

2014/2015

REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA

*INFECCIÓN POR CANDIDA PARAPSILOSIS EN
NEONATOS*

Tutor: Carmen Rubio Calvo | Autor: Lucía Martínez Barredo

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Material y métodos.....	7
Resumen	8
Aspectos moleculares de <i>C parapsilosis</i>	8
Comparación con <i>C albicans</i>	10
Factores de riesgo	11
Epidemiología	13
Clínica	14
Complicaciones	14
Diagnóstico	16
Tratamiento	19
Profilaxis	22
Discusión	24
Anexos	25
Bibliografía	26

RESUMEN

Objetivo:

Realizar una revisión y actualización de la literatura actual acerca de la infección por *Candida parapsilosis* en neonatos, centrando el estudio en la singularidad del patógeno, los factores de riesgo, la prevalencia, prevención y tratamiento.

Es un hecho que con mayor frecuencia los neonatos, particularmente los de baja edad gestacional, con infecciones bacterianas sobreviven. Bien en parte por la mejora de su atención y conocimiento de las condiciones de los prematuros como por los antibióticos en uso hoy en día. Todos estos condicionantes hacen que las infecciones fúngicas estén aumentando su incidencia. Siendo el microorganismo fúngico más frecuente *C albicans*, este trabajo intenta hablar del segundo en frecuencia, o incluso el primero en alguna series, *C parapsilosis*.

Métodos:

Revisión bibliográfica de artículos encontrados mediante búsqueda por términos clave en webs especializadas

Resultados:

C parapsilosis es ya el hongo que produce más colonización e infecciones sistémicas en unidades de cuidados intensivos neonatales. Los factores de riesgo demostrados son: Presencia de catéteres intravenosos, uso de imipenem o cefalosporinas, colonización cutáneo mucosa, hiperglucemia, inmunosupresión, alimentación parenteral y el más importante, la prematuridad.

El tratamiento, salvo situaciones especiales, se basa en el empleo de fluconazol. La prevención más efectiva está fundamentada en la transmisión, tanto en las manos del personal sanitario como el cuidado de los catéteres. La profilaxis farmacológica ha demostrado resultados opuestos, por lo que establecer conclusiones generales no es apropiado.

Conclusión:

Al ser una entidad tan baja en incidencias generales, la mejor medida se basaría en la vigilancia y buen uso de protocolos de actuación en cada Unidades de Cuidados Intensivos.

ABSTRACT

Objective:

Conduct a review and update of the current literature on *Candida parapsilosis* infection in newborns, the study focusing on the uniqueness of the pathogen, risk factors, prevalence, prevention and treatment.

It is a fact that most often infants, particularly those of low gestational age, with bacterial infections survive. Well in part by improving their attention and knowledge of the conditions of premature as antibiotics in use today. All these factors make fungal infections are increasing in frequency. The most frequent fungal microorganism *C. albicans*, this paper attempts to discuss the second frequency, or even the first in a some series ,*C parapsilosis*.

Methods:

Literature review of articles found by search for key terms in specialized websites

Results:

C parapsilosis is the fungus that more colonization and sistemic infections in neonatal Intensive care produces. The risk factors are: Intravenous catheter, muco-cutaneous colonization, hiperglucemia, inmusupresion, parenteral feeding, and the most important, prematurity.

Except in special situations, the treatment is fluconazol. The prevention more effective is to stop the transmision. The profilaxis has shown differents outcomes, so it is hard to make general conclusions.

Conclusion:

As such low incidences entity in general, the best measure would be based on the monitoring and proper use of protocols in each intensive care units.

INTRODUCCIÓN

Aspectos generales de *Candida Parapsilosis*

Características microbiológicas de *C. parapsilosis*. Generalidades

Las especies del género *Candida*, son levaduras, redondeadas, en las que la formación de hifas y clamidoconidios son características distintivas. La identificación de especies de Cándida está basada en las características bioquímicas, enzimáticas y morfológicas. *Candida albicans* es la levadura patógena más conocida de esta familia. La mayoría de especies, crecen en el agar de Sabouraud, e incluso en agar sangre¹.

