

Uso profilático de fluconazol en pretérminos extremos colonizados por *Candida* spp

Fluconazole for prevention of systemic infection in extremely low birth weight infants with Candidal colonization

Camila Arfelli Cabrera¹, Jaqueline Dario Capobianco², Tatiana Benevenuto de Oliveira Schimit³, Lígia Lopes Ferrari⁴, Maria Rafaela Conde Gonzalez⁵, Regina Quesada⁶, Marsilene Pelisson⁷

Palabras-clave:

Cándida,
fluconazol,
recién Nacido con Muy
Poco Peso al Nacer.

Resumen

Objetivos: Evaluar la asociación entre colonización por *Candida* spp. y candidiasis sistémica en recién nacido con muy poco peso (RNEBP). Analizar la asociación de fluconazol profiláctico en la prevención de infección invasiva por *Candida* spp. en los RNEBP colonizados. **Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo con los RNEBP (peso de nacimiento inferior a 1.000g), en la UCI Neonatal de un Hospital Universitario en Brasil, entre abril de 2012 y abril de 2014. Fueron recogidos swabs (orofaríngeo y rectal) y secreción traqueal (en intubados) para cultura de especies de *Candida* en el 3º, 10º, 17º, 24º y 30º días de vida. RNEBP con cultura positiva para *Candida* spp. recibieron profilaxis con fluconazol. Fue considerada infección invasiva los que presentaron sepsis con hemocultivo positiva, neumonía con secreción traqueal positiva y rayos x de tórax alterado e infección del trato urinario con urocultivo positivo. **Resultados:** Evaluados 56 niños, peso mediano de 816 gramas (435 - 980), edad gestacional mediana de 27 semanas (23,1 - 34,1); 23 niños (41,1%) estaban colonizados por *Candida* spp. Entre 10 niños con infección invasiva, 7 (70%) estaban colonizados por *Candida* spp. En 5 (21,7%) fue realizada profilaxis con fluconazol y de éstos, 1 (20%) desarrolló candidemia ($p = 0,6411$). La letalidad fue del 33,9% y hubo una defunción entre los RNEBP con candidiasis invasiva ($p = 0,0761$). **Conclusión:** La mayoría de los niños con infección invasiva era previamente colonizado. El fluconazol profiláctico previene la candidiasis sistémica en RNEBP colonizados.

Abstract

Objective: To evaluate the association of candidal colonization and systemic candidiasis in extremely preterm infant (EPTI). Analyse if fluconazole can prevent systemic candidiasis in previously colonized EPTI. **Methods:** Prospective cohort study of EPTI (birth weight less than 1000 grams), in a Brazilian neonatal intensive care unit (NIUC), at University Hospital, between April, 2012 to April, 2014. Oropharyngeal and rectal swab, and tracheal secretions (in intubed) were collected for fungal culture on 3rd, 10th, 17th, 24th and 30th days of life. EPTI with positive culture for *Candida* spp. received fluconazole. Was considered systemic candidiasis those who presented: sepsis with positive blood culture, pneumonia with positive tracheal secretion and changed chest X-ray, and urinary tract infection with positive urine culture. **Results:** Fifty-six infants were evaluated, median weight of 816 grams (435-980), median gestational age of 27 weeks (23.1-34.1), 23 (41,1%) infants were colonized with *Candida* spp. Among 10 infants with candidiasis, 7 (70%) were colonized with *Candida*. Five (21,7%) infants received fluconazole and from these, one (20%) developed systemic candidiasis ($p = 0,6411$). The lethality rate was 33,9% and there was one death between EPTI with systemic candidiasis ($p = 0,0761$). **Conclusion:** Most infants with systemic candidiasis were previously colonized with *Candida*. Fluconazole have prevented systemic candidiasis in colonized EPTI.

Keywords:

Candida,
fluconazole,
infant, extremely
low birth weight.

¹ Médica pediatra - residente en infectología pediátrica, Londrina, PR, Brasil.

² Médica infectóloga pediátrica - Coordinadora de la residencia de Infectología Pediátrica de la UEL, Londrina, PR, Brasil.

³ Médica pediatra - Médica residente en Neonatología del Hospital Universitario/Uel, Londrina, PR, Brasil.

⁴ Pediatra neonatólogo - Jefe de la UCI Neonatal del Hospital Universitario/Uel, Londrina, PR, Brasil.

⁵ Pediatra neonatólogo - Jefe del Departamento de Pediatría de la Uel y médica de guardia de la UCI Neonatal del Hospital Universitario/Uel, Londrina, PR, Brasil.

⁶ Bioquímica - Jefe del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario/Uel, Londrina, PR, Brasil.

⁷ Bioquímica - Jefe del Sector de Microbiología del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario/Uel, Londrina, PR, Brasil.

Dirección:

Camila Arfelli Cabrera.

