



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Revision sistemática sobre la candidiasis invasora
en pacientes en cuidados intensivos neonatales**

**Invasive candidiasis in the Neonatal Intensive Care
Unit: A systematic review**

Alumno:

Evelyn Soledad Sarmiento

EvelynSoledad.Sarmiento@alumnos.uai.edu.ar

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Tutor:

Virgina Marta Jewtuchowicz

VirginaMarta.Jewtuchowicz@uai.edu.ar

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Revisión sistemática sobre la candidiasis invasora en pacientes en cuidados intensivos neonatales

Invasive candidiasis in the Neonatal Intensive Care Unit: A systematic review

Autores: Sarmiento E, Jewtuchowicz V

Resumen

Antecedentes: La incidencia de candidiasis invasoras en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros y de bajo peso de nacimiento, asociado a cambios en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Los datos existentes se basan en estudios multicéntricos, principalmente norteamericanos y europeos con limitados reportes sobre la incidencia en Latinoamérica. **Objetivo:** El objetivo del estudio es realizar una revisión sistemática que aporte la evidencia disponible acerca de la incidencia, factores predisponentes y distribución de las especies de *Candida* con el fin de poder sugerir normas de vigilancia, seguimiento y futuras investigaciones. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda minuciosa en Pubmed y Cochrane. Los criterios de inclusión fueron estudios que incluyan neonatos en la unidad de cuidados intensivos neonatales con candidiasis invasora, sin distinciones de género o raza. **Resultados:** Se seleccionaron 48 artículos que cumplieron con los criterios, alcanzando la *Candida albicans* un promedio del 51%, seguida de *Candida parapsilosis* con el 28% y *Candida tropicalis* con el 14,5%, una mediana de edad gestacional de 30 semanas y del peso al nacer de 1.229gr. Las tasas de mortalidad fueron del 30%. **Conclusión:** El bajo peso al nacimiento junto con la prematurez son los factores de riesgo que con más frecuencia están asociados con el desarrollo de la candidiasis invasora en las unidades de cuidado intensivo neonatales. Protocolos centrados en la educación continua de los trabajadores de la salud son necesarios junto con la inversión de los organismos públicos en la promoción de nuevas terapias diagnósticas y terapéuticas.

Palabras claves: Candidiasis invasiva; candidemia; recién nacido; recién nacido extremadamente prematuro; recién nacido prematuro; unidad de cuidados intensivos neonatales.

Abstract: The incidence of invasive candidiasis in neonatal intensive care units has increased considerably in the last decades due to increased survival of preterm and low birth weight infants associated with changes in diagnostic and therapeutic procedures. Existing data are based on multicenter studies, mainly North American and European with limited reports on the incidence in Latin America. **Objective:** The objective of the study is to carry out a systematic review that provides the available evidence about the incidence, predisposing factors and distribution of *Candida* species in

order to suggest standards for surveillance, monitoring and future research. **Materials and methods:** A thorough search was conducted in Pubmed and Cochrane. Inclusion criteria were studies involving neonates in the neonatal intensive care unit with invasive candidiasis, without distinction of gender or race. **Results:** 48 articles were selected that met the criteria, with *Candida albicans* reaching an average of 51%, followed by *Candida parapsilosis* with 28% and *Candida tropicalis* with 14.5%, a median gestational age of 30 weeks and birth weight of 1,229gr. Mortality rates were 30%. **Conclusion:** Low birth weight along with prematurity are the risk factors that are the most associated with the development of invasive candidiasis in neonatal intensive care units. Protocols focused on the continuing education of health workers are needed along with the investment of public agencies in promotion together with the investment of public organizations in the promotion of new diagnostic and therapeutic therapies.

Keywords: Invasive candidiasis; Candidemia; Infant Newborn; Infant Extremely premature; Infant Premature; Neonatal intensive care units.

INTRODUCCION:

Las especies de *Candida* forman parte de la microbiota normal humana, es común encontrarlas en el tracto gastrointestinal, genitourinario y piel.(1) Además posee la capacidad de adherirse a las superficies y formar biofilms, tanto en las superficies biológicas como inertes, y la internación en las unidades de cuidados intensivos constituye un factor de riesgo para padecer candidiasis, ya que es en estas unidades donde predomina la instrumentación médica. (2)

En las últimas décadas, los episodios de candidiasis invasoras (CI) en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha aumentado considerablemente, a causa de una mayor supervivencia de los recién nacidos (RN) prematuros y de bajo peso de nacimiento(3,4), especialmente neonatos con <1000gr de peso al nacer y < o = a 27 semanas de gestación.(5)

Dada su naturaleza como agente oportunista, las características innatas de los bebés prematuros, tales como linfopenia, inmadurez de la piel y ruptura de las barreras cutáneas, los hacen inmunodeficientes y vulnerables al desarrollo de candidiasis invasora (2,4,6). En frecuencia, esta población de RN reside en la UCIN donde se agrega mayor susceptibilidad a infecciones por el empleo de procedimientos invasivos prolongados (3,4,7), a la transmisión cruzada a través de las manos del personal de salud, a la exposición a diversos medicamentos que favorecen el sobrecrecimiento de hongos (antimicrobianos de amplio espectro, corticosteroides postnatales, antiácidos) y a las probables complicaciones gastrointestinales presentes en este grupo (enterocolitis necrosante, malformaciones, entre otras)(3,8,9). En cuanto a la vía de transmisión, se comprobó que el 85% se

transmitirá horizontalmente (entorno de la UCIN) y el 15% restante de forma vertical (a través de su madre por el canal de parto)(10)

Las manifestaciones clínicas en los neonatos son inespecíficas e incluyen una diversa gama de sintomatología: como intolerancia alimenticia, distensión abdominal, letargia, hipotermia, dificultad respiratoria e inestabilidad hemodinámica (3). Se debe sospechar una CI principalmente en aquellos neonatos con factores de riesgo (dentro de los cuales el predictor más fuerte es el peso de nacimiento y la edad gestacional)(11); que presenten manifestaciones clínicas compatibles con sepsis y con cultivo positivo para *Candida* en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) u algún otro fluido corporal que normalmente fuera estéril, orina, o histología recuperada, de autopsias o de muestras quirúrgicas.(3,7)

Cualquier especie de *Candida* puede estar involucrada, pero más del 90% de los episodios son ocasionados por cuatro de ellas: *C. albicans* (40-60%), *C. parapsilosis* (34%), *C. tropicalis* (7.6%) y *C. glabrata*. (1,3,12)

La contaminación posnatal por parte de los trabajadores de la salud también es causa de infecciones invasoras, en particular de las especies del complejo *C. parapsilosis* que se encuentra con mayor frecuencia en infecciones relacionadas con catéteres, colonizando la piel y en las manos de los trabajadores de la salud incluyendo al equipo médico (1,13,14)

La incidencia global de CI en RN es de 15 casos por cada 10.000 ingresos neonatales(15), se estima que estos números se han multiplicado por cinco a nivel

mundial en los últimos 10 años(16). Sin embargo, los datos existentes se basan en estudios multicéntricos, principalmente norteamericanos y europeos, con limitados reportes sobre la incidencia de CI en Latinoamérica(3), en lo referente a Argentina, *Candida albicans* fue la especie predominante en un estudio multicéntrico en el que participaron instituciones de todo el país(17)

Se estima que la mortalidad atribuible a CI según estudios epidemiológicos es entre el 30-60%(15) y se posiciona como la segunda causa de mortalidad relacionada con infecciones oportunistas en RN prematuros con peso extremadamente bajo (8).