Candida parapsilosis es un microorganismo diploide redondeado que produce pseudohifas. Desde el año 2005, *C parapsilosis* fue dividida en tres grupos genéticos distintos que se clasificaron como especies diferentes. El primer grupo se denomina *C parapsilosis* sensu stricto, y los grupos dos y tres fueron renombrados *C orthopsilosis* y *C metapsilosis* respectivamente. Además de lo citado anteriormente, existen una serie de factores característicos que modifican la virulencia de *C parapsilosis*:²

- Adherencia
- Secreción de enzimas hidrolíticas (Proteinasas aspárticas, fosfolipasas, lipasas)
- Formación de biofilm

Es un microorganismo que se ha aislado frecuentemente en piel y uñas de profesionales de la salud, como flora habitual, y por tanto, como muchos otros microorganismos, produce infecciones en catéteres, dispositivos de alimentación y protésicos, y en inmunodeprimidos².

Así pues los neonatos, especialmente los de bajo peso, intubados, con catéteres, o cualquier hecho que comprometa la integridad de la piel, son especialmente vulnerables a este patógeno. Dentro de todo el espectro de posibles infecciones que puede generar, haré referencia solamente a las infecciones sistémicas, que son las que nos ocupan esta revisión.

Infecciones sistémicas, generalidades de *C parapsilosis*

C albicans ha y continua siendo la especie de Cándida más frecuentemente responsable de cuadros de infección fúngica sistémica. Sin embargo, desde los

años 80 hasta hoy, se ha visto un incremento de las especies llamadas, no *albicans*, siendo la más frecuente *C parapsilosis*. Incluso en America Latina, existen algunas series en las que *C parapsilosis* ha sido el principal agente causal de funguemia³.

Clínicamente se manifiesta como: fiebre (100%), shock séptico (22%) y fallo renal (10%).

Acorde con algunas series, en neonatos, es más probable que la funguemia sea por *C Parapsilosis* que por *C albicans* (20/4), así como en pacientes con catéteres intravasculares por los que han recibido antifúngicos (26/6), nutrición parenteral (54/33), o han sido trasplantados (16/2). Sin embargo *C albicans* es más frecuente que *C parapsilosis* en pacientes ancianos y diabéticos⁴. Sin embargo al ser estudios realizados en distintas unidades de diversos países, la incidencia y el tratamiento varía de una unidad de intensivos a otra.

Siendo una infección de carácter nosocomial, la prevención debe hacerse sobre el personal y sobre el paciente que posea más de un factor de riesgo.

Situación actual

En las últimas dos décadas las publicaciones en relación a este agente patógeno han incrementado considerablemente: Series de casos, meta análisis, artículos de revisión, estudios observacionales.

Habiéndose evidenciado su incremento en estos últimos años, el siguiente reto es su diagnóstico, tratamiento y prevención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión sistemática, se realizó una búsqueda en PubMed de artículos publicados en los 5 últimos años usando los términos "Candida parapsilosis" y "neonate".

La búsqueda proporcionó un total de 276 artículos de los que se seleccionaron 22 para la realización de este trabajo.

Criterios de inclusión:

Publicaciones que fueran más representativas de nuestro medio (España y Europa) con pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos neonatales. Se incluyeron estudios observacionales (cohortes retrospectivas, casos y controles) así como estudios generales de características microbiológicas, guías clínicas y otras revisiones sistemáticas.

Las referencias hechas en los estudios a las infecciones por este mismo microorganismo en adultos no han sido incluidas.

Fueron seleccionados los trabajos publicados en inglés o castellano.

Objetivo:

Obtener una revisión de las publicaciones actuales sobre la infección por *C parapsilosis* en neonatos que nos permita establecer un conocimiento general sobre la misma tanto en las características microbiológicas, clínica, complicaciones, factores de riesgo, tratamiento y prevención.

RESULTADOS

Aspectos moleculares de *Candida Parapsilosis*

Siguiendo con lo anteriormente en el capítulo de introducción, nos queda delimitar lo que identifica realmente a *C Parapsilosis*. Todas las especies pertenecientes al grupo (*C parapsilosis*, *orthopsilosis* y *metapsilosis*) poseen el triplete CTG, el cual traduce ese mismo codón a serina, antes que a leucina⁵.

El genoma de 6 especies de *Candida* fue secuenciado en 2009, entre ellas estaba *C parapsilosis*, y se vio que sus cromosomas diploides eran altamente homogéneos, con un sólo nucleótido polimorfo dentro de las secuencias de microsatélites SNP, lo que se observó con una frecuencia de 1/5000⁶.