Universidade Estadual de Londrina. Avenida São Paulo, nº 550, Centro, Londrina, PR, Brasil. CEP: 86010-060.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas son observadas con frecuencia en unidades de cuidados intensivos neonatales. Actualmente con la sobrevida de recién nacidos pretérmino (RNPT) con peso y edad gestacional cada vez menores, la incidencia de infección fúngica neonatal ha aumentado, la *Candida albicans* es responsable por alrededor del 75% de las infecciones fúngicas. Como consecuencia, la candidemia es hoy la tercera causa más común de sepsis tardía en el neonato con muy poco peso al nacer (RNMBP - peso inferior a 1500g), acomete alrededor del 10% de esa población y hasta el 15% de los recién nacidos con muy poco peso (RNEBP - peso inferior a 1.000g), con letalidad asociada a esas infecciones elevada, entre el 25 y el 50%¹⁻³.

La incidencia de candidiasis sistémica en RNMBP internados en 16 unidades de la Red Brasileña de Investigaciones Neonatales fue el 13% en el periodo entre 2009 y 2010, con tasas variables del 0 al 35% entre los centros incluidos en el estudio. En el presente servicio, que compone la red, *Candida* spp. fue identificada en el 11,5% de los hemocultivos recogidos durante la investigación de sepsis tardía; datos semejantes a la literatura internacional, que demuestra el 10 al 12% de las sepsis tardías causadas por *Candida* spp.⁴.

La infección fúngica se puede adquirir por el feto durante el periodo gestacional, en el intraparto o en el periodo neonatal. El recién nacido (RN) está predispuesto a infecciones debido a la inmadurez inmunológica propia de la edad y en consecuencia de la exposición a factores de riesgo que facilitan la colonización y la invasión sistémica por diversos microorganismos patógenos^{1,5,6}.

La colonización por *Candida* spp. en los neonatos ocurre principalmente por la transmisión a través del canal de parto. Utilizando técnicas moleculares, la transmisión vertical de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* y *Candida glabrata* fue documentada en neonatos a término y pretérmino. La vulvovaginitis materna por *Candida* spp. es un factor de riesgo para colonización y potencial infección neonatal. La infección intrauterina es rara, ocurre por la ascensión de *Candida* spp. por el canal del parto y transmisión transplacentaria.

En el periodo postnatal, la colonización del RN también ocurre cuando especies que colonizan la piel materna se ponen en contacto con la piel y mucosa oral del neonato. En los casos de mastitis por *Candida* spp. hay el aumento del riesgo de transmisión de este patógeno. A pesar de que la transmisión materna sea la forma más común de adquisición de *Candida* spp., esta también puede ocurrir a través de los cuidados de salud y representa una fuente importante para adquisición de las diferentes especies de *Candida*.

Esta última es considerada la principal forma de transmisión de *Candida parapsilosis*, debido a los altos índices de colonización de manos de los profesionales de salud por esta especie. La transmisión perinatal puede resultar en colonización, infección congénita, infección mucocutánea hasta candidiasis sistémica en los recién nacidos⁷.

La candidiasis sistémica puede tener inicio insidioso o presentarse en forma rápida con signos y síntomas que se pueden confundir con los observados en la sepsis bacteriana. Los hallazgos clínicos son variados e incluyen la inestabilidad térmica, intolerancia alimentar, hipoactividad, distensión abdominal, variaciones en los niveles glucémicos (hipoglucemia o hiperglucemia), inestabilidad en la frecuencia cardíaca (taquicardia o bradicardia), empeora en el estándar respiratorio (taquipnea, bradipnea o apnea), hipotensión arterial, ictericia y hepatoesplenomegalia.

El diagnóstico de candidiasis sistémica exige un elevado índice de sospecha. Algunos autores consideran que si el paciente presenta deterioración clínica en la vigencia de antibioticoterapia de amplio espectro, sin causa aparente detectable, especialmente con la presencia de factores de riesgo, debe haber la sospecha de infección fúngica asociada⁷⁻¹⁰.

La hospitalización prolongada y las intervenciones necesarias en estos RNMBP favorecen la colonización e infección fúngica. En un estudio multicéntrico, Saiman y colaboradores aislaron hongos en hemocultivo y trato gastrointestinal de pacientes internados en unidades de cuidados intensivos y demostraron relación entre colonización del trato gastrointestinal y fungemia.

Como la colonización frecuentemente precede a la infección, diversos estudios han analizado estrategias para identificar la colonización en los RN, lo que permite medidas precoces de prevención de las infecciones fúngicas sistémicas en RNMBP¹.

Debido a la gravedad de la candidiasis sistémica, con elevados índices de morbilidad y mortalidad, estrategias que disminuyan la incidencia de colonización, y por consecuencia de enfermedad invasiva, han sido buscadas. A pesar de simple, es importante enfatizar la necesidad de higiene de las manos entre los profesionales de la salud, especialmente cuando hay demostraciones inequívocas de la transmisión de *Candida* spp. a través de las manos de esos profesionales^{3,11,12}.

