



Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención

Giannina Izquierdo y María Elena Santolaya

Invasive candidiasis in newborns: diagnosis, treatment and prophylaxis

Invasive fungal infections have become an increasingly common problem in neonatal intensive care units (NICU). Invasive candidiasis (IC) is associated with substantial morbidity and mortality rates, especially in pre-term infants. The aim of this review is to suggest actions in monitoring, prevention, treatment and follow up of IC in the newborn infant.

Key words: *Candida*, candidemia, invasive candidiasis, newborn, neonatal intensive care unit.

Palabras clave: *Candida*, candidemia, candidiasis invasora, unidad de cuidados intensivos neonatales.

Facultad de Medicina,
Universidad de Chile, Santiago.
Departamento de Pediatría y Cirugía
Infantil, Campus Oriente, Hospital
Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago,
Chile.
Programa de Formación en
Infectología Pediátrica (GI)
Unidad de Infectología Pediátrica
(MES)

Recibido: 14 de agosto de 2013
Aceptado: 25 de noviembre de
2013

M. Elena Santolaya es miembro
de la Red Latinoamericana de
Infecciones Fúngicas Invasoras,
proyecto financiado por Pfizer Inc.

No existió financiamiento específico
para la realización de este trabajo.

Correspondencia a:
Giannina Izquierdo Copiz
gianninai@yahoo.es

Introducción

La incidencia de candidiasis invasoras (CI) en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos (RN) prematuros y de bajo peso de nacimiento, asociado a cambios en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La frecuencia de CI es variable dependiendo del centro y de la complejidad de éste. Los datos existentes se basan en estudios multicéntricos, principalmente norteamericanos, con limitados reportes sobre la incidencia de CI en Latinoamérica^{1,1a}, por lo que parece fundamental que cada UCIN evalúe cuál es la tasa de incidencia de infecciones invasoras por *Candida* spp, con el objetivo de establecer una adecuada estrategia local de vigilancia, prevención, diagnóstico y manejo.

El objetivo de este documento es sugerir acciones de vigilancia, prevención farmacológica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las CI en RN.

Definiciones

- *Recién nacido pre-término de muy bajo peso de nacimiento* (RNpret MBPN): < 32 semanas y/o < 1.500 g².
- *Recién nacido pre-término extremo* (RNpret extremo): < 1.000 g².
- *Candidiasis invasora* (CI): Aislamiento de *Candida* spp desde un sitio estéril, siendo la sangre (candidemia) el principal lugar de aislamiento (70%); le siguen en frecuencia: orina (candiduria) (15%) (por punción suprapúbica con una colonia o con cateterismo vesical, con un recuento > de 10.000 ufc/ml), líquido céfalo-raquídeo (LCR) (10%) y otros fluidos corporales (líquido peritoneal, articular, etc) (5%).
- *Candidemia persistente*: Persistencia de hemocultivos

(HCs) positivos a las 72 h del inicio de un tratamiento antifúngico efectivo. Ocurre en 10-30% de las infecciones invasoras por *Candida* spp³⁻⁵.

Epidemiología

Según datos obtenidos de literatura anglosajona, *Candida* spp es el principal microorganismo causal de micosis oportunistas en el medio intrahospitalario. En el grupo de RNpret MBPN *Candida albicans* ocupa el tercer lugar como agente causante de sepsis neonatales tardías, definidas como aquellas que ocurren después de las 72 h de vida, luego de *Staphylococcus coagulasa* negativa y *Staphylococcus aureus*⁶. En neonatos, *C. albicans* ocupa 58% de los aislados en sangre; sin embargo, la frecuencia de otras especies como *Candida parapsilosis* (34%) ha ido en aumento en los últimos 10 años. Menos frecuente es el aislamiento de *Candida glabrata* (4%) y *Candida tropicalis* (2%)⁶.

La incidencia de CI es inversamente proporcional al peso de nacimiento, comunicándose cifras de 2,6 a 16,7% en RNpret MBPN y superiores a 20% en RNpret extremo^{7,8}.

La CI en RNpret extremo presenta una mortalidad de 20% a pesar del tratamiento antifúngico apropiado y hasta 60% de ellos desarrollan secuelas neurológicas significativas⁹.

La principal fuente de infección ocurre desde la colonización cutánea y gastrointestinal¹⁰. Se presume que 5% de los RN presenta colonización gastrointestinal al momento de ingresar a una UCIN, llegando a 50% en la primera semana y 75% al mes de vida. La principal fuente de adquisición de *C. albicans* es el canal del parto, a diferencia de *C. parapsilosis* que se asocia en mayor



Tabla 1. Resultados de la vigilancia de candidemias en menores de 18 años de la Red Latinoamericana de Enfermedades Fúngicas Invasoras. Distribución por especies de *Candida* spp. en RN y niños

	Recién nacidos n (%) n = 89	Niños n (%) n = 213	Total n = 302
<i>C. albicans</i>	39 (43,8)	76 (35,7)	115 (38,1)
<i>C. parapsilosis</i>	24 (27,0)	56 (26,3)	80 (26,5)
<i>C. tropicalis</i>	13 (14,6)	31 (14,6)	44 (14,6)
<i>C. guilliermondii</i>	4 (4,5)*	27 (12,7)*	31 (10,3)
<i>C. glabrata</i>	3 (3,4)	7 (3,3)	10 (3,3)
<i>C. krusei</i>	4 (4,5)	5 (2,3)	9 (3,0)
Otras†	2 (2,2)	11 (5,1)	13 (4,2)

*Valor de P no significativo para todas las especies, excepto para *C. guilliermondii* (P = 0,03).
†Otras especies de *Candida*: Neonatos: *C. lusitaniae* (1), *C. intermedia* (1). Niños: *C. haemulonii* (3), *C. pelliculosa* (3), *C. intermedia* (2), *C. norvegiensis* (1), *C. lusitaniae* (1), *C. albicans* + *C. glabrata* (1).

Tabla 2. Distribución por especies de *Candida* en hemocultivos y susceptibilidad anti-fúngica. Hospital Luis Calvo Mackenna (noviembre 2008 – febrero 2013)

<i>Candida</i> spp	n	%	Fluconazol	Voriconazol	Anfotericina B*
<i>C. albicans</i>	13	44,8	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	9	31	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	3	10,3	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i>	2	6,9	S – R [§]	S	NR
<i>C. glabrata</i>	1	3,5	R	S	NR
<i>C. krusei</i>	1	3,5	S**	S	NR
<i>C. lusitaniae</i>	0	0	-	-	NR
	29	100			

*Estudio de susceptibilidad a anfotericina B realizado desde mayo 2012. **Sensible dosis dependiente.
§1 cepa S y una cepa R. NR: No realizado.