Los microsatélites son secuencias de ADN de entre 2 y 6 pares de bases que se repiten de manera consecutiva, las variaciones en las repeticiones crean diferentes alelos. El estudio de estas regiones del ADN se utiliza para grandes muestras poblacionales o estudios de parentesco. Estos microsatélites son las diferencias principales en el genotipo entre *C parapsilosis*.

¿QUÉ CARACTERÍSTICAS LE CONFIEREN SU ESPECIAL VIRULENCIA?

Anteriormente comentábamos que los factores más característicos de la virulencia de *C parapsilosis*, entre ellos tenemos las **pseudohifas** las cuales poseen cadenas de aminoácidos, y, a diferencia de las hifas verdaderas de *C albicans*, son menos adhesivas a la célula hospedadora, pero a su vez, son más difíciles de fagocitar. Lo que explicaría que las infecciones por *C parapsilosis* sean menos frecuentes pero más virulentas que por *C albicans*. La nistatina disminuye esa capacidad adherencial de manera más marcada⁷, sin embargo los aminoácidos estimulan la formación de gemas de desarrollo de pseudohifas⁸, lo que explicaría porque las soluciones de alimentación son un medio de entrada frecuente para este microorganismo. De hecho se ha visto que los cultivos de los aislamientos de orina tenían casi el doble de la tasa de adherencia de los aislamientos de sangre. Estas observaciones sugieren que las cepas con mayor capacidad para la adhesión pueden tener una mayor probabilidad de invadir el sistema nervioso central (SNC) o establecer la infección de las vías urinarias⁸.

La adherencia de las pseudohifas lleva al paso siguiente de la colonización, la **formación de biofilm**, que es más delgado y menos complejo que el de *C albicans*, pero que sin embargo es igualmente resistente a la anfotericina y a los azoles⁹. La formación de biopelículas es un importante factor de virulencia para varias especies de *Candida*, ya que limita la penetración de antifúngicos a través de la matriz, confiriendo resistencia significativa a la terapia, además de protección frente a la respuesta inmune del hospedador². También es importante remarcar, la rapidez de crecimiento en concentraciones elevadas de glucosa. En modelos animales se ha documentado que la infección por *C parapsilosis* es menos virulenta que la infección por *C albicans*, sin embargo una serie de factores confieren a la primera una cierta ventaja en el ambiente hospitalario; la formación de biofilm rápida que antes hemos expuesto, se ve favorecida por la adherencia al plástico de los catéteres. En *C. parapsilosis*, se han descrito cuatro morfologías de colonias distintas, las células de estas colonias difieren en su capacidad para invadir un sustrato de agar y en su grado de formación de biofilm. El cambio fenotípico se observó con mayor frecuencia en *C parapsilosis* que en *C albicans*, pero pocos aislamientos fueron clasificados por tener aumentada su virulencia en base a únicamente este atributo⁸.

En cuanto a la síntesis de **enzimas hidrolíticas**, las principales son hidrolasas, proteasas, fosfolipasas y lipasas. Estas causan destrucción tisular, de todas ellas la más estudiada es la proteasa aspártica 1 (SAPP 1). Se ha estudiado que los portadores de esta cepa mutante, son hipersusceptibles a la opsonización, y también que su capacidad de daño a la célula hospedadora está disminuida¹⁰.

Las conclusiones sobre la virulencia llevadas a cabo por Bliss et al⁸, se resumen en dos puntos principales:

- Las medidas de posibles factores de virulencia muestran una variabilidad sustancial entre los aislados clínicos de la misma especie.
- La expresión de rasgos de virulencia se asoció con los resultados clínicos relevantes en estos pacientes.

Comparación con *Candida albicans*

La comparación es obligada, *C albicans* siempre ha sido la especie más frecuentemente encontrada en las infecciones fúngicas sistémicas. Para empezar hay que conocer cómo es la epidemiología actual en las Unidades de Cuidados Intensivos pediátricas.

Estudiando los porcentajes de infección por *C parapsilosis* en todas las infecciones por *Candida* en neonatos de un total de 37 estudios, es de un 33,47% (95% CI, 30.03, 37,31). Comparando los estudios realizados antes del 2000 y después de esa fecha, no se encontraron diferencias significativas (33,53% vs 27,90%) ¹⁰.