La propuesta de esta investigación fue realizar cultivos de vigilancia en los RNEBP para detectar precozmente los colonizados con *Candida* spp. e introducir el fluconazol profiláctico para los colonizados. De esta forma determinamos la incidencia de colonización por *Candida* spp. en RNEBP y evaluamos el uso de fluconazol profiláctico en la prevención de candidiasis invasiva en los RNEBP colonizados.

MÉTODOS

Estudio de cohorte prospectivo en que fueron incluidos todos los RNEBP internados en la Unidad Neonatal de un Hospital Universitario de Paraná, entre abril de 2012 y abril de 2014.

Las variables estudiadas fueron: peso de nacimiento, edad gestacional, sexo, uso de antibiótico de amplio espectro, uso de ventilación mecánica, uso de catéter central, uso de nutrición parenteral, colonización por *Candida* spp., presencia

de candidiasis mucocutánea e/o invasiva, uso de antifúngico profiláctico y/o terapéutico.

Fue recolectada secreción traqueal o swab de secreción orofaríngea (en RN no intubado) y swab rectal para realización de cultivo para especies de *Candida* en el 3º, 10º, 17º, 24º y 30º días de vida, mientras el RN utiliza tubo traqueal y/o catéter venoso central.

Los swabs y el aspirado traqueal homogeneizado fueron inoculados en caldo triptico de soja conteniendo vancomicina 6µg/ml, ciprofloxacina 8µg/ml y colistina 17,2µg/ml, incubados por 24 horas a 35°C. Los caldos fueron repicados en agar cromogénico para selección de especies de *Candida* spp. y permanecieron en incubación por 48 horas. Las levaduras que se desarrollaron en los cultivos fueron identificadas en nivel de género y especie.

El RN se considera colonizado por *Candida* spp. si presenta cultivo positivo en uno o más sitios de investigación. En el caso de que presente síntomas de infección, se recolecta hemocultivo, urocultivo (por sonda vesical o punción suprapúbica) y líquido cefalorraquídeo (cultivo).

Para el diagnóstico de Candidiasis invasiva o sistémica fue considerado el crecimiento de *Candida* spp. en hemocultivo, urocultivo, líquido cefalorraquídeo u otro sitio estéril. Fue considerado urocultivo positivo para presencia de cualquier recuento de colonias en orina recolectada por punción suprapúbica o ≥ 1.000 colonias/ml en recolección por sonda vesical. Fue considerado líquido cefalorraquídeo alterado la presencia de pleocitosis, alteración de bioquímica o cultivo positivo para *Candida* spp. en el líquido cefalorraquídeo recolectado dentro de los cuatro días del diagnóstico de candidiasis invasiva.

Candidiasis mucocutánea (oral y dermatitis) se definieron por la presencia de lesiones en la piel y mucosas con aislamiento de *Candida* spp. Neumonía por *Candida* spp. fue considerada candidiasis invasiva y definida por empeora respiratoria, necesidad de elevación de los parámetros de ventilación, aumento de secreción traqueal, anomalías radiológicas persistente en rayo-X seriados, cultivo cualitativo positivo para *Candida* spp. en secreción traqueal y respuesta al tratamiento específico^{8,13}.

Para los RN colonizados y asintomáticos en uso de catéter vascular central y/o tubo endotraqueal, fue iniciado fluconazol (3 mg/kg/día) endovenoso, durante el periodo de 3 semanas o durante un periodo menor en el caso de que el RN no use más catéter vascular central o ventilación mecánica.

Para los RN sintomáticos y/o con hemocultivo y/o urocultivo positivos para *Candida* spp. fue realizado tratamiento con fluconazol, anfotericina B desoxicolato, anfotericina liposomal o micafungina.

Los datos fueron tecleados en un banco de datos y analizados en el programa Epiinfo versión 3.4. Las variables categóricas fueron analizadas por la prueba Chi-cuadrado o exacto de Fisher, fue considerado significativo $p > 0,05$.

El presente estudio se aprobó por el Comité de Ética en Investigación Involucrando a Seres Humanos de la Institución.

RESULTADOS

Fueron evaluados 56 neonatos con peso de nacimiento menor que 1.000 gramos, peso mediano de 816 gramos (435 - 980) y el promedio de la edad gestacional de 27 semanas (23,1 - 34,1), 55,4% del sexo femenino. De estos 56 neonatos incluidos, 23 (41,1%) se colonizaron por *Candida* spp. y 10 (17,9%) presentaron swabs y/o secreción traqueal positivos al tercer día de vida. Fue aislado *Candida* spp. en el 26,8% de los swabs de secreción orofaríngea, el 32,1% de los swabs rectales y el 14,3% de las secreciones traqueales, siendo común la colonización fúngica en más de un sitio. Las especies aisladas en los RN colonizados están presentes en la figura 1, tres niños se colonizaron por más de una especie de *Candida*.