Tabla 3. Factores de riesgo de candidiasis invasora

Edad gestacional y peso nacimiento	Medicamentos	Enfermedades	Otros factores
< 28 sem	Antimicrobianos de amplio espectro: Cefalosporinas de 3ª o 4ª generación Carbapenémicos	ECN	CVC
< 1.000 g	Bloqueadores H2 Inhibidores de bombas de protones	Perforación focal intestinal Enfermedades intestinales complicadas que requieren ayuno > 7 días* Candidiasis cutánea congénita	TET Colonización múltiple ≥ 3 sitios

CVC: Catéter venoso central, TET: tubo endotraqueal, ECN: Enterocolitis necrosante, Bloqueadores H2: antagonistas de receptores de histamina. *Gastrosquisis, onfalocele, atresia intestinal, fístula traqueoesofágica, E. Hirshprung, perforación intestinal espontánea. Modificado de Neonatal candidiasis: Clinical manifestations, management, and prevention strategies. Kaufman D. J. *Pediatr* 2010; 156: S47-52

medida a una transmisión horizontal¹¹. Se han comunicado brotes de CI por *C. parapsilosis* en UCIN, secundarios a la transmisión por las manos del personal^{12,13}.

La Red Latinoamericana de Enfermedades Fúngicas Invasoras, un grupo formado por médicos infectólogos, microbiólogos, micólogos, oncólogos y especialistas en trasplantes, pertenecientes a 23 hospitales de 8 países de la región, ha desarrollado guías para el diagnóstico y manejo de la CI en RN, niños y adultos^{14,15}. Se realizó un estudio de vigilancia entre noviembre 2008 y octubre de 2010, con el objetivo de conocer la epidemiología de las candidemias en nuestro continente. Durante el período de estudio se registraron 302 episodios de candidemia en pacientes bajo 18 años de edad, 89 de ellos (29%) en RN (≤ 28 días). La incidencia de candidemia en niños fue de 0,81/1.000 egresos hospitalarios. Las principales especies aisladas en neonatos fueron *C. albicans* (43,8%), *C. parapsilosis* (27%) y *C. tropicalis* (14,6%); con muy baja frecuencia de *Candida guilliermondii* (4,5%), *Candida krusei* (4,5%) y *C. glabrata* (3,4%) (Tabla 1).

Con estos datos como base, se realizó una vigilancia activa de candidemia en un período de observación de 4 años y 3 meses (noviembre 2008-febrero 2013) con el objetivo de conocer la epidemiología de las candidemias en el Hospital Luis Calvo Mackenna (HLCM), uno de los hospitales chilenos que formó parte de la vigilancia latinoamericana. En este estudio se registraron 29 episodios de candidemia en el período observado, con una incidencia de 0,56/1.000 egresos hospitalarios. La UCIN del HLCM, que no cuenta con maternidad, ingresa pacientes prematuros derivados de otros centros, en especial para resolución de patología quirúrgica. De los 29 episodios de candidemia en el período de 54 meses analizado, sólo un episodio se presentó en un prematuro extremo de 25 semanas y 660 gramos con múltiples factores de riesgo de CI.

En nuestra realidad, *C. albicans* representa 44,8% y *C. parapsilosis* 31% de los aislados de *Candida* spp en muestras de HCs (Tabla 2).

Factores de riesgo

Los RNpret de MBPN y RNpret extremos presentan una mayor susceptibilidad a infectarse por *Candida* spp, condición atribuible a la inmadurez de su sistema inmune, al empleo de procedimientos invasores prolongados- ventilación mecánica (VM), nutrición parenteral (NP), catéter venoso central (CVC)- 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, entre otras) (Tabla 3).



La colonización por *Candida* spp se considera un factor de riesgo de progresión a CI. El porcentaje de RNpret extremos colonizados que presentan una CI varía entre 7 y 28% en diferentes series^{16,17}. Manzoni y cols., comunicaron una tasa de progresión a CI de 27,5%, en los pacientes colonizados por *Candida* spp en tres o más sitios versus 7,2% en aquellos RNpret extremos no colonizados ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas en la progresión a CI en aquellos RN con colonización de un sitio¹⁸. La mediana de tiempo en que se desarrolló la CI fue a los 21 días de vida¹⁹.

Existen escasos datos de colonización por *Candida* spp en neonatos en nuestro país. En un estudio prospectivo realizado en la UCIN del Complejo Hospitalario San Borja-Arriarán, se detectó colonización, de al menos un sitio, en 13,6% RNpret MBPN. La colonización rectal fue la más frecuente y en el período de tiempo observado no hubo progresión a candidemia²⁰.

Existe otro grupo de pacientes que, sin ser prematuros extremos, presentan también un riesgo elevado de CI; son los pacientes con patología quirúrgica abdominal (gastroquiasis, onfalocele, atresia intestinal, fístula traqueo-esofágica, enfermedad de Hirschprung complicada, entre otras) que requieren ayuno prolongado (> 7 días) y apoyo de NP. Se ha descrito la translocación de *Candida* spp y su paso al torrente sanguíneo, especialmente desde el tracto gastrointestinal inmaduro y las zonas de anastomosis quirúrgicas recientes, como factores predictores independientes de CI²¹.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de CI en el neonato son inespecíficas y sutiles e incluyen intolerancia alimentaria, distensión abdominal, letargia, hipotermia, dificultad respiratoria, apneas, e inestabilidad hemodinámica; por lo que se debe sospechar una CI en aquellos pacientes con factores de riesgo, que presenten manifestaciones clínicas similares a las de una sepsis bacteriana. La presencia de fiebre es poco frecuente, incluso en enfermedad sistémica. Se ha descrito hiperglicemia asociada a trombocitopenia en infecciones fúngicas diseminadas¹¹.

Los principales órganos blanco de CI son el tracto genitourinario, globo ocular, sistema nervioso central (SNC), hígado, bazo, corazón, tejido celular subcutáneo, aparato locomotor y pulmón. Las manifestaciones clínicas son variables dependiendo de cada zona afectada.

Diagnóstico

Frente a la sospecha clínica de CI o frente a la presencia de un HC positivo a *Candida* spp es mandatorio iniciar una búsqueda de enfermedad fúngica invasora (EFI).

Estudio de una potencial EFI:

- *Examen clínico detallado*, incluido fondo de ojo
- *Exámenes generales*:
 - Hemograma con recuento de plaquetas (significativo: valor $< 100.000/ mm^3$)²².
 - Glicemia: la presencia de hiperglicemia de reciente comienzo sugiere infección por *Candida* spp.¹¹.
 - Estudio de función renal y hepática, previo al uso de antifúngicos.
- *Estudio microbiológico*:
 - Hemocultivos. Se deben tomar dos HCs para obtener un mayor rendimiento del examen. La sensibilidad diagnóstica es baja por lo que tener un HC negativo no descarta la presencia de *Candida* spp. Si hay CVC, tomar una muestra a través de esta vía y una por punción periférica. La modalidad de cultivo recomendada es el HC automatizado, idealmente en botellas especiales para RN, y un volumen óptimo de 1 cc de sangre por cada botella. Se diagnostica una candidemia con el aislamiento de *Candida* spp en al menos un HC, ya sea central o periférico. Si se aísla *Candida* spp de un HC de CVC, se considera una infección asociada al dispositivo y éste debe ser retirado a la brevedad.
 - Orina completa, urocultivo y búsqueda de pseudohifas en una muestra de orina obtenida por cateterismo vesical (otras técnicas de extracción de la orina tienen alto riesgo de contaminación por levaduras genitales/perineales). Un cultivo de orina positivo se define como la presencia de $> 10^4$ ufc/ml de *Candida* spp.
 - Estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR). Se recomienda efectuar tinción de Gram, citoquímico y cultivo con siembra en agar sangre y Sabouraud. Un análisis citoquímico de LCR normal no descarta el compromiso parenquimatoso cerebral por lo que se necesita una neuroimagen complementaria (ver imágenes).
 - Examen micológico directo y cultivo de cualquier zona afectada según la evaluación clínica (líquido articular, líquido peritoneal, tejido obtenido por biopsia).
 - Las técnicas de diagnóstico molecular y determinación de antígenos están bajo evaluación en RN para complementar el diagnóstico de CI^{23,24}.
 - Estudio de susceptibilidad *in vitro* a toda cepa de *Candida* spp que sea aislada. Este es de fundamental importancia para el ajuste de la terapia antifúngica. (Tabla 4).
- *Imágenes*:
 - Ecografía cerebral: puede revelar la presencia de dilatación de ventrículos, calcificaciones o bolas fúngicas. En ocasiones, la interpretación puede ser dificultosa en RN con hemorragia intracraneal o leucomalacia periventricular. La tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética (RM) muestran ciertas ventajas sobre la ecografía cerebral en el diagnóstico de abscesos cerebrales (con medio de contraste) y