En el estudio de Ester Santos Et Al¹¹, se estudiaron a 48 pacientes, donde *C parapsilosis* fue la especie aislada con mayor frecuencia (n=16), seguida de cerca por *C albicans* (n=13). Veinte de los casos procedían de la sala de neonatología, coincidiendo con el número de aislamientos de *C parapsilosis*.. *C parapsilosis* es ya el hongo más frecuente en algunos hospitales de Europa, Asia o América del Sur¹². Teniendo en cuenta que nos referimos a unidades de cuidados intensivos, la flora invasora típica de cada unidad cambian incluso en la misma ciudad, cada Unidad de Cuidados Intensivos tiene sus microorganismos más frecuentes.

Sin embargo, otros estudios, como el de Hua S et al ¹², de 37 pacientes, en 11 de ellos se encontró *C parapsilosis*, en comparación con los 13 casos, donde se cultivó *C albicans*.

Las factores de los pacientes también merecen ser revisados (*tabla 1*), en el estudio de Hua S et al ¹², se encontraron diferencias en el grupo de *C parapsilosis*, que demostró tener más incidencia en los bebés de bajo peso (1331.8 +/- 252.41) y mayor estancia hospitalaria (69.909+/- 20.782). Por otra parte no se encontraron diferencias en los factores perinatales tales como: Género, sufrimiento fetal, parto por cesárea, infección de líquido amniótico, ruptura prematura de membranas, o fiebre durante el parto. Existen otra serie de factores estudiados, con los que tampoco se evidenció asociación, tales como: Fotocoagulación láser, ligadura del ductus arterioso, administración de surfactante, vancomicina o ventilación mecánica. Sin embargo, existen factores de riesgo que se han visto más relacionado con la sepsis por *C parapsilosis*: La administración de imipenem y cilastatina de sodio, la estancia prolongada en el hospital, uso de cefalosporinas de 3^º generación en nacidos con bajo peso extremo.

Las manifestaciones clínicas comienzan por la candidemia, que es la infección fúngica más frecuente. La incidencia en el lactante es de 3,8/100000, en neonatos la incidencia es hasta 4 veces superior¹³. La especie más aislada en unas series es *C albicans* (40-60%)¹³, sin embargo en otras en *C parapsilosis*^{10, 11,13}.

En cuanto a las complicaciones, *C parapsilosis* presentó más incidencia de retinopatía, neumotórax y drenaje torácico.

La mortalidad global es muy elevada, sin embargo en pediatría es difícil de evaluar por los escasos reportes, lo que sí se conoce es que la mortalidad de la candidemia es 3,6 veces mayor que la bacteriemia.

Evaluando sólo la mortalidad de la candidemia, oscila en unos estudios entre 40 y el 60%¹¹, mientras que en otros se mantiene entre 10 y el 25%^{15,16}. Llega al 44% a los 30 días del diagnóstico en determinadas series de pacientes pediátricos¹³. *C parapsilosis* se encuentra en torno al 10.02% (Evaluación de 11 estudios 95% CI 7.66, 13.12), frente a un porcentaje de *C albicans* del 12.97% (Evaluación de 23 estudios 95% CI 12.65, 13.29), siendo la mortalidad global de todas las infecciones por *Candida* 14.50% (95% CI 9.54, 22.03). No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los resultados de estos estudios.¹⁰

Factores de riesgo

Como factores más importantes detectados en nuestro medio¹³ son:

- Catéteres intravenosos centrales: Un importante factor de riesgo, ya que *C parapsilosis* tiene especial facilidad para adherirse al material de estos dispositivos. Por otra parte no se ha demostrado que los catéteres periféricos sean un factor de riesgo¹²
- Colonización cutáneo mucosa: Un hecho fisiológico que sucede tras el nacimiento y el contacto piel con piel con la madre. En los recién nacidos que ingresan en UCI, el 5-10% están colonizados por *Candida*, y en los de bajo peso, este porcentaje es algo mayor. Si aumenta la estancia hospitalaria una semana, la colonización asciende al 50%. Incluso hasta el 64% si llega al mes.