Se observa mayor prevalencia de candidiasis neonatal en pacientes con comorbilidades como la displasia broncopulmonar, la retinopatía del prematuro y el retraso mental.(13) Como consecuencia de CI, existe la probabilidad de padecer un deterioro severo del desarrollo neurológico a los 18 meses de edad que afecta hasta el 57% de los supervivientes (incluso en ausencia de meningitis fúngica documentada), interrelacionado con la prematuridad y la duración de su estancia en la UCIN.(5,10,15,18,19)

La morbilidad de la CI es tan grande que se ha recomendado la profilaxis con fluconazol intravenoso (IV) en las UCIN para los neonatos con extremadamente bajo peso al nacer(20).

El presente trabajo tiene como objetivo comparar los resultados formulados en los estudios que hay en la literatura acerca de la incidencia de las diversas especies de *Candida* involucradas en la candidiasis invasora en las UCIN a nivel global, Latinoamérica y Argentina.

MATERIALES Y METODOS:

Diseño del estudio:

El trabajo actual es una revisión sistemática, en la cual los principales datos extraídos de cada publicación se realizaron de forma manual e incorporados a una planilla de datos para establecer una clara comparación entre ellos y visualizar sus similitudes y diferencias. Siempre prevaleciendo aquellos estudios en los cuales su prioridad sean los pacientes neonatológicos en las UCIN, incorporando nuevos datos como el autor, tipo de estudio, año de su publicación y periodo de observación de este, zona geográfica abarcada, especies de *Candida* aisladas, total de pacientes en la UCIN, pacientes afectados, semanas de gestación, peso al nacer, cantidad de días de estadía en la UCIN y mortalidad.

Estrategia de Búsqueda bibliográfica:

Mediante la base de datos PubMed y Cochrane se emprendió una búsqueda minuciosa de los estudios publicados con las siguientes palabras clave en términos MESH: "invasive candidiasis" AND "Infant, newborn", luego se generó una segunda búsqueda añadiendo el término AND "Intensive Care Units, Neonatal" para encontrar estudios más específicos, seleccionando las opciones de filtrado por idioma inglés y español, sin cronología de tiempo específica. Se buscó a su vez en Researchgate autores afines a la investigación y se los contactó para poder acceder a sus artículos de forma completa, de los cuales se obtuvieron dos trabajos que no cumplieron con el propósito de la investigación.

Definiciones:

Se combinó a los artículos seleccionados con características en común en ciertas cualidades a la hora de seleccionar la población de estudio que ellos utilizaron:

- Neonatos: recién nacidos hasta los 28 días de vida
- EBPN: Extremadamente bajo peso al nacer <1000gr (ELBW, extremely low birth weight)
- MBPN: Muy bajo peso al nacer, <1500 pero >1000 y/o <32 semanas de gestación (VLBW, very low birth weight).
- BPN: bajo peso al nacer, <2500 y >1501 (LBW, low birth weight).
- CI: candidiasis invasora definida como un cultivo positivo de un fluido normalmente estéril, así como sangre, fluido peritoneal, líquido cefalorraquídeo y orina (con o sin presencia de catéter, o proveniente de una punción suprapúbica).
- Candidemia relacionada con la colonización del catéter: cuando este resultado es mayor a 15 unidades de formación de colonias (UFC)

Criterios de inclusión y exclusión de los artículos:

Se incluyeron los estudios referentes a pacientes neonatos, que, al momento de la infección por candidiasis invasora confirmada por cultivo, se encontraban internados en la UCIN, sin distinción de su género o raza. Las publicaciones que fueron excluidas de la revisión fueron aquellos en los cuales los neonatos fallecieron dentro de las 72 horas de ingresar a la UCIN, y/o en los cuales se constató CI sobreagregada a sepsis bacteriana, y/o los artículos que priorizan en su investigación el diagnóstico y/o su tratamiento

Ámbito del estudio:

Análisis estadístico:

A partir de los datos recolectados de los estudios seleccionados, que cumplieron con los requisitos de inclusión y exclusión, se confeccionaron planillas de datos utilizando Microsoft Excel 2018 para Microsoft Office 365 ejecutado en un Windows 10, para establecer una clara visión panorámica de los resultados. Así como también se empleó el mismo para la creación de los gráficos de barras e histogramas para representar las variables y sintetizar sus resultados. Todos los datos se vertieron en fichas, para luego ser cargados en una base de datos y analizados por el programa IBM SPSS Statistics 2.0, creador del gráfico tipo forest plot.

Se utilizaron las variables categóricas cualitativas de tipo nominal dicotómica, dentro de ellas se agruparán a los autores del artículo, diseño del estudio, la zona geográfica del estudio y la especie de *Cándida*; puesto que no existe un orden entre ellas. En lo referente a las variables numéricas cuantitativas, se emplearon dentro de la categoría de razón y discretas, al año de la publicación, periodo de observación, el total de pacientes de la UCIN, la cantidad de pacientes afectados, las semanas de gestación, el peso al nacer, la cantidad de días de estadía en la UCIN y la mortalidad; que han sido expresadas en mediana y porcentajes.

Sesgos:

Posibles limitaciones a la hora de recaudar la estadística necesaria podrían incluir aquellos artículos en los cuales se implementa alguna medida profiláctica de tratamiento que pueda interferir en los resultados finales. Así como ciertas restricciones en el momento de recolectar datos sobre áreas geográficas de interés puntuales.

RESULTADOS:

La estrategia de búsqueda literaria que se realizó permitió identificar 61 artículos relevantes para su lectura crítica completa, de los cuales fueron descartados todos aquellos que no cumplían con los requisitos de inclusión y exclusión, finalizando en 48 trabajos completos que han sido utilizados como referencias en la presente revisión. (Figura 1).