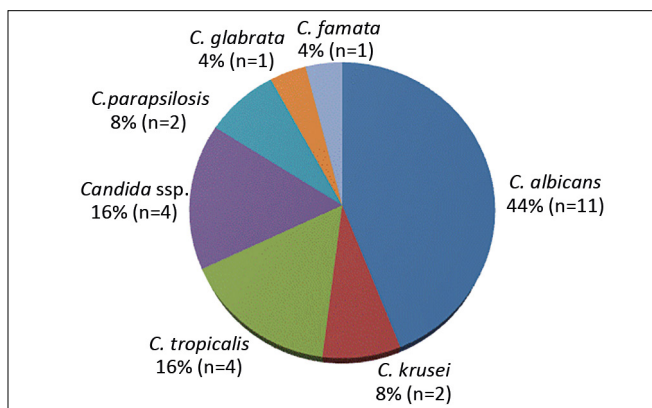


Figura 1. Especies de *Cándida* responsables de la colonización de recién nacidos con muy bajo peso.

Fueron 8 (14,3%) con diagnóstico de candidiasis mucocutánea, 6 (75%) se colonizaban previamente por *Candida* spp. ($p = 0,0435$) y hubo asociación entre candidiasis mucocutánea e infección fúngica invasiva ($p = 0,0269$).

Diez (17,8%) RNEBP presentaron candidiasis invasiva (CI), en 6 (60%) de estos el intervalo entre el primer cultivo de colonización positiva y la enfermedad invasiva fue menor o igual a 7 días. La edad mediana en que los niños desarrollaron CI fue de 24 días (9 - 39). Todos los niños con infección fúngica sistémica estaban en ventilación mecánica, sin asociación de CI con ventilación mecánica ($p = 0,6720$).

Todos los niños con CI estaban con catéter central y nutrición parenteral (NPP), sin embargo no hubo asociación entre uso de NPP y CI ($p = 0,8214$) y entre uso de catéter central y CI ($p = 0,6720$). No hubo asociación entre el uso de antibiótico de amplio espectro y CI ($p = 0,1790$) en el presente estudio.

Entre los 10 RNEBP con CI, 7 (70%) estaban colonizadas previamente y 3 (30%) no eran colonizados por *Candida* spp. ($p = 0,0456$) (Figura 2). Las candidiasis invasivas fueron: 4 (40%) infecciones de trato urinario, 3 (30%) meningitis, 2 (20%) sepsis, y 1 (10%) neumonía.

Las especies de *Cándida* responsables de infección invasiva están demostradas en la Figura 3. Seis RN (60%) con infección fúngica invasiva presentaron la misma especie

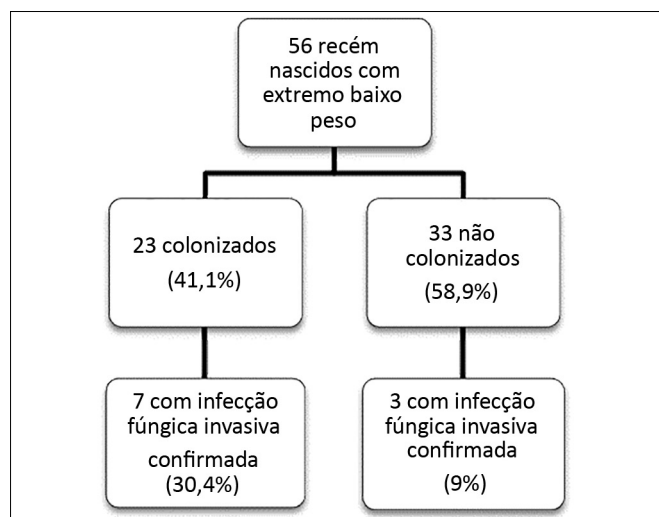


Figura 2. Colonização e infecção por *Candida* spp. de los recién nacidos con muy bajo peso

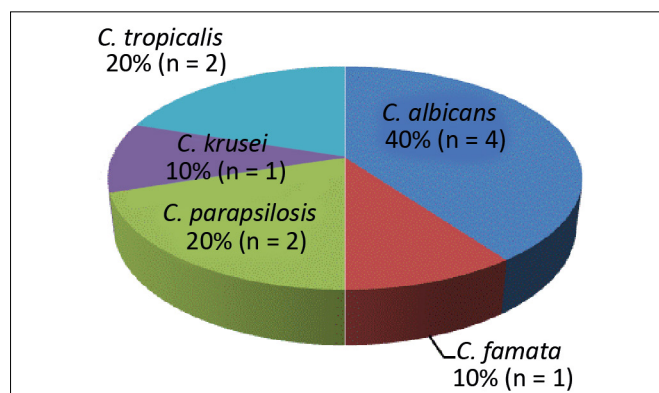


Figura 3. Especies de *Cándida* responsables de infección invasiva de recién nacidos con muy bajo peso.

de *Cándida* en swab y/o secreción traqueal realizados previamente y en cultivo de material estéril (sangre/orina). En un niño la especie de *Cándida* en el swab previo no fue identificada (*Candida* spp.) y en el hemocultivo fue aislado *C. parapsilosis*. Tres niños con CI presentaron swab y/o secreción traqueal previos negativos.