Tabla 4. Tratamiento de la candidiasis invasora en neonatos

Medicamento	Dosis	Comentarios
Anfotericina B deoxicolato	0,5 - 1 mg/kg/día IV	En 2 a 4 h
Anfotericina B liposomal	3 - 5 mg/kg/día IV	
Caspofungina	25 mg/m ² /día IV	Sólo después de descartar compromiso de SNC
Micafungina	10 mg/kg/día IV Considerar 15 mg/kg/día en compromiso de SNC	No disponible aún en Chile
Fluconazol	12 mg/kg/día IV Considerar dosis de carga de 25 mg/kg	Sólo en caso de ITU y paciente clínicamente estable No usar en caso de profilaxis con fluconazol

SNC: sistema nervioso central, ITU: infección de tracto urinario.

calcificaciones; además la RM permite una mejor visualización de la fosa posterior. La ventaja de la ecografía es su fácil acceso, la ausencia de radiación ionizante, la posibilidad de realizar el examen sin sacar al RN gravemente enfermo de la UCIN y el hecho de no requerir sedación/anestesia¹¹.

- Ecografía renal y abdominal: su utilidad es localizar bolas fúngicas, definir el compromiso parenquimatoso renal, hepato-esplénico o peritoneal.
- Ecocardiograma transtorácico: el compromiso cardíaco con vegetaciones se describe en 5 a 15% de los casos

Tratamiento

A la hora de elegir el tratamiento de una CI se deberá valorar la localización y extensión de la infección, la susceptibilidad *in vitro* del aislado, el mecanismo de acción y la toxicidad relacionada con el fármaco, así como también se deberá considerar el uso previo de profilaxis medicamentosa.

El tratamiento de una CI en RN debe iniciarse con un antifúngico con actividad fungicida, siendo indicaciones aprobadas anfotericina B deoxicolato (anfo B-d), anfotericina de formulación lipídica (anfo-L) y equinocandinas: caspofungina, micafungina. (Tabla 4).

Anfo B-d por años ha sido el fármaco de elección en el tratamiento de la CI en el RN, teniendo menores efectos adversos que en niños mayores o adultos²⁵. Es importante recalcar que la penetración de anfo B-d al LCR en neonatos supera al 40-90% de las concentraciones encontradas en plasma²⁶.

Las reacciones adversas descritas con anfo B-d son nefrotoxicidad, (hipokalemia, hipomagnesemia y, en grado extremo, insuficiencia renal, mielosupresión y elevación de enzimas hepáticas. La mayoría de las reacciones adversas son dosis dependiente, y reversibles al suspender el tratamiento. Se ha sugerido que existe una

menor frecuencia de compromiso renal en la población pediátrica, en especial en los prematuros extremos, lo que se debería a una mayor depuración del compuesto que en los adultos. Sin embargo, esos resultados no son concluyentes^{27,28}. Lee y cols., describen una frecuencia de nefrotoxicidad de 16%, definida como aumento de creatinemia > a 0,4 mg/dl y frecuencia de hipokalemia de 17%²⁹. Las reacciones asociadas a la infusión de anfo B-d (calofríos, fiebre, temblores) tienen menor frecuencia que la descrita en adultos y niños mayores¹¹.

Se recomienda que mientras dure el tratamiento antifúngico debe monitorizarse estrechamente la función renal y electrolitos plasmáticos, al menos dos veces por semana²⁸.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B como anfotericina liposomal (L-amB), anfotericina de complejo lipídico (ABCL) y anfotericina de dispersión coloidal (ABDC), son una alternativa a anfo B-d, con similar espectro de acción y menor nefrotoxicidad. La FDA aprobó el uso de L-amB (AmBisome®) para el lactante mayor de un mes de vida, ABCL (Abelcet®) sobre los 16 meses y ABDC (Amphotec®) para niños mayores y adultos³⁰. La mayoría de los estudios disponibles en la literatura médica, sobre el uso comparativo de anfo B-d y formulaciones lipídicas de anfotericina corresponden a publicaciones de series de casos o trabajos retrospectivos³¹⁻³³. Los ensayos prospectivos se han hecho en base a L-amB donde la tasa de respuesta a tratamiento es comparable con anfo B-d (84 y 89%, respectivamente)³⁴. Con el uso de L-amB no se describen efectos adversos significativos, salvo hipokalemia leve que se recupera pronto con el aporte de potasio³⁵⁻³⁷. Un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica e Infectología (ESCMID) se refiere al uso de L-amB, en dosis de 2,5 a 7 mg/kg/día en RN con un adecuado perfil de seguridad³⁸. Los estudios con ABCL y ABDC son escasos^{39,40}. No está recomendado el uso de formulaciones lipídicas de anfotericina B en caso de urocultivos positivos a *Candida* spp. debido a la mala penetración de éstas en el tejido renal³⁰.

Las equinocandinas (caspofungina o micafungina), también están recomendadas en el tratamiento de las CI en neonatos. En una experiencia, caspofungina demostró tener mayor eficacia que anfo B-d en el tratamiento de CI. (86,7 vs 41,7%)⁴¹. En un estudio realizado por Sáez-Llorens y cols., se midió la concentración plasmática y perfil de seguridad de caspofungina en lactantes bajo 3 meses de edad. Los resultados establecieron que con una dosis de 25 mg/m²/día IV se alcanzan concentraciones plasmáticas equivalentes a la dosis usual de 50 mg/m²/día⁴². Caspofungina es bien tolerada, sin efectos adversos significativos, pero está contraindicado por ahora su uso cuando existe compromiso de SNC, debido a la ausencia de estudios concluyentes que evalúen la eficacia del tratamiento en este grupo etáreo. Se ha intentado el



uso de dosis más altas de caspofungina para alcanzar concentraciones adecuadas en LCR, aún sin resultados suficientes que permitan realizar una recomendación^{43,44}.