De los 48 estudios considerados, 29 aplicaron las variables necesarias para poder extraerlas y ser expuestas en conjunto para su mejor comparación y análisis, abarcando una totalidad de 16 países, comprendiendo un lapso de tiempo del 1993 al 2016, involucrando a las regiones de América,

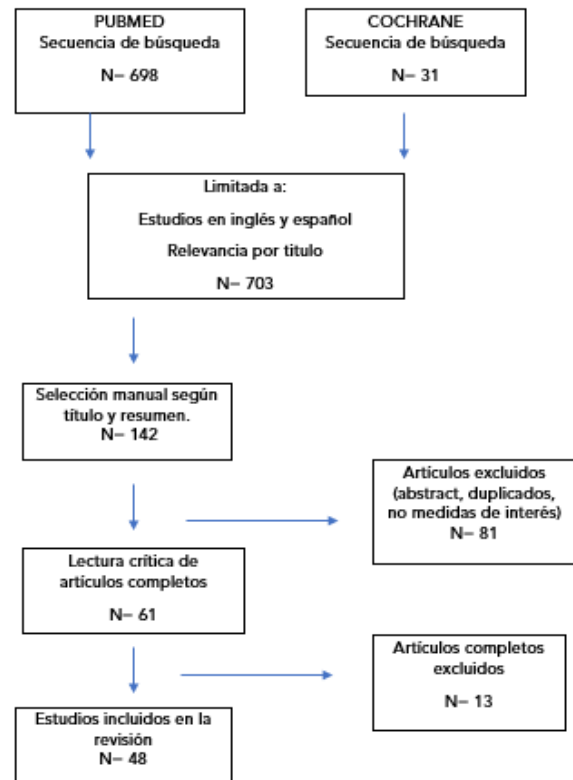


Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión sistemática

Europa, Asia y Medio Oriente. No se hallaron publicaciones cuya localización geográfica abarcara

el continente africano y que cumplieran con los requisitos. (Tabla 1).

El estudio más completo de todos fue el realizado por Chitnis et al.(21) en el año 2012, con un periodo de observación de 10 años, alcanzando una totalidad de 9.494.886 pacientes en 398 UCIN de múltiples estados en Estados Unidos, con 1407 neonatos infectados y una tasa de mortalidad del 13%, siendo esta última la más baja de todos los artículos analizados. Por lo tanto, siendo este el estudio con la mayor densidad de población analizada no fue utilizado en el análisis estadístico para limitar los sesgos en los resultados.

En su totalidad, hubieron 119.690 neonatos internados en la UCIN, de los cuales 2.545 fueron colonizados y padecieron de candidiasis invasora, con una mediana de 4.579 y 70,5 respectivamente, dentro de los cuales, fue el trabajo de Manzoni et al.(10) de Italia con unos 363 internados quien obtuvo el valor más alto, mientras que el menor fue de Tinoco -Araujo et al.(8) con un total de 295 en Brasil. (Figura 2 y 3)

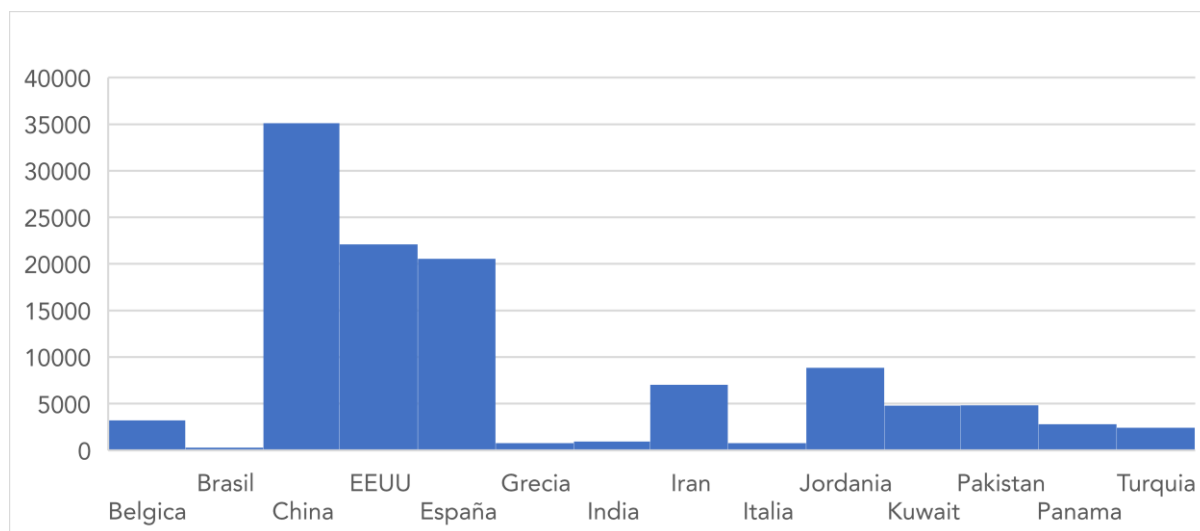


Figura 2: Pacientes en UCIN por países en el periodo de tiempo 1993-2016

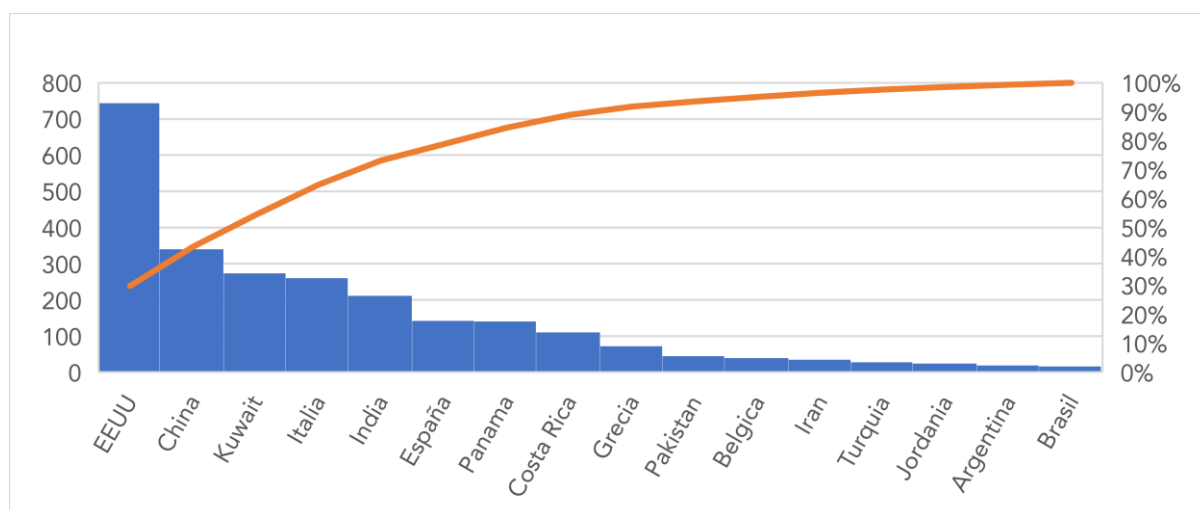


Figura 3: Neonatos con CI

En relación a los infectados por candidiasis invasora, quien registra el primer lugar es Benjamin et al.(11) de Estados Unidos con 320 neonatos y el que menor número de casos recolecto fue Tinoco- Araujo et al.(8) de Brasil con un total de 16, seguido de Tiraboschi et al.(17) con 19 en Argentina. Se registro una mediana de 72 y un promedio de 136 en la totalidad de los episodios estudiados.