El líquido cefalorraquídeo fue recolectado en 8 (80%) de los pacientes con CI, entre 5 RN (62,5%) con sospecha de sepsis, 3 presentaron líquido cefalorraquídeo alterado (celularidad y/o bioquímica) con diagnóstico de meningitis. Entre los 4 RNEBP con ITU, 2 presentaban líquido cefalorraquídeo alterado y en 1 no fue recolectado. El paciente con neumonía tampoco fue sometido a recolección del líquido cefalorraquídeo.

Entre los 23 RN colonizados, en 5 (21,7%) fue realizada profilaxis con fluconazol y entre estos, 1 (20%) desarrolló candidemia ($p = 0,6411$). Entre todos RN colonizados, en 15 (65,2%) fue realizado tratamiento antifúngico y entre los 33 RN no colonizados, 23 (69,7%) recibieron tratamiento antifúngico (Figura 4).

Algunos pacientes recibieron más que un antifúngico terapéutico: 7 (70%) recibieron fluconazol, 5 (50%) Anfotericina B desoxicolato, 5 (50%) Anfotericina B liposomal y 2 (20%) micafungina. La letalidad fue de 19 (33,9%) entre 56 RNEBP, hubo una (10%) defunción entre los RNEBP con candidiasis invasiva ($p = 0,0761$) y 11 (47,8%) defunciones entre los 23 RNEBP colonizados ($p = 0,0612$).

DISCUSIÓN

El uso de agentes antifúngicos, como la nistatina, el miconazol y, más recientemente, el fluconazol, ha sido estudiado en la profilaxis de infección fúngica invasiva. La nistatina y el miconazol son antifúngicos de uso tópico, sin distribución sistémica. Los resultados de los estudios sobre este tema son polémicos¹⁴⁻¹⁷.

El primer estudio clínico randomizado de profilaxis con nistatina oral (100.000 U, tres veces al día) fue realizado incluyendo recién nacidos con peso inferior a 1.250g, en ventilación mecánica, con el uso de nistatina hasta una semana después de la extubación. Hubo reducción significativa en la incidencia de sepsis fúngica, pero no hubo diferencia en la mortalidad entre el grupo con tratamiento y el control¹⁴.

Fueron investigados RNMBP y RNEBP que recibieron nistatina o miconazol oral profilácticos. Aquellos que recibieron nistatina presentaron en forma significativa menos candidiasis invasiva cuando comparado al grupo control. Mientras los recién nacidos que recibieron miconazol presentaron menor índice de colonización retal, pero sin impacto en la incidencia de candidiasis neonatal¹⁶.

Desde 2001, se ha relatado en forma creciente en la literatura el uso benéfico de la profilaxis con fluconazol para la prevención de la colonización e infección por *Candida* spp. en los RNMBP. El fluconazol se caracteriza por la excelente concentración en líquidos corporales y tejidos, presenta media vida larga y actúa sobre las principales especies de *Cándida*¹⁸⁻²². La eficacia y seguridad de la profilaxis con fluconazol fue descrita en cuatro estudios controlados y randomizados¹⁸⁻²⁰.

Violaris et al. compararon la seguridad y eficacia del uso de profilaxis oral con nistatina y fluconazol en RNMBP y verificaron mayor mortalidad en el grupo que usó nistatina, sin embargo no refirieron aspectos relacionados a la colonización y cultivos de vigilancia²³. Aydemir et al. no encontraron diferencias en las incidencias de colonización, infección fúngica y mortalidad de RNMBP en estudio que comparó el uso de nistatina y fluconazol profilácticos²⁴.

Kaufman et al.²² realizaron un estudio prospectivo doble-ciego y randomizado con fluconazol profiláctico o placebo en las primeras seis semanas de vida en pacientes con peso de nacimiento inferior a 1.000 gramos, a fin de investigar la prevención de colonización y de enfermedad invasiva por *Candida* spp. Durante el periodo del uso de fluconazol profiláctico, la colonización fúngica fue documentada en el 60% del grupo placebo y el 22% del grupo que recibió fluconazol profiláctico ($p = 0,002$).

