2.500 g | 1 (14'3%) | 1 (14'3%) |
| Edad de comienzo (días) | 17 (7-28) | 26 (9-72) |
| Antibioterapia (días) | 17 (7-28) | 21 (9-43) |
| Intubación traqueal (días) | 4 (0-12) | 6 (0-13) |
| Catéter central (días) | 15 (7-22) | 20 (9-32) |
| Dexametasona | 2 (28'6%) | 1 (14'3%) |
| Indometacina | 1 (14'3%) | 3 (42'9%) |
| Teofilina | 6 (85'7%) | 6 (85'7%) |
| Cultivo de catéter positivo | 5 (71'4%) | 4 (57'1%) |
| Exitus | 2 (28'6%) | 1 (14'3%) |

diasis diseminada al provocar supresión del sistema inmune^(4,7), aunque es difícil saber en qué medida pueden influir al ser tantos los factores implicados. En los RN > 2.500 g las candidiasis invasivas son menos frecuentes, siendo el principal factor de riesgo para estos niños la hospitalización prolongada, provocada fundamentalmente por malformaciones congénitas⁽¹⁰⁾.

La edad media de presentación de las manifestaciones clínicas fue 22 días, notablemente inferior a los 40 días referidos en un estudio retrospectivo previo⁽²⁾ en nuestra UCIN. Esto podría significar que el mayor conocimiento y sospecha clínica adquiridos sobre estas infecciones, ha permitido reducir el tiempo de diagnóstico. La clínica es muy inespecífica. Se debe sospechar siempre ante un RN con aspecto séptico que tenga una respuesta pobre a la antibioterapia y continúe deteriorándose clínicamente, sobre todo si existen factores predisponentes^(2,5). Aunque es muy variable, con frecuencia existe deterioro respiratorio, intolerancia alimentaria con distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, colestasis y febrícula. Aparecerán signos y síntomas más específicos según los órganos afectados. La candidiasis renal se presenta de forma relativamente frecuente en el contexto de la enfermedad sistémica. Es más rara la uropatía obstructiva por formación de bolas fúngicas en la vía urinaria, que se debe sospechar en neonatos con candidiasis sistémica que presenten oliguria o anuria inexplicada y donde la ecografía representa el mejor método diagnóstico⁽¹¹⁾. En nuestra serie 5 RN presentaron disfunción renal en el contexto de la infección sistémica y un RN debutó con anuria, realizándose ecografía renal donde se observó hidronefrosis bilateral por acúmulo de bolas fúngicas en uréteres y sistema pielocalicial. Otro de los órganos implicados con frecuencia es el sistema nervioso central (SNC) manifestándose en forma de meningitis o meningoencefalitis, e incluso de abscesos fúngicos intracraneales⁽⁹⁾. Con menor frecuencia aparecen artritis, osteomielitis, endocarditis y endoftalmítis. No existieron lesiones cutáneas al nacimiento en los RN de esta serie que hicieran sospechar una candidiasis

congénita^(8,13,14). El diagnóstico de certeza se basa en la identificación de *Candida* en cultivo de fluidos orgánicos normalmente estériles o en biopsias de tejidos accesibles. El crecimiento del hongo en los cultivos es relativamente lento, lo que obliga a establecer un diagnóstico de sospecha basado en la clínica para iniciar precozmente el tratamiento.

Actualmente disponemos de varios fármacos antimicóticos para el tratamiento de la candidiasis diseminada. El más utilizado y considerado hasta hace unos años de elección es la anfotericina B i.v. que presenta como mayor inconveniente para su utilización la nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y trastornos hematológicos^(15,16), aunque en trabajos recientes⁽¹⁷⁾ se cuestiona que estas alteraciones sean atribuibles al fármaco y no a la infección sistémica. En los últimos años ha sido sustituida por la anfotericina B liposomal, con una actividad antifúngica similar, pero con menor toxicidad. La dosis inicial es 1 mg/kg/día, aumentándose progresivamente durante 5 días hasta alcanzar 5 mg/kg/día⁽³⁾. Es posible la aparición de colestasis con dosis elevadas, tratándose de un efecto reversible. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido claramente, pero se propone que una vez negativizados los cultivos se continúe la administración de anfotericina durante 7 a 14 días para erradicar totalmente la infección⁽¹²⁾. En la candidiasis renal son útiles también los lavados locales con anfotericina B en el tracto urinario para eliminar la *Candida* y su toxicidad es muy escasa, ya que la absorción a través del urotelio es mínima⁽¹¹⁾.