Micafungina tiene similar eficacia y seguridad que L-amB en pacientes pediátricos (incluidos neonatos) con CI⁴⁵. Las dosis recomendadas en neonatos se basan en estudios de farmacocinética, donde se observó que este grupo etéreo presenta un mayor volumen de distribución y una rápida excreción del fármaco, haciendo recomendable una mayor dosificación (10 mg/kg) que en la población pediátrica (2 a 4 mg/kg)⁴⁶. Es la única equinocandina recomendada para utilizar en infecciones del SNC, elevando sus dosis hasta 15 mg/kg con lo que se logran concentraciones fungicidas en LCR y un adecuado perfil de seguridad^{47,48}. A la fecha de la escritura de este documento, micafungina no está disponible aún en Chile^{49,50}.

Anidulafungina, efectiva y bien tolerada en niños y adultos, aún existen escasos reportes de su uso en RN, y no está aprobada por la FDA ni por la ESCMID para su uso general en esta edad^{38,51} ni en particular en el grupo con compromiso del SNC.

Fluconazol, por su efecto fungistático, debe reservarse sólo para RN con candidiasis urinaria, con estudio de diseminación hematogena negativo, lo que es recomendado gracias a su eliminación por vía renal y buena concentración en orina, o para completar tratamiento en RN con CI que tenga una condición clínica estable y cuya *Candida* spp sea susceptible a fluconazol (Tabla 5). Si bien la gran mayoría de las especies de *Candida* spp. son susceptibles *in vitro* a fluconazol, se debe considerar que *C. krusei* es intrínsecamente resistente al fármaco, al igual que 30 a 65% de los aislados de *C. glabrata* (²⁵) por lo que es fundamental conocer la susceptibilidad del agente aislado. La dosis de fluconazol recomendada para el tratamiento de la candidiasis urinaria es de 12 mg/kg IV¹⁴. Se ha considerado la prescripción de fluconazol con dosis de carga inicial de 25 mg/kg IV en pacientes críticamente enfermos, para alcanzar concentraciones terapéuticas en forma precoz, pero aún faltan más estudios farmacocinéticos para recomendar su uso masivo en neonatos^{52,53}.

En el caso de una CI, es de vital importancia el inicio de un tratamiento antifúngico con un fármaco fungicida, precoz, y retirar el(los) CVCs si lo(s) hay. El retiro precoz de CVC (antes de 24 h) está asociado a menor mortalidad, menor tasa de diseminación, menor tasa de candidemia persistente y mejor desarrollo psicomotor⁸. Este retiro debe ser evaluado en el contexto de los mencionados riesgos de su permanencia *versus* la falta de disponibilidad de otro acceso vascular, situación frecuente en neonatos.

El tiempo de tratamiento de las CI va a depender de la localización/diseminación de la infección, de la respuesta clínica al tratamiento y de la negativización de los cultivos. Por esto es fundamental un seguimiento clínico

y microbiológico estricto en cada caso. En promedio, el tratamiento se debe prolongar por 14 a 21 días después de obtener al menos dos HCs consecutivos negativos. Se ha descrito que hasta en 20% de los casos, puede haber un HC negativo seguido de HCs positivos⁸. En otras palabras, un HC negativo no garantiza que ese hallazgo se mantenga en el tiempo y es necesario tener al menos dos HCs negativos consecutivos para suspender la terapia antifúngica.

Existen limitados datos en RN que avalen la utilidad de asociar un segundo antifúngico a la terapia³⁵.

Tratamiento empírico

El tratamiento empírico de las CI es controversial. No hay estudios controlados sobre este tema. Se debe considerar la incidencia de CI en cada UCIN y además los factores de riesgo presentes en cada caso.

Un estudio retrospectivo de tratamiento empírico con antifúngicos en RNpret MBPN, gravemente enfermos, con factores de riesgo de infección fúngica, concluyó que la mortalidad relacionada a CI disminuyó significativamente^{51,54}.

Tratamiento de las complicaciones

Endocarditis

Existen escasos reportes de endocarditis fúngica en RN y la mayoría son comunicaciones de casos⁵⁵. Los factores predisponentes son: candidemia persistente, VM, antibacterianos de amplio espectro y uso de catéter umbilical. La ubicación más frecuente de la vegetación es la aurícula derecha. El tratamiento es prolongado, 4 a 6 semanas o más, dependiendo de la evolución clínica y ecocardiográfica. Los medicamentos de elección son equinocandinas o anf-L. Requiere de evaluación por cirujano cardiovascular para su eventual cirugía. Es imprescindible retirar el CVC si lo hay.

Tabla 5. Patrones de susceptibilidad de *Candida* spp. a antifúngicos

<i>Candida</i> spp	Anfotericina B	Fluconazol	Voriconazol	Equinocandinas
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S a I*
<i>C. glabrata</i>	S a I**	I a R ⁸	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C. krusei</i>	S a I**	R [^]	S	S
<i>C. lusitanae</i>	I a R	S	S	S

C. parapsilosis*: CIM más altas. *C. glabrata* y *C. krusei*: susceptibilidad reducida a Anfotericina B. ⁸30 a 65% de *C. glabrata* R a fluconazol. [^]*C. krusei*: R intrínseca a Fluconazol.



Endoftalmitis

Puede ocurrir desde el inicio de la infección fúngica pero es más frecuente en candidemias persistentes. Se ha descrito el compromiso ocular en 3,2% de las candidemias⁵⁶. El tratamiento recomendado es sistémico, con anfo B-d o anfo-L. Va a depender de si existe sólo coriorretinitis, si la infección compromete o no la mácula y el grado de extensión hacia el humor vítreo. El paciente con endoftalmitis requiere evaluación periódica por oftalmólogo. El tiempo de tratamiento depende de la resolución clínica de las lesiones, con un plazo mínimo de 6 semanas.

SNC

Está presente en 50% de las candidemias en RNpret extremo¹¹. Habitualmente no se asocia a síntomas ni signos neurológicos por lo que el alto índice de sospecha en estos casos es fundamental. Debe tenerse presente que el compromiso de SNC puede presentarse sin alteraciones en el LCR. El tratamiento de elección es anfo B-d o anfo-L, los que alcanzan adecuadas concentraciones en el LCR. El tratamiento se mantiene por 21 días o más, controlando la negativización del cultivo de LCR -en caso de ser inicialmente positivo- a los 7-14 días⁵⁷. De no producirse su negativización es recomendable asociar otro antifúngico con distinto mecanismo de acción, como fluconazol o 5-fluocitocina (este último no está disponible en Chile).

En suma, el tratamiento debe mantenerse hasta que las imágenes patológicas cerebrales presentes al diagnóstico se hayan resuelto, el LCR normalizado y el paciente esté clínicamente asintomático²⁵. Las imágenes cerebrales patológicas deben controlarse mediante ecografía cerebral a las dos semanas de iniciar tratamiento y una vez al mes hasta su resolución.

No se recomienda utilizar equinocandinas en las CI con localización encefálica.