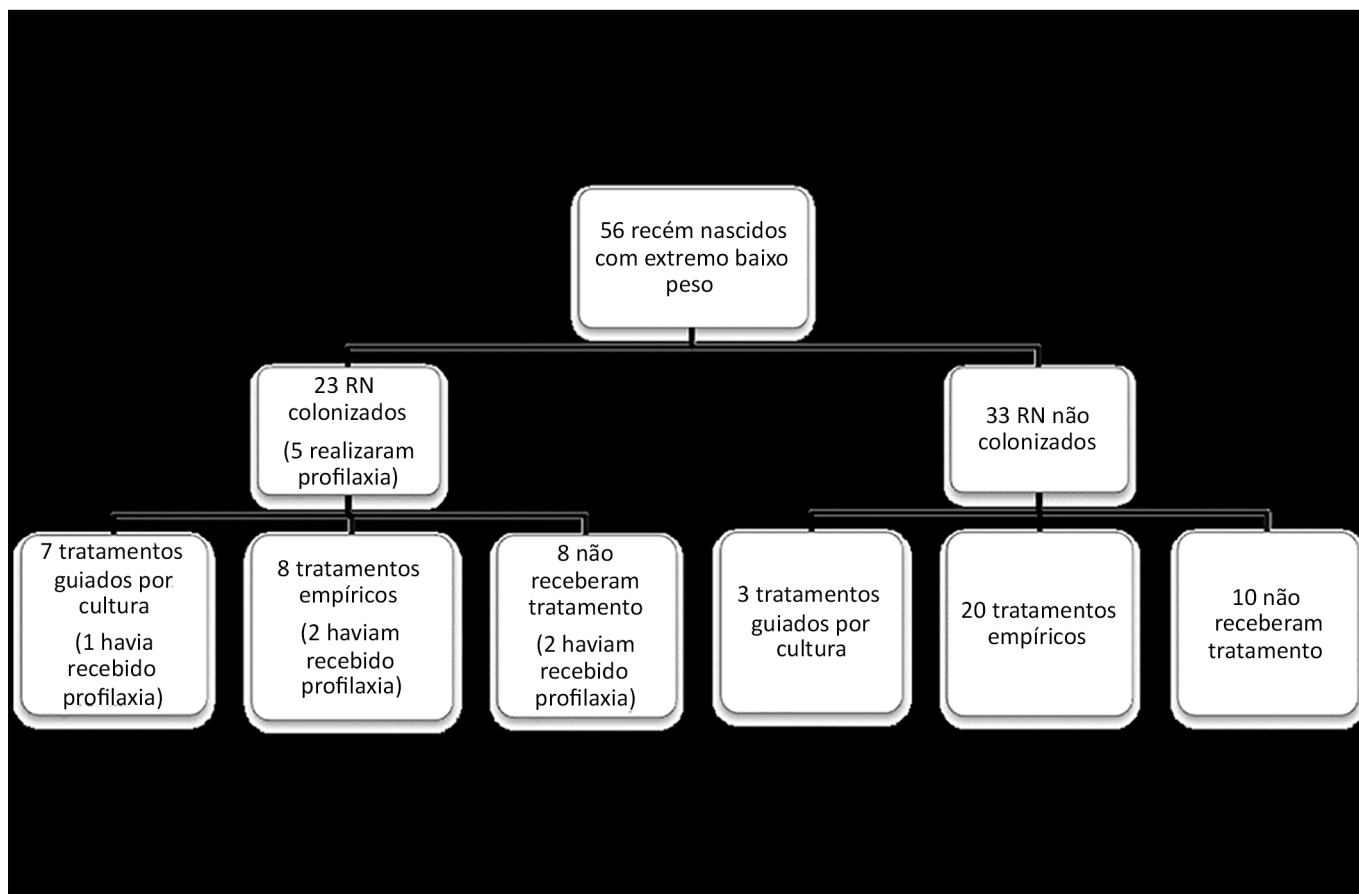


Figura 4. Tratamiento con antifúngico de los recién nacidos con muy bajo peso.

La infección fúngica invasiva con aislamiento del hongo en la sangre, orina o líquido cefalorraquídeo se desarrolló en 10 de los 50 pacientes (20%) del grupo placebo y en ninguno de los 50 pacientes del grupo tratado con fluconazol ($p = 0,008$). Ocho de los diez pacientes (80%) que desarrollaron sepsis presentaban colonización por la misma especie de *Cándida*, a la semejanza de nuestro estudio en que el 85,7% de los pacientes presentaban la misma especie de *Cándida* en swab y/o secreción traqueal y líquido estéril. Kaufman et al. no detectaron efectos colaterales con el uso de fluconazol y no hubo emergencia de resistencia en el periodo del estudio²².

A pesar de las evidencias de reducción en la incidencia de colonización e infección fúngica neonatal en los recién nacidos de elevado riesgo de candidiasis invasiva, muchos autores no recomiendan todavía la implantación universal de la profilaxis con fluconazol para los RNEBP.

La gran preocupación de los especialistas es en relación con el riesgo de inducción a mediano y largo plazo de resistencia a los derivados azólicos para las especies de *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, que son las más prevalentes en el periodo neonatal. Otro factor a ser estudiado es el fenómeno de *replacement*, con el cambio de prevalencia de las cepas clásicas para cepas de *Candida* no *albicans* más resistentes a los antifúngicos, como *Candida krusei* y *Candida glabrata*²⁵.