Teniendo en cuenta el porcentaje de mortalidad, se obtuvo un promedio estimado del 30%, dentro de la cual Badran et al.(22) con el 54% de Jordania fue quien obtuvo el mayor porcentaje, comparativamente con Robinson et al.(23) de Estados Unidos cuyo valor fue el más bajo de todos con el 14%.

La especie más prevalente de la bibliografía revisada fue la *C.albicans* con un promedio del 51%, seguida por 28% de *C.parapsilosis* y 14,5% de *C. tropicalis*. Estos índices se mantienen estables en diferentes regiones (Figura 4 y Figura 5, Tabla 2 y Tabla 3).

Con el objetivo de conocer la situación en Latinoamérica, se encontraron 7 artículos de los cuales solamente 4 pudieron ser incorporados para este análisis. Encontrándose una prevalencia de la *C. albicans* con un promedio de 56%, seguido por la *C. tropicalis* con un 15%. Cabe una mención aparte el análisis retrospectivo proveniente de Panamá donde su prevalencia está dada por *C. parapsilosis* con un 49%(24). La mortalidad total de esta región fue del 41%, que junto con la del Medio Oriente registran las tasas de mortalidad más altas del presente trabajo.

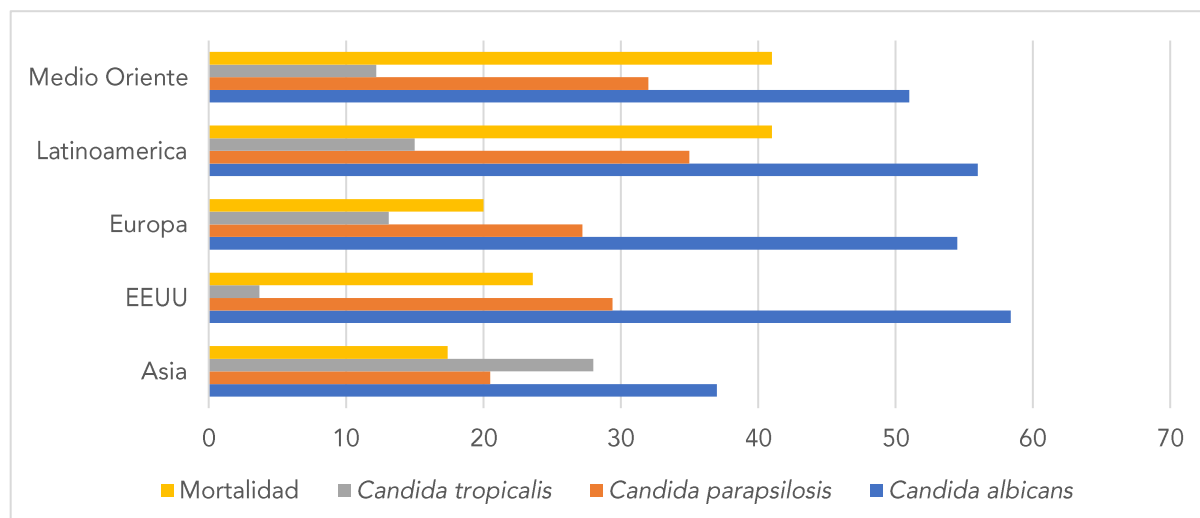


Figura 4: distribución de *Candida* por regiones.

Se estableció en cuanto a las semanas de gestación una mediana y un promedio de 30, siendo Benedict et al.(25) quien en su vigilancia activa de 4 áreas metropolitanas de los Estados Unidos registro la edad gestacional más baja con un promedio <25 semanas. Relativo al peso de nacimiento hubo una mediana de 1.229gr concluyendo en un promedio de 1.305gr, siendo Rodriguez et al.(26) quien tuvo su

promedio más bajo con solamente 760gr en España. Finalizando con la data estadística se estableció un promedio de estadía en la UCIN de 32,1 días, con Badran et al.(22) de Jordania en su análisis retrospectivo quien concluyo con el promedio más alto de 54,2 días de internación para estos neonatos con CI.