Renal

La infección por *Candida* spp del tracto genitourinario se considera como una infección invasora en RNpret MBPN por lo que se debe realizar una evaluación exhaustiva de diseminación hacia otro órgano blanco⁵⁸. Se han encontrado alteraciones en la ecografía renal (bolas fúngicas o infiltración del parénquima renal) en 5% de los casos de candidemia. Un estudio ultrasonográfico inicial normal no descarta la aparición de bolas fúngicas en estudios posteriores, por lo que se recomienda seguir a estos pacientes hasta la resolución del cuadro clínico⁵⁹. El tratamiento de las bolas fúngicas debe considerar un plazo mínimo de terapia antifúngica de cuatro semanas y mantener hasta la completa resolución de las imágenes renales o evidenciar su calcificación.

Osteomielitis

Complicación poco frecuente en candidemia. Se sospecha clínicamente por edema y/o disminución de la

movilidad de una extremidad (al igual que las infecciones osteo-articulares bacterianas). El diagnóstico definitivo se hace a través del hallazgo de *Candida* spp en el examen directo y/o cultivo de la punción ósea o articular.

La radiografía de huesos largos y la ecotomografía articular son técnicas útiles, no invasoras y de fácil acceso, que apoyan el diagnóstico. El edema de tejidos blandos profundos alrededor de la lesión ósea, se observa aproximadamente al tercer día de evolución en la radiografía (a diferencia de los niños mayores). La cintigrafía se desaconseja en neonatos por su baja especificidad debido a la intensa actividad osteoblástica antes de los 2 meses de edad.

Su tratamiento requiere de cirugía y terapia antifúngica prolongada, durante 4 a 6 semanas, con anfo B-d, anfo-L o equinocandinas¹¹.

Seguimiento

Frente a un HC positivo para *Candida* spp., se recomienda iniciar tratamiento antifúngico con un medicamento fungicida en forma inmediata: anfo B-d, anfo-L o equinocandinas (estos últimos si se descarta compromiso del SNC) y concomitantemente realizar una evaluación exhaustiva en búsqueda de EFI. Se recomienda además retirar el CVC lo más precozmente posible, idealmente antes de las primeras 24 h. A las 72 h de iniciar el tratamiento antifúngico se deben controlar los HCs y repetir cada 48 h hasta tener dos HCs consecutivos negativos. La Figura 1 presenta un algoritmo de seguimiento de candidemia neonatal.

Si en la evaluación inicial, sólo existe aislamiento de *Candida* spp en sangre y el paciente se encuentra clínicamente estable, el tratamiento se prolonga por 14 días, pudiendo cambiar la terapia a fluconazol (si la cepa aislada es sensible) luego de completar siete días de tratamiento con un medicamento fungicida.

Si por el contrario, el paciente presenta una evolución clínica desfavorable y/o permanecen los HCs positivos al 7º día, se debe reevaluar la presencia de EFI con los exámenes ya descritos, además de la búsqueda de un foco óseo secundario. Se debe rescatar el estudio de susceptibilidad *in vitro* de la cepa aislada para evaluar la necesidad de un cambio de terapia antifúngica.

Otro escenario posible es que el paciente mantenga HCs positivos luego de 72 h de tratamiento antifúngico, lo que se define como una candidemia persistente. En estos casos, debe buscarse nuevamente una localización secundaria mediante un examen clínico detallado, fondo de ojo, exámenes generales, estudio microbiológico y de imágenes. Mientras se realizan los exámenes se debe mantener la terapia antifúngica, evaluar la susceptibilidad *in vitro* de la cepa aislada y repetir los HCs cada 48 h hasta



certificar su negativización. Una vez que el paciente tiene dos HCs consecutivos negativos, se recomienda mantener la terapia por 14 a 21 días. Si el paciente presenta compromiso de algún órgano específico, el tratamiento y otras medidas terapéuticas se ajustarán a cada situación clínica. (Ver Tratamiento de las complicaciones).

Profilaxis

El diagnóstico de CI puede resultar difícil, ya que las manifestaciones clínicas en RN son inespecíficas, lo que se asocia a la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas. Por eso se ha evaluado ampliamente en la

literatura médica la indicación de profilaxis antifúngica en RN, especialmente los RNpret extremos, grupo que reúne la mayor cantidad de factores de riesgo de CI. Estos estudios han demostrado que la profilaxis con fluconazol disminuye la colonización y las CI pero no está claro aún su rol en la disminución de la mortalidad asociada a CI.

Es fundamental evaluar el impacto de la profilaxis en RN dependiendo de la tasa de incidencia de CI en el grupo de mayor riesgo que son los RNpret extremos, observándose un mayor impacto en aquellas UCIN con tasas de incidencia altas ($\geq 5\%$). En UCIN con tasa de incidencia baja e intermedia, es necesario considerar los factores de riesgo presentes y el número necesario a tratar. La literatura científica describe que en UCIN con bajas