- Antibioterapia específica: La destrucción del ecosistema bacteriano es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas. Específicamente, el uso de imipenem más cilastatina de sodio y cefalosporinas de 3º generación ^{12,10}
- Hiperglucemia: Es conocido que disminuye la capacidad defensiva del huésped, altera la opsonización y la regulación de los genes de adhesión de las proteínas¹². A su vez la hiperglucemia favorece el crecimiento fúngico, y, en este caso, la formación de biofilm.
- Factores que alteren la inmunidad del huésped: La respuesta inmune más importante frente a las infecciones fúngicas es la respuesta de tipo celular.
 - Pérdida de barrera cutánea: Ya sean heridas, quemaduras, o cómo puede ser más frecuente en esta franja de edad, enfermedades que comprometan la integridad de la piel.
 - Pérdida de la acidez gástrica: El empleo de inhibidores de la bomba de protones en las unidades de UCI
 - Corticoterapia
 - Neutropenia o otras enfermedades que alteren la capacidad inmune
- Nutrición parenteral: Como se ha expuesto anteriormente, las soluciones glucosadas favorecen el desarrollo del biofilm, pero además, los aminoácidos que contienen estas soluciones estimulan la gemación de las pseudohifas, con lo que la adherencia del hongo aumenta^{8,12}.
- Prematuridad: El factor de riesgo más importante, ya que reúne condiciones expuestas previamente, inmadurez del sistema inmune, defectos de la quimiotaxis, fagocitosis y producción de citocinas y anticuerpos. El paciente prematuro está sometido a más procedimientos médicos invasivos.

Existen otros factores de riesgo que son significativos para la candidiasis en adultos, pero no lo son para los neonatos: Diabetes, pancreatitis aguda o ventilación mecánica¹².

En cuanto a la ventilación mecánica, no es un factor de riesgo, pero si se considera que un uso mayor de 60 días aumenta el riesgo de muerte¹⁷.

La colonización en los neonatos se produce durante el paso por el canal del parto, ingesta de levaduras, o contaminación por parte del personal sanitario. De hecho, se ha detectado que *C parapsilosis* es un microorganismo portado por hasta un 19% del personal sanitario en unidades de UCI neonatales¹⁴.

Es muy importante identificar a los pacientes con factores de riesgo, además de generar estrategias de prevención primaria dentro del personal que trabaja en este tipo de unidades, así como algoritmos de tratamiento eficaces.

Epidemiología

Los porcentajes de infección por *C parapsilosis* son más bajos en Europa 19,10% (95% CI 7.44, 49.03), seguidos por Asia 24.71% (95%CI 6.57, 92.92), América del Sur 29.06% (95% CI 2.58, 327.86), América del Norte 33.78% 95% CI 30.26, 37.71) y Australia 35.77% (95% CI 3.33, 384.32)¹⁰

La incidencia más elevada de infección por *C parapsilosis* se detectó en el primer año de vida, centrándose la mayoría en la población neonatal (38,8casos/100.000 menores de un año) ¹³. En un estudio poblacional hecho en Barcelona, que englobaba a todas las Unidades de cuidados intensivos, se apreció una incidencia de 32,6 casos de candidemia por 100.000 recién nacidos, donde la especie más frecuentemente aislada (67%) fue *C parapsilosis*. De todos ellos, el 63% de los pacientes eran de extremo bajo peso (<1 Kg) y el 25% de bajo peso (<1,5Kg). La mortalidad en esta serie llegó al 21%¹³.

En el estudio realizado por Le J et al, de 96 pacientes que incluyeron en el estudio, 11 fallecieron de candidiasis invasiva. Comparando con los pacientes que sobrevivieron, los fallecidos presentaban una edad gestacional mucho menor (27 y 24 semanas), También precisaron de mayor uso de ventilación invasiva¹⁷.

Clínica

Comenzando por la colonización, está la candidemia, que por definición no tiene unas manifestaciones clínicas características, y menos aún si nos referimos a población pediátrica. Síntomas tales como: Apnea, hipotensión, trombopenia, distensión abdominal, disstress respiratorio, letargia o intolerancia a la alimentación, pueden ser indicativos, pero nunca diagnósticos.

El problema estriba en la inespecificidad de los síntomas, tanto es así que el paso directo a shock o fallo multiorgánico no es infrecuente. La sepsis en los recién nacidos se clasifica en precoz (3-5d) o tardía (7d-3meses). La precoz se inicia intraútero, la tardía es en su mayor parte una infección local que pasa a vía hematogena. La sepsis por *Candida* es, si no se demuestra lo contrario, una infección nosocomial^{10,13}.