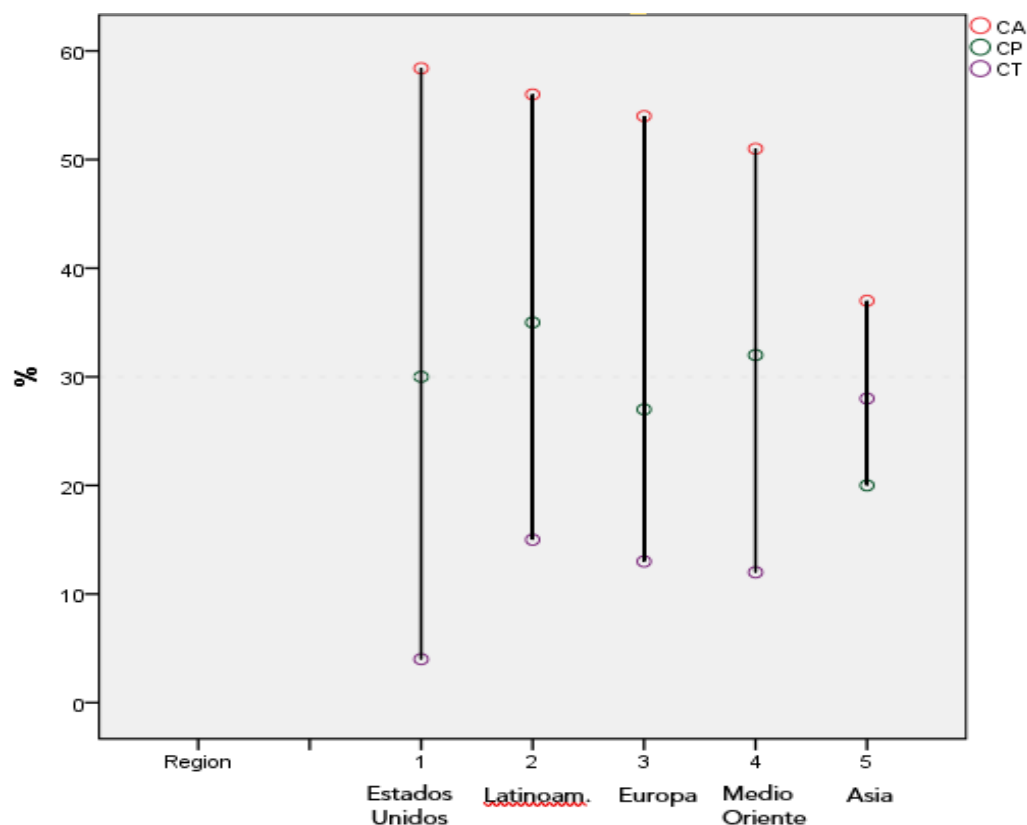


Figura 5: Forest plot de la distribución de *Candida*

Tabla 1: Distribución de Candidiasis invasora en las UCIN

Referencia	Zona geográfica del estudio	Tiempo de observ.	Diseño del estudio / UCIN analizadas	Pacientes en UCIN	Pacientes infectados	CA	CP	Distribución de Candida (%)							C spp.*	Semanas de gestación	Peso al nacer (gr)	Estadía en la UCIN (días)	Mortalidad (%)
								CG	CT	CGU	CK	CL	CKE						
Tiraboschi et al., 2017(17)	Argentina	1998-2013	Retrospectivo/ única unidad	S/R	19	31.6	21.1	10.5	26.3						10.5	S/R	S/R	S/R	26
Mahieu et al., 2010(27)	Bélgica	1994-2003	Estudios casos y controles retrospectivo / única unidad	3219	39	82	5.1								12.9	31	1550	S/R	S/R
Tinoco-Araujo et al., 2013(8)	Brasil	S/R	Epidemiológico descriptivo / única unidad	295	16	70		6			3				21	32.8	1410	31	S/R
Jinjian Fu et al., 2016(9)	China	2012-2015	Retrospectivo / única unidad	5075	69	43.5	1.4	33.3	20.3				1.4			31.5	1417	49	6
Jinjian Fu et al., 2017(28)	China	2012-2015	Revisión retrospectiva / única unidad	5075	48	39.6		33.3	27.1							29.6	1154	59	14
Xia et al., 2014(29)	China	2009-2011	Retrospectivo / 11 unidades	30045	223	57.4	9	19.3		5.8					8.5	31.4	1410	49.5	19
Avila-Agüero et al., 2005(30)	Costa Rica	1994-1998	Retrospectivo / única unidad	S/R	110	90			10							S/R	S/R	S/R	34
Agarwall et al., 2017(31)	EEUU	2000-2011	Review retrospectivo / única unidad	S/R	160	48	38		5			9				28	820	S/R	S/R
Benedict et al., 2018(25)	EEUU	2009-2015	Vigilancia activa en 4 áreas metropolitanas	S/R	90	68	14	8							10	25	<1500	52.5	15

Tabla 1: continuación

Referencia	Zona geográfica del estudio	Tiempo de observ	Diseño del estudio / UCIN analizadas	Pacientes en UCIN	Pacientes infectados	Distribución de Candida (%)									Semanas de gestación	Peso al nacer (gr)	Estadía en la UCIN (días)	Mortalidad (%)
						CA	CP	CG	CT	CGU	CK	CL	CKE	C spp.*				
Benjamin et al., 2006(11)	EEUU	1998-2001	Prospectivo multicéntrico	4579	320	49	42		1					8	<25	<1000	S/R	32
Benjamin et al., 2010(32)	EEUU	2004-2007	Cohorte prospectivo observacional / 19 centros médicos	6493	137	63.5	30	3.6	0.7	0.7				1.5	<29	<1000	S/R	34
Chitnis et al., 2012(21)	EEUU	1999-2009	revisión / 398 unidades	9494886	1407	50	34.5	2.1	2.9			2.5		8	S/R	S/R	S/R	13
Robinson et al., 2012(23)	EEUU	2000-2010	revisión retrospectiva / única unidad	8199	37	59	24		8			5		5	27.3	1125	S/R	14
Saiman et al., 2000(4)	EEUU	1993-1995	Cohorte prospectiva / 6 unidades	2847	35	62.9	28.6	5.7		2.8					27.9	1187	22.9	23
Lopez Sastre et al., 2003(7)	España	1997-1998	Prospectivo multicéntrico / 27 unidades	20565	118	52.5	23.7	0.8	7.6	0.8		0.8		13.6	30	<1500	S/R	10
Rodriguez et al., 2006(26)	España	2002-2003	Prospectivo / 5 unidades	S/R	24	29	67	4							27.5	760	14	21
Farmaki et al., 2007(33)	Grecia	S/R	Prospectivo / única unidad	781	72	42	7	7	24		11			9	31.4	1778	15	S/R
Juyal et al., 2013(34)	India	2012	Prospectivo/ única unidad	548	132	20	25	14	22		10			9	32.2	1200	S/R	35

Tabla 1: continuación

Referencia	Zona geográfica del estudio	Tiempo de obser	Diseño del estudio / UCIN analizadas	Pacientes en UCIN	Pacientes infectados	distribución de Candida (%)									Semanas de gestación	Peso al nacer (gr)	estadía en la UCIN (días)	Mortalidad (%)
						CA	CP	CG	CT	CGU	CK	CL	CKE	C spp.*				
Nazir et al., 2018(35)	India	2016	Observacional prospectivo / Departamento microbiología	424	80	17.5	10		42.5	8.8	15			6.2	S/R	S/R	S/R	S/R
Charsizadeh et al., 2018(36)	Iran	2014-2016	Prospectivo / único centro medico	7050	35	62.8	20		5.7				2.9	8.6	S/R	S/R	>7	43
Caggiano et al., 2017(37)	Italia	2007-2015	Retrospectivo / única unidad	S/R	41	34.1	58.5	2.4		2.4				2.6	30	1110	11	30
Manzoni et al., 2007(38)	Italia	1996-2001	Cohorte retrospectiva / única unidad	405	174	77	9	6.9		2.2	4.5			0.4	28.9	1089	S/R	S/R
Manzoni et al., 2012(10)	Italia	2004-2005	Ensayo clínico randomizado multicéntrico/ 8 unidades	363	54	64.6	20	4.7	7.7	1.5	1.5				30.2	1229	30	S/R
Badran et al., 2008(22)	Jordania	1995-2006	Retrospectivo / única unidad	8862	24	50		10	10		20			10	34.6	<1500	35	54
Al-Sweih et al., 2008(39)	Kuwait	1996-2006	Única unidad	4815	182	43	49							8	31	1402	S/R	30
Hammoud et al., 2013(40)	Kuwait	2007-2010	Revisión prospectiva / única unidad	S/R	92	44.4	48.2							7.4	28	970	S/R	54
Ariff et al., 2011(41)	Pakistan	1996-2006	Retrospectivo estudio casos y controles / única unidad	4829	45	55	11	9	21					4	S/R	S/R	S/R	24

Tabla 1: continuación

Referencia	Zona geográfica del estudio	Tiempo de observ	Diseño del estudio / UCIN analizadas	Pacientes en UCIN	Pacientes infectados	Distribución de Candida (%)								Semanas de gestación	Peso al nacer (gr)	Estadía en la UCIN (días)	Mortalidad (%)	
						CA	CP	CG	CT	CGU	CK	CL	CKE					C spp.*
Ingram et al., 2019(24)	Panamá	2014-2016	Cohorte retrospectiva	2801	141	33	49		8	2		1.4		6.6	<36	<2500	>7	62
Celebi et al., 2012(42)	Turquía	2000-2007	Prospectivo / única unidad	2420	28	42.9	57.1								31.4	1417	68	43

En caso de que no se registre dato, se lo colocara en la tabla como sin registro (S/R)

CA: Candida albicans; CP: Candida parapsilosis; CG: Candida glabrata; CT: Candida tropicalis; CGU: Candida Guilliermondii; CK: Candida krusei; CL: Candida lusitanae; CKE: Candida kefyr.