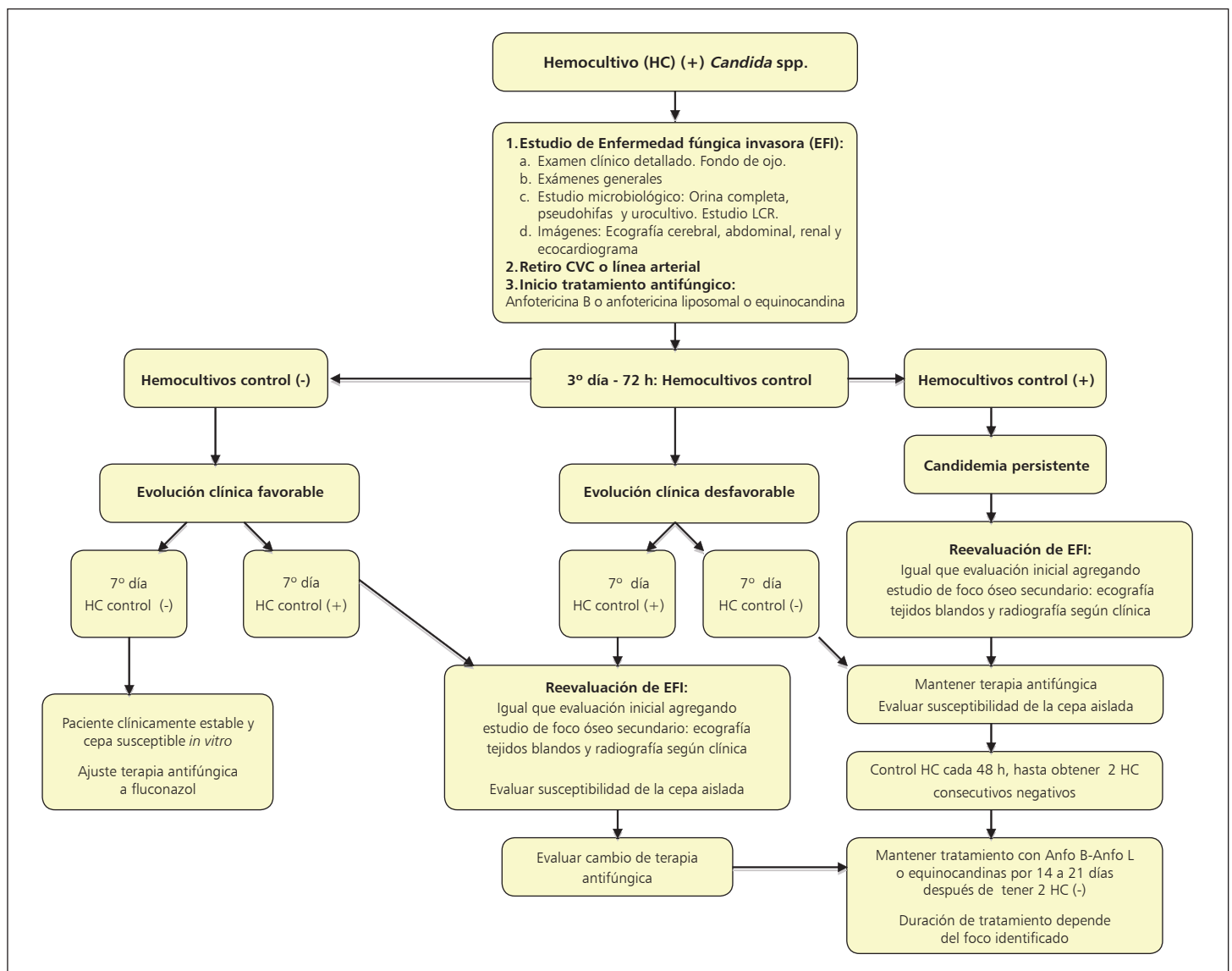


Figura 1. Algoritmo de seguimiento de candidiasis invasora neonatal.



tasas de incidencia se debe exponer un gran número de RN a profilaxis con fluconazol (100) para evitar un caso de CI⁶⁰ (Figura 2).

Kauffman y cols.⁶¹, observaron en RNpret extremo una disminución de la incidencia de CI desde 20% en el grupo placebo a 0% en el grupo con profilaxis. Este estudio se realizó en un solo centro, con una alta incidencia de CI. Revisiones sistemáticas posteriores^{62,63} han demostrado una disminución de CI en RNpret extremo sometidos a profilaxis con fluconazol del orden de 90% (OR 0,09; IC 95% 0,04-0,24; $p = 0,004$), con un efecto significativo sobre la mortalidad atribuible a CI (OR 0,04; IC 95% 0,01-0,31; $p = 0,006$)⁶⁴.

El principal punto de conflicto de la profilaxis con fluconazol en neonatos de riesgo es si esta medida podría producir cambios epidemiológicos aumentando el porcentaje de aislados de *Candida* spp. diferentes a *C. albicans*, lo que se relacionaría con aumento de resistencia a fluconazol, tema que permanece en duda y que no se ha confirmado ni descartado hasta ahora.

Nistatina fue el primer antifúngico evaluado para profilaxis en RN de riesgo de CI. Un estudio comparativo de fluconazol versus nistatina oral como estrategia de profilaxis demostró superioridad de fluconazol en la prevención de CI. Además se describen más efectos adversos con el uso de nistatina oral, debido a la alta osmolaridad observada y un mayor riesgo de enterocolitis necrosante⁶⁵.

Otros potenciales agentes para uso de profilaxis son los probióticos (*Lactobacillus reuteri* o *Lactobacillus rhamnosus*) que han mostrado reducir fundamentalmente la colonización intestinal por *Candida* spp. y la lactofe-

rrina bovina que no disminuye la colonización, pero si demostró tener un efecto en la reducción de CI comparado con un grupo control con placebo⁶⁶. Lactoferrina tendría un efecto fungicida sobre *Candida* spp., sería más fisiológico que el uso de un antifúngico y tendría menos efectos adversos. Faltan estudios que comparen el uso de fluconazol y lactoferrina bovina en la reducción de CI. El uso de probióticos en RN prematuros es una herramienta que parece promisoría en la prevención de enterocolitis necrosante, pero los estudios publicados en la literatura científica varían, tanto en la especie de probiótico como en la dosis y el tiempo de uso⁶⁷. Por ahora parece prudente esperar mayores estudios de riesgo/beneficio antes de instaurar su uso generalizado.

En conclusión, hasta ahora el medicamento recomendado para profilaxis en RNpret extremo y en UCIN con alta tasa de CI es fluconazol, debido a su adecuada farmacocinética y farmacodinamia en RN y buen perfil de seguridad. La dosis es de 3 mg/kg/día IV iniciado antes de los primeros 5 días de vida, dos veces a la semana, hasta las 6 semanas de vida, o hasta no requerir una vía venosa periférica o central. Se debe monitorizar semanalmente la función hepática⁶³ (Tabla 6).

El grupo de expertos de ESCMID recomienda el uso de fluconazol como profilaxis en las UCIN con alta incidencia de CI (> 5%). En aquellas unidades donde la incidencia es baja (< 2%) la sugerencia es realizar una evaluación de cada caso en particular según los factores de riesgo que posea el RN³⁸, teniendo una consideración especial el grupo de RNpret extremo con alta tasa de colonización (≥ 3 sitios anatómicos)⁶⁸.

Vigilancia de colonización por *Candida* spp.

Como se ha señalado previamente, la colonización por *Candida* spp es una de las principales variables a considerar en la progresión a CI¹⁹, en especial cuando se aísla *Candida* spp en ≥ 3 sitios. Los cultivos de vigilancia permiten describir y monitorizar cambios en la epidemiología local (*C. albicans* vs no-*albicans* y su patrón de susceptibilidad *in vitro* a antifúngicos), determinar sitios de colonización más frecuentes y a su vez la intensidad de colonización.

Recomendamos realizar cultivos semanales de la nasofaringe (o secreción endotraqueal en paciente en VM), recto y piel (axilas o ingle) en especial en los RNpret extremos.

La adquisición de *Candida* spp también puede ser por vía horizontal¹¹, es decir, a través de contacto directo e indirecto e infección cruzada con personal de salud. Sin embargo, no existen por el momento evidencias que respalden o rechacen el uso de medidas de aislamiento, más allá de las precauciones estándares. Es fundamental un adecuado higiene de manos además del uso racional y juicioso de antimicrobianos en la UCIN⁶⁹.

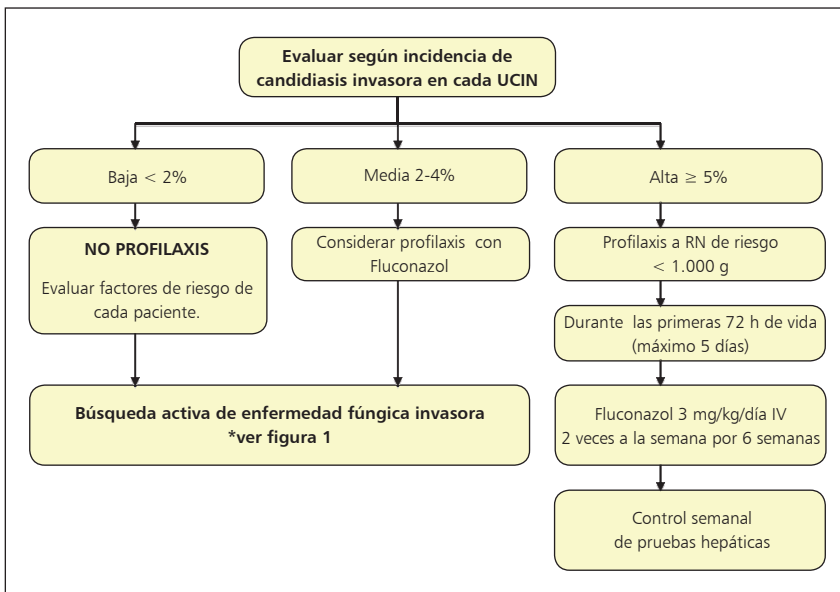


Figura 2. Algoritmo de profilaxis de candidiasis invasora neonatal.