Complicaciones

La población estudiada son neonatos, la mayoría de bajo peso (<1,5 Kg), que además de las posibles complicaciones derivadas de su condición, pueden presentar más dificultades si sumamos el hecho de una invasión sistémica. Todas las complicaciones posteriormente expuestas se encuentran dentro del posible desarrollo de la candidiasis diseminada o su curación.

La presencia de candidemia implica siempre, necesariamente, asumir que el paciente tiene una meningoencefalitis¹⁷ De hecho la mitad de los neonatos están en riesgo de sufrir alteraciones del neurodesarrollo¹⁷, luego la complicación más preocupante deriva de esta condición.

- Candidiasis del sistema nervioso central: La triada típica, fiebre, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia, que puede pasar desapercibida en los neonatos. De manera tardía pueden aparecer alteraciones del neuro-desarrollo, tanto intelectuales, como motoras o incluso sensitivas¹⁷.
- Endoftalmitis: Su diagnóstico requiere aspiración del humor vítreo, y es obligado a todos los pacientes con candidemia ya que la afectación se encuentra entre el 2 y el 16%, de manera habitual en forma de coriorretinitis aislada sin afectación intravítreas¹⁸.

- Artritis: Está más en relación con el uso del catéter. Su incidencia se encuentra en aumento¹³. El periodo que transcurre entre que aparece la candidemia, hasta la artritis, es de 2-3 semanas, aunque existen casos descritos de hasta 1 año después. La diseminación hematógena llega a alcanzar la articulación hasta en un 20% de los casos¹⁹.
- Endocarditis: Los neonatos tienen una frecuencia aumentada de cardiopatías congénitas, y estas son un factor predisponente, junto con la candidemia, para la endocarditis. Ante cambios en la auscultación hay que sospechar, así como en embolias periféricas o corioretinitis²⁰. El diagnóstico se hace en base de los criterios de Duke clásicos de la endocarditis.
- Candidiasis urinaria: Aparte de las condiciones del periodo neonatal, se encuentran otros factores de riesgo: Inmunodepresión, anomalidades congénitas del riñón y vías urinarias, obstrucción del flujo urinario y/o de las catéteres intravesicales. Prácticamente la mitad de los pacientes con candidemia tiene urocultivo positivo¹³. De todos los afectados por candidiasis renal, la mitad tienen la primera ECO renal normal, lo que nos haría pedir una segunda ECO para confirmar^{21,24}.

Diagnóstico

Para tener un resultado de laboratorio valorable, hay que coger la mejor muestra posible del probable foco de infección. El diagnóstico de cualquier micosis pasa por una serie de procedimientos para su identificación:

- Observación directa: Mediante la tinción de gram se verán estructuras levaduriformes del género *Candida*. Siempre debe realizarse después el cultivo micológico para identificar el género. En ocasiones presenta mayor sensibilidad que el cultivo, ya que puede verse inhibido en paciente que hayan recibido algún tratamiento antifúngico.
- Cultivo Micológico: El método más utilizado para la identificación del agente y el estudio de la sensibilidad in vitro. A las 24-48h se pueden aislar la mayoría de las levaduras. En el caso de infecciones profundas, la difícil obtención de muestra, puede entorpecer el diagnóstico. El hemocultivo tiene una baja sensibilidad para la detección de candidemias (40-60%)
- Detección de antígeno de manano: El manano es un antígeno de pared predominante en *C albicans*, *C tropicalis* y *C glabrata* con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 93%.
- Detección de anticuerpos antimicelio: Uso de anticuerpo IgG IFA anti *C albicans*, tiene una sensibilidad del 84.4% y una especificidad del 94.7%
- Detección de antígeno de glucano: El glucano es el componente de la pared fúngica que se libera durante la infección, y por ello, puede encontrarse en los distintos tipos de líquidos biológicos durante la infección. No sólo en las candidiasis, también en las aspergilosis, infección por pneumocistis y algunas criptococosis.
- Detección de material genético: El diagnóstico por PCR en micología está aún desarrollándose. Muchos laboratorios poseen sus propias técnicas, pero no están estandarizados los valores de sensibilidad ni especificidad¹³.