*Candida spp: Especies de Candida no especificadas.

Tabla 2: Distribución de las especies de *Candida* en las UCIN

Especie de <i>Candida</i>	Porcentaje (%)
<i>Candida albicans</i>	51
<i>Candida parapsilosis</i>	28
<i>Candida glabrata</i>	10.5
<i>Candida tropicalis</i>	14.5
<i>Candida guilliermondii</i>	3
<i>Candida krusei</i>	9.1
<i>Candida lusitanae</i>	4%
<i>Candida spp.</i> (no <i>albicans</i>)	8.1

Tabla 3: Distribución geográfica (%)

Región	<i>Candida</i>			Mortalidad
	<i>albicans</i>	<i>parapsilosis</i>	<i>tropicalis</i>	
EE. UU.	58.4	29.4	3.7	23.6
Latinoamérica	56	35	15	41
Europa	54.5	27.2	13.1	20
Medio Oriente	51	32	12.2	41
Asia	37	20.5	28	17.4

En relación a los factores de riesgo que hacen a los neonatos en las UCIN tener una predisposición para padecer CI, la gran mayoría de los autores ha coincidido en los mismos conceptos, permitiéndoles ser clasificados en factores intrínsecos y extrínsecos(43). (Tabla 4)

Algunos autores han agregado individualmente algunos factores como resultado de sus investigaciones clínicas que por el momento no sustentan la evidencia de los demás. (Tabla 5)

Tabla 5: recolección de datos acerca de los factores de riesgo asociados a la candidiasis invasora en la UCIN	
Caggiano et al.(37)	Cirugía abdominal
Rodriguez et al.(26)	Colonización fúngica preexistente, menor de 30 SG
Ariff et al.(41)	infección bacteriana concomitante, duración más de 7 días de ARM y UCIN.
Jinjian Fu et al.(9)	Preeclamsia, diabetes e hipertensión gestacionales. Anormalidades gastrointestinales y enterocolitis necrotizante
Badran et al.(22)	Anormalidades celulares de los Linfocitos T y de los neutrófilos
Tinoco-Araujo et al.(8)	Restricción del crecimiento intrauterino, hipertensión gestacional y edad materna avanzada
Benjamin et al.(32)	Antibióticos intrapartos
Celebi et al.(42)	Antagonistas H2
Benedict et al.(25)	Neutropenia
Hammoud et al.(40)	Plaquetopenia
Mahieu et al.(27)	Corioamnioitis
Ingram et al.(24)	Uso prolongado de antibióticos: Meropenem
Bendel et al. (44)	Colonización epitelial, isquemia mesentérica y cirugía abdominal
Avila-Agüero et al.(30)	Uso de antibióticos: vancomicina y carbapenem en un huésped inmunocomprometido

Tabla 4: Recolección de datos acerca de los principales factores de riesgo en los diversos estudios

Principales factores de riesgo	
Intrínsecos	Extrínsecos
Inmadurez del sistema inmune	Intubación
Prematurez	>7 días de estadía en la UCIN
Peso de nacimiento <1500 gr	Catéter venoso central
Inmadurez de la estructura de la piel, mucosas y tracto gastrointestinal	Antibióticos de amplio espectro (Cefalosporinas de 3° generación)
Hiper glucemia	Corticoides
	Antiácidos
	Nutrición parenteral
	Asistencia respiratoria mecánica
	Colonización en las manos del personal
	Vaginitis por candida al momento del parto

DISCUSION:

La incidencia de la candidiasis invasora en las UCIN ha aumentado notablemente con el correr de las décadas ocupando entre el 2° y 3° lugar de las infecciones nosocomiales más frecuentes de cuidados intensivos, sumado al incremento de los nacimientos de bebés prematuros y de su supervivencia a costo del empleo de terapias cada vez más agresivas e invasivas para con ellos. Es sin lugar a duda el peso de nacimiento uno de los factores predictivos con mayor fortaleza de esta revisión, comprobándose que aquellos con un peso menor a 1500 gramos son mucho más susceptibles a padecer candidiasis invasoras.

Para el desarrollo de la candidiasis invasora, en primer lugar debe haber una colonización resultante de la adhesión fúngica a la superficie epitelial de la piel o en mucosas, para luego atravesar las barreras y posteriormente diseminarse en la circulación sistémica, Bendel et al. establece una clara relación respecto a mayor concentración del hongo, mayor será su capacidad de translocarse e invadir; así como también en su análisis prospectivo infiere que en neonatos a término la colonización puede existir pero que esta misma se disemine es muy poco frecuente.(44)

Varios estudios multicéntricos coinciden en que *Candida albicans* es la especie más prevalente de todas, sin embargo con el paso del tiempo, ha aumentado la incidencia de las cepas de *Candida* no *albicans*, dentro de las cuales se encuentra la *Candida Parapsilosis*, cuyos brotes están íntimamente relacionados con su capacidad de poder adherirse a la superficie de los artefactos médicos invasivos (comúnmente utilizados en las

UCIN) como los catéteres, tubos endotraqueales para ventiladores y nutriciones parenterales, sumado a que la colocación misma de estos instrumentos generan abrasiones y crean una puerta de entrada; así como también la formación de biofilms que les brinda protección contra la terapia antifúngica empleada y mismo de la respuesta inmune que pueda llegar a generar el huésped que de por sí es débil. No obstante, y lamentablemente otro de los grandes motivos por los cuales ha aumentado su incidencia, es que esta especie es un hábil colonizador de la flora perteneciente a las manos, afectando a los trabajadores de salud o cuidadores que habitualmente están en contacto con los neonatos internados en las UCIN.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y sutiles, haciéndolo casi imperceptible de una sepsis con origen bacteriano, es por eso que como medida profiláctica de la gran mayoría de las UCIN, se emplea de manera indiscriminada el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, que promueven el sobrecrecimiento fúngico a expensas de la flora bacteriana comensal y promueven la traslocación a través de la mucosa intacta, siendo las cefalosporinas de 3° generación las más frecuentemente asociadas, sin embargo diversos autores han reportado un aumento del empleo y su asociación con CI, de los carbapenémicos como el meropenem (24) y el carbapenem (16,45) debido al aumento de bacterias gran negativas resistentes. El empleo de los corticoides, otro fármaco ampliamente utilizado, es un depresor del sistema inmune, productor de hiperglucemia (la elevación de glucosa provee de un sustrato imprescindible para el crecimiento fúngico y una potencial actividad génica sobre su capacidad de adhesión) y generaría un desregulación sobre los genes de la virulencia(46).