Conclusiones

Las infecciones invasoras por *Candida* spp en RN son una importante causa de morbi-mortalidad en UCIN que presentan alta incidencia de infecciones fúngicas. En unidades de baja incidencia de CI, como lo es nuestro centro, se requiere de un alto índice de sospecha de EFI, en especial por la baja especificidad de sus síntomas.

Frente a un RN con factores de riesgo de CI, se recomienda iniciar una búsqueda activa de infección por *Candida* spp con estudio de todos los órganos blanco. Al confirmar una CI, se debe proporcionar un tratamiento antifúngico apropiado de manera inmediata con un fármaco fungicida y retirar antes de 24 h todos los dispositivos endovasculares que tenga el RN.

El uso de profilaxis con fluconazol sigue siendo controversial en unidades de baja incidencia de CI debido al bajo impacto que éste pudiese tener. Pese a la baja incidencia de EFI en nuestro centro, se recomienda que los equipos tratantes evalúen cada caso en particular y consideren el uso de profilaxis con fluconazol, particularmente en los RN de menos de 1.000 g sometidos a cirugía abdominal, con resección de asas, usuarios de NP y con colonización de tres o más sitios anatómicos.

Los mensajes esenciales de este manuscrito a todas las unidades que tratan RN prematuros son dos; por un lado la relevancia de la vigilancia activa de las CI en sus unidades de trabajo, a fin de conocer la incidencia local,

Medicamento	Dosis	Intervalo	Duración
Fluconazol	3 mg/kg/día	2 veces por semana	6 semanas o hasta no requerir una vía venosa periférica o central
Antes de los primeros 5 días de vida (idealmente < 72 h). Modificado de Neonatal candidiasis: Clinical manifestations, management, and prevention strategies. Kaufman D. J Pediatr 2010; 156: S47-52.			

las especies involucradas y su susceptibilidad *in vitro* a los diferentes antifúngicos, y por otro, la búsqueda activa de candidemia en los RN de riesgo. Ambas acciones están dirigidas a adoptar de manera oportuna las mejores decisiones terapéuticas en beneficios de los pacientes.

Resumen

Las infecciones fúngicas invasoras se han convertido en un problema cada vez más frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La candidiasis invasora (CI) es una infección que se asocia a una significativa morbi-mortalidad, en especial en los recién nacidos (RN) prematuros. El objetivo de este documento es sugerir acciones de vigilancia, prevención farmacológica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las CI en el RN.

Referencias bibliográficas

- 1.- Pooli L, Nocetti Fasolino M, Pereda R, Rial MJ, Califano G. Candidemia en una unidad de cuidados intensivos neonatales: identificaciones de factores de riesgo. Arch Argent Pediatr 2006; 104 (5): 393-8.
- 1a.- Santolaya ME, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. Pediatr Infect Dis J 2013; August 29 (Epub ahead of print)
- 2.- Ministerio de Salud (MINSAL). Guía Clínica Prevención Del Parto Prematuro 1ª Ed. Santiago: MINSAL, 2005.
- 3.- Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, et al. Epidemiology of candidemia at childrens hospital, 2002 to 2006. Pediatric Infect Dis J 2009; 28: 806-9.
- 4.- Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkvilit C, Pappas A, Bedard M. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. J Perinatol 2005; 25: 770-7.
- 5.- Spiliopolou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, Anastassiou E, Christofidou M. Neonatal intensive care unit candidemia: epidemiology, risk factors, outcome, and critical review of published case series. Mycopathologia 2012; 173: 219-28.
- 6.- Fridkin S, Kaufman D, Edwards J, Shetty S, Horan T. Changing incidence of Candida bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. Pediatrics 2006; 117: 1680-7.
- 7.- Stoll B, Hansen N, Fanaroff A, Wright L, Carlo W, Ehrenkranz R, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002; 110 (2): 285-91.
- 8.- Benjamin D, Stoll B, Fanaroff A, McDonald S, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality and neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. Pediatrics 2006; 117 (1): 84-92
- 9.- Stoll B, Hansen N, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz S, Vohr B, et al. National Institute of Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. JAMA 2004; 292 (19): 2357-65.
- 10.- Tezer H, Canpolat F, Dilmen U. Invasive fungal infections during the neonatal period: diagnosis, treatment and prophylaxis. Expert Opin Pharmacother 2012; 13 (2): 193-205.
- 11.- Bendel C. Candidiasis. En: Infectious Disease in the Fetus and Newborn, 7th ed, 2010. Remington J, Klein J, Wilson C, Nizet V, Maldonado Y., Eds. Elsevier Saunders, Philadelphia; p. 1055-77.
- 12.- Hernández-Castro R, Arroyo-Escalante S, Carrillo-Casas E, Moncada-Barrón D, Álvarez-Verona E, Hernández-Delgado L, et al. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source. Eur J Pediatr. 2010; 169 (7): 783-7.
- 13.- van Asbeck E, Huang Y, Markham A, Clemons K, Stevens D. *Candida parapsilosis* fungemia in neonates: genotyping results suggest healthcare workers hands as source, and review of published studies. Mycopathologia. 2007; 164 (6): 287-93.
- 14.- Santolaya ME, de Queiroz Telles F, Alvarado-Matute T, de Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, et al. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en neonatos en América Latina. Rev Iberoam Micol 2013