Todas estas técnicas diagnósticas del estudio de las micosis y candidiasis nos llevan a deducir que las más utilizadas en el medio hospitalario hoy en día para

identificar a *C parapsilosis* se limitan al cultivo. Para los estudios revisados, la detección se llevó a cabo mediante la genotipificación molecular, un procedimiento muy sensible y específico, pero más caro, con lo que no es útil para la práctica clínica. Para esta evitar este posible retraso diagnóstico, y poder definir mejor a los posibles pacientes afectados, el grupo de consenso **EORTC/MSG** ha categorizado los criterios de candidiasis invasiva:

1. Infección probada

- Examen microscópico directo, histopatológico o citológico de *Candida* que demuestre hifas o pseudohifas en material estéril obtenido por punción aspiración con aguja fina o biopsia de órgano estéril
- Cultivo microbiológico positivo a cualquier especie de *Candida* en material estéril procedente de órgano estéril que muestre alteraciones clínicas o radiológicas compatibles con infección por *Candida*
- Hemocultivo positivo para *Candida*

2. Infección probable: Se requiere un criterio de huésped, 1 criterio clínico y 1 micológico

- Criterio de huésped
 - Neutropenia $<0,5 \times 10^9/L$ de más de 10 días de duración
 - Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
 - Uso de esteroides $>0,3 \text{mg/Kg/día}$ durante más de 3 semanas
 - Tratamiento inmunosupresor sobre células T (Ciclosporina, anti-TNF, alemtuzumab, etc...) o análogos de nucleósidos en los 90 días previos.
 - Inmunodeficiencia congénita grave
- Criterio clínico: Uno de los siguientes tras un episodios de candidemia en las 2 semanas previas
 - Microabcesos en hígado o bazo
 - Exudados retinianos en examen oftalmológico
- Criterio micológico

- Prueba directa (Citología, microscopía directa cultivo) de material no estéril (esputo, lavado broncoalveolar, piel, etc...)
 - Prueba indirecta: β -glucano positivo en suero
3. Infeccción posible: Casos que cumplan 1 criterio del huésped y un criterio clínico pero que no cumplan el criterio micológico

Tratamiento

El tratamiento de una sepsis pasa por dos elementos principales:

MANEJO DEL CATÉTER

Localizar la puerta de entrada, algo imprescindible en cualquier tipo de sepsis para poder indicar el mejor tratamiento. En estos casos, el catéter es muy orientativo de infección fúngica, y de hecho, un día de retraso en la retirada del catéter se ha visto que está relacionado con una persistencia del hemocultivo positivo una media de 3 días¹⁰. Sumado a esto, un estudio de realizado por National Institute of Child Health and Human Development, encontró que un retraso mayor de 2 días en la retirada del catéter en lactantes con hemocultivo positivo, estaba asociado a una mayor mortalidad y una mayor afectación del neurodesarrollo²².

La persistencia mayor de candidemia durante 5 días o más, está asociada a un incremento del riesgo de diseminación oftalmológica, renal o cardíaca comparado con lactantes con menor duración de la candemias¹⁰.

Luego debe asumirse que la primera medida irá encaminada a retirarlo o no, según sus características. Siempre hay que tener en cuenta que la presencia de catéter no implica que el foco de infección se encuentre ahí.

- Se demuestre por cultivo cuantitativo periférico y de catéter que el foco se encuentra en el mismo catéter intravascular.
- Flebitis o cualquier signo de infección cercano a la puerta de entrada.
- Si existe shock o sepsis grave.
- Persistencia de hemocultivos positivos tras 72h de inicio de tratamiento.
- Candidemia por una especie sensible a azol que el paciente recibía como profilaxis.
- Candidemia por *C parapsilosis*.
- Si existe endocarditis o factores de riesgo para la misma¹³

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

El retraso en la administración de tratamiento está asociado a una mayor duración de la hospitalización, tanto en planta como en unidades de cuidados intensivos, y mayor uso de la ventilación mecánica¹⁷. Puede llevarse a cabo con dos antifúngicos: Fluconazol o anfotericina B

Fluconazol

No es activo frente a *C krusei* ni *C glabatra*. En nuestro país, y en general en toda Europa, es el que se considera de elección^{13,12}. Es un fármaco muy hidrosoluble, que alcanza concentraciones muy altas en orina sin metabolizar y atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que confiere una ventaja en el tratamiento de la meningoencefalitis que siempre hay que asumir en estos pacientes.