Otro fármaco antimicótico es la 5-flucitosina (5-FC). Se administra vía oral y la dosis recomendada es 100-150 mg/kg/día^(9,16). Su acción es sinérgica con la anfotericina B⁽¹⁶⁾ y así, la combinación de estos dos fármacos puede ser el tratamiento de primera elección. Otra de sus ventajas es que atraviesa la barrera hematoencefálica mejor que la anfotericina B. Sus principales efectos secundarios son toxicidad hepática y depresión de la médula ósea. No se recomienda su empleo como monoterapia, porque induce una rápida aparición de resistencias⁽¹⁸⁾.

El fluconazol es de reciente aparición. Se utiliza, tanto vía oral, como i.v. y la dosis es de 6mg/kg/día^(6,9,18,19). Alcanza altas concentraciones séricas y urinarias, penetra bien en los tejidos, incluso en el SNC, y tiene pocos efectos secundarios^(9,18). Se ha estudiado su uso en pretérminos con infección sistémica por *Candida* y para erradicar brotes de candidiasis en las UCIN^(6,20). Existe actividad sinérgica entre fluconazol, anfotericina B y flucitosina, sin aumento de sus efectos secundarios^(9,16,19).

Actualmente, lo más utilizado es la anfotericina B sola o asociada a flucitosina^(7,10,16). Otra posibilidad es la combinación de anfotericina y fluconazol, por su acción sinérgica⁽¹⁹⁾. En los casos con evolución desfavorable está descrita la utilización de los tres fármacos asociados, con buena respuesta⁽⁹⁾. Por último, se están realizando estudios para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con fluconazol como única terapia en la candidiasis sistémica neonatal, con la gran ventaja que supone su uso oral, hasta ahora con buenos resultados⁽¹⁸⁾.

Las sepsis por hongos, junto con las infecciones por gram negativos, constituyen el grupo de sepsis tardías con mortalidad más alta⁽¹⁾. La mortalidad puede alcanzar el 20-55% en los RN

menores de 1.500 g⁽⁴⁾. El diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental en el pronóstico. En nuestro trabajo la mortalidad total fue del 21%, aunque 2 de los 3 RN fallecieron por otro motivo tras la resolución de la candidiasis.

La especie de *Candida* que causa con más frecuencia infecciones diseminadas es *C. albicans*^(1,7), pero existen otras que están aumentando recientemente: *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*. Desde 1980 se ha observado un creciente número de infecciones invasivas por *C. parapsilosis* en neonatos en las UCIN, con una mortalidad similar⁽¹⁾ o incluso inferior⁽⁷⁾ a la producida por *C. albicans*. En nuestra serie la incidencia fue igual en las dos especies, aunque observamos un progresivo incremento de *C. parapsilosis* en los últimos años. Así, la relación *C. albicans*/*C. parapsilosis* fue 5/1 en los primeros 22 meses, invirtiéndose a 2/6 en la segunda mitad del estudio. Por otra parte, no encontramos diferencias significativas en cuanto a los factores de riesgo de infección entre ambas especies, aunque en algunos trabajos se describe una mayor relación entre permanencia de catéteres intravasculares e infección por *C. parapsilosis*^(7,21). También se ha comprobado que en las sepsis por *C. albicans* es más frecuente el antecedente de candidiasis orofaríngea y dermatitis perianal⁽⁷⁾, pero en nuestro estudio ningún RN presentó estos signos.

En diversos trabajos se observa que la infección por *C. parapsilosis* se presenta en forma epidémica en las UCIN con más frecuencia que las producidas por otras especies. Se han visto brotes en relación a contaminación de monitores de presión intravascular y/o catéteres intravasculares, nutrición parenteral y medicaciones multidosis, como por ejemplo supositorios de glicerina^(7,21). Podría deberse a una mayor facilidad de esta especie para adherirse a ese tipo de superficies. De todas formas el mayor mecanismo de transmisión de *Candida* parece ser el contacto directo entre los pacientes a través de las manos del personal, e incluso se ha sugerido que los pacientes colonizados son el reservorio más importante del hongo⁽⁶⁾.