Es la inmadurez del estado inmunológico quien forja un estado de inmunocompromiso sobre el huésped, con defectos en la quimiotaxis, producción de citoquinas, fagocitosis y producción de anticuerpos específicos (46); lo que los hace tan susceptibles a la diseminación sistémica de la Candida, ya que en promedio son todos neonatos considerados prematuros con un peso <1500gr y una edad gestacional <30 semanas.

Otra manera de susceptibilidad a la colonización por Candida, implica que la mayoría de estos pacientes suelen atravesar procesos quirúrgicos, que generan disrupciones de las barreras innatas, siendo usual aquellas de origen abdominal ya que la candida suele colonizar el trato gastrointestinal del neonato en la primera semana de vida y facilitarían su traslocación intestinal, recordando que la prematuridad suele estar asociada con

malformaciones y afecciones como la enterocolitis necrotizante; ampliando a su vez el uso de fármacos como los antiácidos, que potencian el crecimiento de la candida suprimiendo la producción del ácido gástrico y mejorando la invasión. (45)

En cuanto a la vía de transmisión, no hay un estudio que realmente haya recabado la información suficiente para establecer un análisis estadístico de cual o cuales son las más frecuentes, pero si la gran mayoría de los investigadores concuerda en que se establecen 2 tipos: una vertical proveniente de la madre a través de la colonización o vaginosis que transfiere al bebé durante el parto vaginal, y una horizontal a través de la colonización de las superficies inertes pertenecientes a los instrumentos endovasculares y/o a la colonización de las manos del personal. Se ha establecido un periodo de tiempo para inferir una u otra vía, cuando las infecciones se adquieren dentro de las 72 horas es un predictor bastante fuerte de que la infección fue adquirida durante el canal de parto, por el contrario, mientras más prolongada sea la estadía en días del neonato en la UCIN mayores son las probabilidades de que la adquisición sea vertical.

Una gran limitación en este estudio a la hora de querer reunir información estadística acerca de la Argentina o ampliando el margen a Latinoamérica es la mínima información que hay, muchas investigaciones suelen abarcar hospitales enteros sin generar discriminación entre pacientes adultos o infantiles, UTI o UCIN, y mismo en los artículos empleados en esta revisión las estadísticas son mínimas comparando con los grandes estudios multicéntricos que se han hecho en Estados Unidos o Europa abarcando grandes poblaciones, múltiples hospitales o unidades de UCIN y largos periodos de tiempo. Según Ingram et al.(24) uno de los grandes riesgos que poseen las UCIN de esta región es el hacinamiento y para Pinhat et al.(47) muchos casos de candidiasis vaginal o infecciones del tracto urinario, no están siendo diagnosticados ni tratadas adecuadamente durante los controles prenatales y esto aumenta la transmisión durante el trabajo de parto.

Comparativamente, los estudios norteamericanos ya están cambiando su rumbo de investigación, enfatizando en un problema no menos importante: el factor económico, Kaufman et al.(18) contrasta cuanto le costaría al hospital un paciente que ha quedado con secuelas debido a un retraso en el diagnóstico y la generación de nuevos estudios experimentales dedicados a disminuir su incidencia con la formación de nuevos protocolos de trabajo e inclusive de nuevos tratamientos.

Marodi y Johnson et al.(48) marcan el camino del futuro planteando que, para poder disminuir los tratamientos empíricos o las profilaxis farmacológicas, el continuo avance de la ciencia junto con el entendimiento de la inmunología a niveles moleculares, aceleraran el desarrollo y la aplicación de nuevas terapias inmunomoduladoras, así como también el desarrollo de vacunas con anticuerpos.

Estos datos generan un soporte en la necesidad de mejorar las herramientas diagnósticas y nuevos estudios para una detección precoz de la CI neonatal, es recomendado establecer cultivos de vigilancia para describir y monitorizar cambios en la epidemiología local, determinar sitios de colonización más frecuentes y a su vez la intensidad de la colonización. Izquierdo y Santolaya et al.(3) recomiendan cultivos semanales de nasofaringe, recto y piel, en los neonatos con los factores de riesgo predictivos.

La data epidemiológica de este estudio sirve como base para el desarrollo de nuevos protocolos centrados en la prevención, marcando un cumplimiento adecuado de las medidas universales para el control de infecciones como el lavado de manos, manejo de catéteres, uso de guantes estériles, aislamiento de contacto y el uso racional de los antibióticos. Siendo necesario de una inversión en recursos humanos, así como la educación continua en materia de bioseguridad para el personal de la salud de la UCIN, enfatizar en los controles prenatales para con las personas con capacidad de gestar y lograr un alcance en la sociedad lo suficientemente amplio para disminuir la incidencia de la CI.

Estos protocolos estrictos y detallados se enfocarán en la prevención de la CI, centrándose en la interrupción de la adhesión, colonización y evitar su diseminación. Estos hallazgos tienen como objetivo mejorar el entendimiento de la epidemiología de la CI para poder proveer de la información necesaria para la creación de nuevos ensayos multicéntricos prospectivos con la estrategia de reducir el riesgo de CI y mejorar la terapia de los damnificados.

CONFLICTOS DE INTERES:

Responsabilidades éticas:

Protección de personas y animales: Los autores declara que para esta publicación no se han seleccionado estudios que han experimentado en seres humanos ni animales

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFIA:

1. Nosocomial Neonatal Candidiasis: The Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. [citado 14 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://journals.lww.com/pidj/Citation/2005/09000/Nosocomial_Neonatal_Candidiasis.18.aspx
2. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 1 de marzo de 2016;30(1):103-24.
3. Izquierdo G, Santolaya ME. [Invasive candidiasis in newborns: diagnosis, treatment and prophylaxis]. Rev Chil Infectología Organo Of Soc Chil Infectología. febrero de 2014;31(1):73-83.
4. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. Pediatr Infect Dis J. abril de 2000;19(4):319-24.
5. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. Clin Perinatol. septiembre de 2010;37(3):611-28.
6. Tripathi N, Watt K, Benjamin DK. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis. Semin Perinatol. diciembre de 2012;36(6):416-23.
7. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. Am J Perinatol. abril de 2003;20(3):153-63.
8. Tinoco-Araujo JE, Araújo DFG, Barbosa PG, Santos PS da S, Medeiros AMC de. Invasive candidiasis and oral manifestations in premature newborns. Einstein Sao Paulo Braz. marzo de 2013;11(1):71-5.
9. Fu J, Wang X, Wei B, Jiang Y, Chen J. Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. Am J Infect Control. 01 de 2016;44(11):1321-5.
10. 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. mayo de 2012;88 Suppl 2:S60-64.

11. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. enero de 2006;117(1):84-92.
12. Guzzetti LB, Vescina CM, Gil MF, Gatti BM. [Candidemia in Pediatrics: Species distribution and antifungal susceptibility]. *Rev Argent Microbiol*. diciembre de 2017;49(4):320-2.
13. Brissaud O, Tandonnet O, Guichoux J. [Invasive candidiasis in neonatal intensive care units]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. mayo de 2011;18 Suppl 1:S22-32.
14. Barton M, Shen A, O'Brien K, Robinson JL, Davies HD, Simpson K, et al. Early-Onset Invasive Candidiasis in Extremely Low Birth Weight Infants: Perinatal Acquisition Predicts Poor Outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de abril de 2017;64(7):921-7.
15. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de mayo de 2007;44(9):1187-93.
16. Kaur H, Chakrabarti A. Strategies to Reduce Mortality in Adult and Neonatal Candidemia in Developing Countries. *J Fungi Basel Switz*. 19 de julio de 2017;3(3).
17. Tiraboschi IN, Pozzi NC, Farías L, García S, Fernández NB. [Epidemiology, species, antifungal resistance and outcome of candidemia in a university hospital in Buenos Aires, Argentina for 16 years]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. octubre de 2017;34(5):431-40.
18. Kaufman DA. «Getting to Zero»: preventing invasive *Candida* infections and eliminating infection-related mortality and morbidity in extremely preterm infants. *Early Hum Dev*. mayo de 2012;88 Suppl 2:S45-49.
19. Kaufman DA. Challenging issues in neonatal candidiasis. *Curr Med Res Opin*. 1 de julio de 2010;26(7):1769-78.
20. Bennett JE. Invasive Candidiasis in Very Premature Neonates: Tiny Tots With Big Problems. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 01 de 2017;64(7):928-9.
21. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in *Candida* central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999-2009. *Pediatrics*. julio de 2012;130(1):e46-52.
22. Badran EF, Al Baramki JH, Al Shamyleh A, Shehabi A, Khuri-Bulos N. Epidemiology and clinical outcome of candidaemia among Jordanian newborns over a 10-year period. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(2):139-44.
23. Robinson JA, Pham HD, Bloom BT, Wittler RR. Risk factors for persistent candidemia infection in a neonatal intensive care unit and its effect on mortality and length of hospitalization. *J Perinatol*. agosto de 2012;32(8):621-5.
24. Caparó Ingram E, Vásquez Vega M, Norero X, Sáez-Llorens X, DeAntonio R, Rodríguez Barría E. [Risk factors and lethality associated with neonatal candidemia in a neonatal unit]. *Rev Chil Pediatr*. abril de 2019;90(2):186-93.
25. Benedict K, Roy M, Kabbani S, Anderson EJ, Farley MM, Harb S, et al. Neonatal and Pediatric Candidemia: Results From Population-Based Active Laboratory Surveillance in Four US Locations, 2009–2015. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 17 de agosto de 2018;7(3):e78-85.
26. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 1 de marzo de 2006;25(3):224-9.
27. Mahieu LM, Van Gasse N, Wildemeersch D, Jansens H, Ieven M. Number of sites of perinatal *Candida* colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. marzo de 2010;11(2):240-5.
28. Fu J, Ding Y, Wei B, Wang L, Xu S, Qin P, et al. Epidemiology of *Candida albicans* and non-*C.albicans* of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. *BMC Infect Dis*. 6 de mayo de 2017;17(1):329.
29. 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*. enero de 2014;33(1):106-9.
30. Avila-Aguero ML, Canas-Coto A, Ulloa-Gutierrez R, Caro MA, Alfaro B, Paris MM. Risk factors for *Candida* infections in a neonatal intensive care unit in Costa Rica. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. marzo de 2005;9(2):90-5.
31. Agarwal RR, Agarwal RL, Chen X, Lua JL, Ang JY. Epidemiology of Invasive Fungal Infections at Two Tertiary Care Neonatal Intensive Care Units Over a 12-Year Period

- (2000-2011). *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333794X17696684.
32. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sanchez PJ, Das A, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics*. octubre de 2010;126(4):e865-73.
 33. Farmaki E, Evdoridou J, Pouliou T, Bibashi E, Panagopoulou P, Filioti J, et al. Fungal colonization in the neonatal intensive care unit: risk factors, drug susceptibility, and association with invasive fungal infections. *Am J Perinatol*. febrero de 2007;24(2):127-35.
 34. Juyal D, Sharma M, Pal S, Rathaur VK, Sharma N. Emergence of non-albicans *Candida* species in neonatal candidemia. *North Am J Med Sci*. septiembre de 2013;5(9):541-5.
 35. Nazir A, Masoodi T. Spectrum of candidal species isolated from neonates admitted in an Intensive Care Unit of teaching hospital of Kashmir, North India. *J Lab Physicians*. septiembre de 2018;10(3):255-9.
 36. Charsizadeh A, Mirhendi H, Nikmanesh B, Eshaghi H, Makimura K. Microbial epidemiology of candidaemia in neonatal and paediatric intensive care units at the Children's Medical Center, Tehran. *Mycoses*. enero de 2018;61(1):22-9.
 37. Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Barbuti G, Montagna O, Laforgia N, et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *BioMed Res Int*. 2017;2017:7901763.
 38. Manzoni P, Farina D, Galletto P, Leonessa M, Priolo C, Arisio R, et al. Type and number of sites colonized by fungi and risk of progression to invasive fungal infection in preterm neonates in neonatal intensive care unit. *J Perinat Med*. 2007;35(3):220-6.
 39. Al-Sweih N, Khan Z, Khan S, Devarajan LV. Neonatal candidaemia in Kuwait: a 12-year study of risk factors, species spectrum and antifungal susceptibility. *Mycoses*. noviembre de 2009;52(6):518-23.
 40. Hammoud MS, Al-Ta'ar A, Fouad M, Raina A, Khan Z. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. agosto de 2013;17(8):e624-628.
 41. Ariff S, Saleem AF, Soofi SB, Sajjad R. Clinical spectrum and outcomes of neonatal candidiasis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Infect Dev Ctries*. 21 de marzo de 2011;5(3):216-23.
 42. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study: Neonatal candidiasis. *Pediatr Int*. junio de 2012;54(3):341-9.
 43. Devlin RK. Invasive fungal infections caused by *Candida* and *Malassezia* species in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. abril de 2006;6(2):68-77; quiz 78-9.
 44. Bendel CM. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol*. octubre de 2003;27(5):357-64.
 45. Kelly MS, Benjamin DK, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol*. marzo de 2015;42(1):105-17, viii-ix.
 46. Brian Smith P, Steinbach WJ, Benjamin DK. Invasive *Candida* infections in the neonate. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. junio de 2005;8(3):147-62.
 47. Pinhat EC, Borba MGS, Ferreira ML, Ferreira MA, Fernandes RK, Nicolaou SK, et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. mayo de 2012;88(3):211-6.
 48. Maródi L, Johnston RB. Invasive *Candida* species disease in infants and children: occurrence, risk factors, management, and innate host defense mechanisms. *Curr Opin Pediatr*. diciembre de 2007;19(6):693-7.