- Jul-Sep; 30(3 Suppl 1):158-70. doi: 10.1016/j.riam.2013.06.002. Epub 2013 Jun 11.
- 15.- Steibach W, Roilides E, Berman D, Hoffman J, Groll A, Bin-Hussain I, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31 (12): 1252-7.
 - 16.- Baley J, Kliegman R, Boxerbaum B, Fanaroff A. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 1986; 78: 225-32.
 - 17.- Huang Y, Li C, Lin T. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 819-22.
 - 18.- Manzoni P, Arisio R, Mostert M, Leonessa M, Farina D, Latino M, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006; 117 (1): e22-32.
 - 19.- Manzoni P, Farina D, Leonessa M, Antonielli d'Oulx E, Galletto P, Mostert M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006; 118 (6): 2359-64.
 - 20.- Caviedes P, Delpiano L, Barraza B, Cifuentes M. Colonización por *Candida* spp. en recién nacidos menores de 1500 gramos hospitalizados en UCIN. XVI Congreso Panamericano de Infectología y XXX Congreso Chileno de Infectología. Comunicación Oral, CO-22. Mayo 2013, Santiago, Chile.
 - 21.- Shetty S, Harrison L, Hajjeh R, Taylor T, Mirza S, Schmidt A, et al. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance. Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 601-4.
 - 22.- Dyke MP, Ott K. Severe thrombocytopenia in extremely low birth weight infants with systemic candidiasis. *J Paediatr Child Health*. 1993; 29 (4): 298-301
 - 23.- Tirodker UH, Nataro JP, Smith S, LasCasas L, Fairchild KD. Detection of fungemia by polymerase chain reaction in critically ill neonates and children. *J Perinatol* 2003; 23 (2): 117.
 - 24.- Wellinghausen N, Siegel D, Winter J, Gebert S. Rapid diagnosis of candidaemia by real-time PCR detection of *Candida* DNA in blood samples. *J Med Microbiol* 2009; 58: 1106-11.
 - 25.- Pappas P, Kauffman C, Andes D, Benjamin D, Calandra T, Edwards J, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2009; 48 (5): 503-35.
 - 26.- Baley J, Meyers C, Kliegman R, Jacobs M, Blumer J. Pharmacokinetics outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990; 116: 791-7.
 - 27.- Bes D, Sbernaa N, Rosanova MT. Ventajas y desventajas de los distintos tipos de anfotericina en pediatría: revisión de la bibliografía. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110 (1): 46-51.
 - 28.- Turkova A, Roilides E, Sharland M. Amphotericin B in neonates: deoxycholate or lipid formulation as first-line therapy-is there a 'right' choice? *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 163-71.
 - 29.- Lee J, Adler-Sohohet F, Nguyen C, Lieberman J. Nephrotoxicity associated with amphotericin B deoxycholate in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(12): 1061-3.
 - 30.- Testoni D, Smith B, Benjamin D. The use of antifungal therapy in neonatal intensive care. *Clin Perinatol* 2012; 39: 83-98.
 - 31.- López J, Coto G, Fernández B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20 (3): 153-63.
 - 32.- Altamirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Pediatr Drugs* 2007; 9 (5): 311-21.
 - 33.- Queiroz-Tellez F, Berezin E, Levenger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayusonndh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: study of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (9): 820-6.
 - 34.- Jeon G, Koo S, Lee J, Hwang J, Kim S, Lee E, et al. A comparison of AmBisome to amphotericin B for treatment of systemic candidiasis in very low birth weight infants. *Yonsei Med J* 2007; 48 (4): 619-26.
 - 35.- Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G, et al. Treatment of candidemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (4): 663-7.
 - 36.- Scarcella A, Pasquariello M, Giugliano B, Venemmi M, De Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (2): 146-8.
 - 37.- Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22 (10): 603-7.
 - 38.- Hope W, Castagnola E, Groll A, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* disease 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (S7): 38-52.
 - 39.- Anaissie E, Mattiuzzi G, Miller C, Noskin G, Gurwith M, Mamelok R, et al. Treatment of invasive fungal infections in renally impaired patients with amphotericin B colloidal dispersion. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42 (3): 606-11.
 - 40.- White M, Bowden R, Sandler E, Graham M, Noskin G, Wingard J, et al. Randomized, double blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (2): 296-302.
 - 41.- Wahab Mohamed W, Ismail M. A randomized, double blind, prospective study of caspofungin vs amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborns infants. *J Trop Pediatr* 2012; 58 (1): 25-30.
 - 42.- Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, Pineros J, Hafri H, Chatterjee A, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 869-75.
 - 43.- Odio C. Caspofungin (CAS) therapy (Tx) for neonates (Ns) with invasive candidiasis (IC) cared for at intensive care units (ICU). 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, September 27-30, 2006. Abstract G-976.
 - 44.- Odio C. Terapia antifúngica para neonatos, niños y adolescentes con micosis invasiva sospechada o documentada. *Drugs of Today* 2010; 46: 33-46.
 - 45.- Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayusonndh T, et al. Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (9): 820-6.
 - 46.- Hope W, Smith B, Arrieta A, Buell D, Roy M, Kaibara A, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: Implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008; 197:163-71.
 - 47.- Catalán-González M, Montejo-González J. Farmacodinamia y farmacocinética de la micafungina en adultos, niños y neonatos. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26 (1): 23-34.
 - 48.- Tripathi N, Watt K, Benjamin D. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis. *Semin Perinatol* 2012; 36 (6): 416-23.
 - 49.- Arrieta A, Maddison P, Groll A. Safety of micafungin in pediatric clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(6): 97-102.
 - 50.- Varisco B, Benner K, Prabhakaran P. Neonatal peritoneal candidiasis successfully treated with anidulafungin add-on therapy. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (11): 1907-10.
 - 51.- Procianoy RS, Silveira RC. Epidemiology of candidemia. *J Clin Microbiol* 2008; 46(5): 1894.
 - 52.- Turner K, Manzoni P, Benjamin D, Cohen-Wolkowicz M, Smith P, Laughon M. Fluconazole pharmacokinetics and safety in



- premature infants. *Curr Med Chem* 2012; 19 (27): 4617-20.
- 53.- Piper L, Smith P, Hornik C, Cheifetz I, Barrett J, Moorthy G, et al. Fluconazol loading dose pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (5): 375-8.
- 54.- Benjamin D, Ross K, McKinney R, Benjamin D, Auten R, Fisher R. 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: 712-8.
- 55.- Levy I, Shalit I, Birk E, Sirota L, Ashkenazi S, German B, et al. *Candida* endocarditis in neonates: report of five cases and review of the literature. *Mycoses* 2006; 49(1): 43-8.
- 56.- Fierro J, Prasad P, Fisher B, Gerber J, Coffin S, Walsh T, et al. Ocular manifestations of candidemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 (1): 84-6.
- 57.- Voice R, Bradley S, Sangeorzan J, Kauffman C. Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Infect Dis* 1994; 19(1): 60-6.
- 58.- Wynn J, Tan S, Gantz M, Das A, Goldberg R, Adams-Chapman I, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (3): 331-9.
- 59.- Noyola D, Fernandez M, Moylett E, Baker C. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (7): 1018.
- 60.- Benjamin D. First, Do no harm. *Pediatrics* 2008; 121 (4): 831-2.
- 61.- Kauffman D, Boyle R, Hazen K, Patrie J, Robinson M, Donowitz L. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 107: 293-8.
- 62.- Kauffman D. Prevention of invasive candida infections in preterm infants: the time is now. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 393-9.
- 63.- Kauffman D. Neonatal candidiasis: clinical manifestations, management and prevention strategies. *J Pediatr* 2010; 156 (4): 53-66.
- 64.- Manzoni P. The use of fluconazole in NICU. *Arch Dis Child* 2009; 94: 983-7.
- 65.- Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazol and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2010; 27: 73-8.
- 66.- Manzoni P, Stolfi I, Cattani S, Laforgia N, Romeo M, Bollani L, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012; 129: 116-23.
- 67.- Caffarelli C, Bernasconi S. Preventing necrotizing enterocolitis with probiotics. *Lancet* 2007; 369 (9573): 1578-80.
- 68.- Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Stronati M, Farina D. *Candida* colonization in the nursery. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88 (3): 187-90.
- 69.- Mohan P, Eddama O, Weisman LE. Patient isolation measures for infants with candida colonization or infection for preventing or reducing transmission of candida in neonatal units. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD006068.