En las candidiasis sistémicas, para disminuir la mortalidad y posibles secuelas, es fundamental que ante la sospecha clínica se retire y sustituya el catéter vascular, medida que aunque no erradica la infección ayuda a no perpetuarla, y se instaure precozmente el tratamiento antimicótico. Las medidas preventivas para intentar reducir la incidencia de este tipo de infecciones o al menos para evitar la aparición de brotes en las UCIN, deben incluir la rigurosa limpieza de manos del personal, la asepsia en la manipulación de los dispositivos, catéteres o soluciones intravasculares, y evitar el uso de medicaciones multidosis. Estas medidas son cada día más importantes, ya que en los últimos años está aumentando la incidencia de especies probablemente menos letales, pero de presentación más epidémica, como *C. parapsilosis*.

Bibliografía

- 1 Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR et al. Late-onset sepsis in 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.
- 2 Romero MC, Fernández F, Poyato JL, Párraga MJ, Huertas MD, Guzmán J, Zapatero M. Candidiasis sistémica neonatal en los novena. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:257-261.
- 3 Baquero F, Salas S, Quero J. La anfotericina B liposomal (Ambisome) en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas en el neonato. A propósito de un caso. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:209-212.
- 4 Botas CM, Kurlat Y, Young SM, Sola A. Candidiasis diseminada e hidrocortisona intravenosa en niños pretérmino. *Pediatrics* (ed. esp.) 1995; **39**:373-378.
- 5 Reddy TCS, Chakrabarti A, Singh M, Singhi S. Role of buffy coat examination in the diagnosis of neonatal candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:718-720.
- 6 Saxen H, Virtanen M, Carlson P, Hoppu K, Pohjavuori M, Vaara M et al. Neonatal *Candida parapsilosis* outbreak with a high case fatality rate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:776-781.
- 7 Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:88-93.
- 8 Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ, Pfaller MA, Ferguson II JE, Wenzel RP, Donowitz LG. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis* 1996; **22**:803-808.
- 9 Kamitsuka MD, Nugent NA, Conrad PD, Swanson TN. *Candida albicans* brain abscesses in a premature infant treated with amphotericin B, flucytosine and fluconazole. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:329-331.
- 10 Rabalais GP, Samiec TD, Bryant KK, Lewis JJ. Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:348-352.
- 11 Yoo SY, Namkoong MK. Acute renal failure caused by fungal bezoar: a late complication of *Candida* sepsis associated with central catheterization. *J Pediatr Surg* 1995; **30**:1600-1602.
- 12 Donowitz LG, Hendley JO. Breve tanda de tratamiento con anfotericina B en pacientes pediátricos con candidemia. *Pediatrics* (ed. esp.) 1995; **39**:379-382.
- 13 Barone SR, Krilov LR. Neonatal candidal meningitis in a full-term infant with congenital cutaneous candidiasis. *Clin Pediatr* 1995 Apr; **217**:219.
- 14 Jin Y, Endo A, Shimada M, Minato M, Takada M, Takahashi S, Harada K. Congenital systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:818-820.
- 15 Baud O, Boithias C, Lacaze-Masmonteil T, Guibert M, Zupan V, Chabernaud JL et al. Thrombopénie induite par l'amphotéricine B chez un très grand prématuré avec candidose congénitale. *Arch Pediatr* 1996; **3**:831-832.
- 16 Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990; **116**:791-797.
- 17 Kingo ARM, Smyth JA, Waisman D. Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth weight infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16**:1002-1003.
- 18 Wainer S, Cooper PA, Gouws H, Akierman A. Prospective study of fluconazole therapy in systemic neonatal fungal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16**:763-767.
- 19 Wiest DB, Fowler SL, Garner SS, Simons DR. Fluconazole in neonatal disseminated candidiasis. *Arch Dis Child* 1991; **66**:1002.
- 20 Saxen H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993; **54**:269-277.
- 21 Welbel SF, McNeil MM, Kuykendall RJ, Lott TJ, Pramanik A, Silberman R et al. *Candida parapsilosis* bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: epidemiologic and laboratory confirmation of a common source outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:998-1002.