Con base en análisis y revisión de literatura, la recomendación general es no iniciar de rutina el uso profiláctico del fluconazol en UCI neonatal para todos los RNEBP. Desde 2009, la recomendación de la profilaxis antifúngica en los RNEBP de la *Infectious Diseases Society of America* se debe hacer en los servicios con alta incidencia de candidiasis invasiva, entre el 5 y el 10%, después que todas las otras medidas preventivas no farmacológicas ya se hayan implantado plenamente²⁶.

Una estrategia que se ha experimentado para no administrar antifúngico profiláctico en todos los RNEBP es la investigación de los RN de mayor riesgo para enfermedad fúngica invasiva a través de la realización de cultivos de vigilancia para *Candida* spp. En estudio retrospectivo, con 51 RNEBP se verificó que 16 de estos RN colonizados desarrollaron infección fúngica entre 24 y 72 horas después de la detección de la colonización: 12 candidemia, 2 candidiasis mucocutánea y 2 neumonía por *Candida* spp. De los 35 no colonizados, ninguno presentó candidiasis invasiva o recibió fluconazol²⁷.

En el presente estudio, a pesar de la mayoría de los RNEBP con candidiasis cutánea (75%) y con candidiasis invasiva (70%) estar previamente colonizados por *Candida* spp., en el 30% de los RNEBP con infección sistémica no fue posible aislar la especie de *Cándida* previamente, lo que se puede explicar por un menor inóculo de *Candida* spp. en estos pacientes.

Estudio realizado en São Paulo²⁵ con vigilancia semanal por medio de cultivo para hongos del trato gastrointestinal y respiratorio de los RNEBP, demostró una reducción del 72% en la incidencia de la candidiasis invasiva neonatal en comparación al periodo preintervención. La incidencia de colonización de los RN estudiados fue del 27%, lo que evitó el uso innecesario de fluconazol en muchos RNEBP no colonizados. El fluconazol fue bien tolerado y no relacionado a efectos adversos. No hubo cambio en las especies de *Cándida* que colonizaron o infectaron a los RN.

Al igual que el presente estudio, *Candida albicans* es la especie más aislada, sin embargo *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida famata*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae* y otras especies de *Cándida* también se han descrito como causadoras de infecciones. Los últimos diez años, hubo un aumento exponencial de *Candida parapsilosis* y *Candida glabrata*^{5,6,28,29}.

Los principales factores de riesgo para candidiasis sistémica están asociados a prematuridad extrema, RNEBP y al uso de antimicrobianos de amplio espectro. Especies de *Cándida* componen la microbiota normal del trato gastrointestinal, piel y trato genitourinario, sin embargo su crecimiento puede ser favorecido con la supresión de la microbiota bacteriana después del uso de antimicrobianos. Otro factor de riesgo es el uso de catéteres vasculares centrales, que proporcionan una puerta de entrada a través de la quiebra de la barrera cutánea intacta y además funcionan como lugar para formación de biopelícula por la *Candida* spp.

El empleo de nutrición parenteral y soluciones lipídicas son factores de riesgo para candidemia invasiva - posiblemente por favorecer el crecimiento y la multiplicación del hongo. La intubación endotraqueal asociada a la ventilación mecánica también están asociadas a la infección fúngica invasiva. De la misma forma, procedimientos quirúrgicos abdominales y la enterocolitis necrotizante pueden facilitar la invasión de la mucosa intestinal por los hongos e infección secundaria. Otras terapias medicamentosas, como el uso de bloqueadores H₂ y corticosteroides sistémicos, están asociados a la infección fúngica^{1,3,7,8,30}.

En el presente estudio, no fue encontrada relación de la presencia de nutrición parenteral, catéter venoso central y ventilación mecánica con candidiasis invasiva, esto se puede justificar por el pequeño número de casos de candidiasis invasiva. El uso de antibiótico de amplio espectro fue elevado en los dos grupos de pacientes (colonizados y no colonizados) y tampoco hubo asociación con candidiasis invasiva.

Remington et al. encontraron candidiasis cutánea en el 28% de los RNPT y la asociación de la candidiasis cutánea con candidiasis invasiva en el 32% de los RNPT y en solamente el 2,1% sin enfermedad invasiva³. Estudio previo relata que las candidiasis invasivas más comunes en el periodo neonatal son: infección de corriente sanguínea (70%), infección del trato urinario (15%) y del sistema nervoso central (10%)⁸. Candidiasis

mucocutánea, infección del trato urinario y meningitis también fueron las infecciones por *Candida* spp. más frecuentes en el presente estudio. La sepsis fue menos frecuente pues en estos pacientes fue común el hallazgo de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo, lo que justifica la importancia de la recolección de este líquido en los pacientes con sepsis.

El pequeño número de pacientes que recibieron profilaxis con fluconazol fue una de las limitaciones de este trabajo, esto ocurrió pues hubo retraso en el recibimiento del laudo de los cultivos de vigilancia en los RNEBP, hecho que dificultó el inicio precoz de la profilaxis antes que los niños se quedaran sintomáticos.

En relación con el único RNEBP con candidiasis invasiva que recibió profilaxis previa con fluconazol, hubo un retraso de 7 días entre el primer swab positivo y el inicio de la profilaxis. Por lo tanto, el retraso de este abordaje puede impedir la profilaxis en tiempo hábil en muchas unidades neonatales de riesgo.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio fue elevada la incidencia de RNEBP colonizados por *Candida* spp. La mayoría de los niños con candidiasis invasiva era previamente colonizada por *Candida* spp. y la *Candida albicans* fue la especie más asociada a colonización y infección. Por lo tanto, es necesario el establecimiento de medidas preventivas para reducir la colonización por *Cándida* en los RNEBP. El uso de fluconazol profiláctico en RNEBP colonizados puede minimizar el número de casos de candidiasis invasiva y consecuentemente, reducir la letalidad por este agente en esta población.

REFERENCIAS

1. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):101-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mop.0000193300.25141.c5>
2. Chapman RL. Prevention and treatment of *Candida* infections in neonates. *Semin Perinatol*. 2007;31(1):39-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2007.01.006>
3. Bendel CM. Candidiasis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, eds. *Infectious disease of fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.1055-76.
4. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Sepsis tardia. Rio de Janeiro: Apresentado em reunião da RBPn em 27 de outubro de 2011. [Acesso 2016 Jul 12]. Disponível em: <http://www.redeneonatal.fiocruz.br/>
5. Moreira MEL. Controvérsias a respeito da sepsis fúngica no pré-termo extremo: profilaxia e esquemas terapêuticos. *J Pediatr*. (Rio J.). 2005;81(1Supl.1):S52-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572005000200007>
6. Oeser C, Lamagni T, Heath PT, Sharland M, Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000-2009. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):23-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318275612e>
7. Krebs VLJ, Diniz EMA, Vaz FAC. Infecção fúngica em UTI neonatal. *Pediatr Mod*. 200;Ed Especial [Acesso 2016 Jul 12]. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=248
8. Campos JMS, Menezes LF, Pone MVS. Infecções fúngicas no período neonatal. In: Moreira MEL, Lopes JMA, Caralho M. *O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2004. p.564. [Acesso 2016 Jul 12]. Disponível em: <http://books.scielo.org>

9. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics*. 2001;107(1):61-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.1.61>
10. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000;106(4):712-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.106.4.712>
11. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al.; National Epidemiology of Mycoses Study Group. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1119-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200112000-00005>
12. Miranda Ld, Rodrigues EC, Costa SF, van der Heijden IM, Dantas KC, Lobo RD, et al. *Candida parapsilosis* candidaemia in a neonatal unit over 7 years: a case series study. *BMJ Open*. 2012;2(4):pii e000992. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000992>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Neonatologia: Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. 2ª versão; setembro de 2010. [Acesso 2016 Jul 12]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>
14. Sims ME, Yoo Y, You H, Salminen C, Walther FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birthweight infants. *Am J Perinatol*. 1988;5(1):33-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-999649>
15. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit. *Mycoses*. 2006;49(6):484-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01274.x>
16. Wainer S, Cooper PA, Funk E, Bental RY, Sandler DA, Patel J. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(9):713-6. PMID: 1448310 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199209000-00008>
17. Ganesan K, Harigopal S, Neal T, Yoxall CW. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks' gestation decreases fungal colonisation and invasive fungaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(4):F275-8. PMID: 19036756 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.145359>
18. Manzoni P, Stolfi I, Pugini L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, et al.; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2483-95. PMID:17568029 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa065733>
19. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk infants of < 1000 grams birth weight. *J Pediatr*. 2005;147(2):172-9. PMID: 16126045 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.03.036>
20. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(3):F198-200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.121962>
21. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 2001;107(2):293-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.2.293>
22. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1660-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010494>
23. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol*. 2010;27(1):73-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1224871>
24. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, Akar M, Sarikabadayi YU, Saygan S, et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(3):F164-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.178996>
25. Richtmann R. Profilaxia em infecções fúngicas. In: Sociedade Brasileira de Pediatria, org. Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN). Artmed editora; 2010. p.121-142.
26. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/596757>
27. Vendettuoli V, Tana M, Tirone C, Posteraro B, La Sorda M, Fadda G, et al. The role of *Candida* surveillance cultures for identification of a preterm subpopulation at highest risk for invasive fungal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1114-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31817fce78>
28. Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol*. 2003;27(5):375-83. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(03\)00061-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(03)00061-2)
29. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.2.285>
30. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al.; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 7:1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12037>