Según diferentes estudios, el tratamiento está estandarizado de diferentes maneras. En el estudio de Hua S, et al¹², en candidiasis diseminada el fluconazol fue administrado entre 6-40 días, siendo el período de tiempo principal 2-3 semanas. Además del antifúngico se administró algún otro antibiótico (imipenem, piperacilina...), nutrición parenteral y tratamiento sintomático.

Acorde a las recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, ante la presencia de hemocultivo positivo para *Candida* se comenzará tratamiento con fluconazol salvo:

- Factor de riesgo de infección grave: Infección metastásica, sepsis con inestabilidad hemodinámica, neutropenia)
- Especie de *Candida* resistente a fluconazol

En cualquiera de estos casos se recomienda el uso de una equinocandina, o de la anfotericina B liposomal²³.

En el caso de la sepsis, se inicia tratamiento con fluconazol en los casos anteriormente comentados. Sin embargo en los casos de afectación clara del sistema nervioso central (síntomas o punción lumbar positiva), en los que interesa un fármaco con una actividad fungicida más potente, se prefiere Anfotericina b liposomal. Una vez se estabilice el paciente, se cambia a fluconazol. Las equinocandinas en nuestro medio se limitan a situaciones urgentes, de resistencia o toxicidad, donde no podemos utilizar otros antifúngicos. La duración del tratamiento está estandarizado hasta 3 semanas

desde el último hemocultivo positivo. Se recomienda de igual modo realizar un estudio de infección de despistaje de las posibles metástasis de la infección^{10, 13}:

- Endoftalmitis → Fondo de Ojo: Con afectación del vítreo, se recomienda una vitrectomía con inyección de anfotericina B intravítreo, así como alargar el tratamiento un mínimo de 4-6 semanas¹³.
- Artritis: según las recomendaciones de las Guías IDSA 2009, al tratamiento médico debe añadirse el tratamiento quirúrgico en todos los casos. Fluconazol una mínima de 6 semanas¹⁶.
- Endocarditis → ECO cardio: Los neonatos son una excepción para el tratamiento de la endocarditis fúngica en presencia de sepsis, ya que se limita a tratamiento médico. Anfotericina B liposomal con valoración a fluconazol en cepas susceptibles junto a estabilidad clínica, y hemocultivos negativos. La cirugía de reemplazo valvular se realiza siempre que se exista otra causa concurrente o alguna complicación¹³.
- Candidiasis urinaria → ECO renal: en pacientes con candiduria asintomática sin factores de riesgo, siempre que lleven cateterizada la vía urinaria, se recomienda la retirada del mismo para resolver el cuadro¹⁶. El fármaco de elección es el fluconazol, sin necesidad de alargar el tratamiento en los casos de sepsis. Si existen complicaciones como la abcesos, bola fúngica se recomienda tratamiento quirúrgico. Si existen micetomas, siempre que no exista obstrucción urinaria puede optarse por un tratamiento antifúngico sistémico^{21,24}.

Anfotericina B:

Es un antifúngico que sólo puede administrarse por vía intravenosa. Es nefrotóxico, produce hipopotasemia e hipomagnesemia, así como fiebre.

Acorde al metanálisis de Mohan P et al¹⁰, el antifúngico de elección es anfotericina b. Su administración debe prolongarse hasta que al menos dos cultivos seguidos, se encuentren libres de crecimiento de *C parapsilosis*, lo que se traduce en un periodo desde el último cultivo positivo de 2-3 semanas. Este estudio considera que la duración de la anfotericina B se debe prolongar ante la existencia de:

- Meningoencefalitis: 4 semanas
- Endoftalmitis: 6-12 semanas
- Endocarditis: 6 semanas mínimo

Acorde con las guías terapeúticas seguidas en otros estudios, el inicio de la terapia se lleva a cabo con Anfotericina B, el cambio a fluconazol se realiza cuando el paciente presenta una mejoría clínica evidente¹⁷.

Recientemente se ha encontrado que la Anfotericina B liposomal, usado en sepsis por cualquier *Candida*, tiene índice de mortalidad y fallo terapeútico mayor que los encontrados en pacientes tratados con Anfotericina convencional o fluconazol²⁴.

INICIO DEL TRATAMIENTO

Los estudios que evalúan los resultados de las terapias empíricas en las sepsis por *Candida* en adultos son más numerosos que los realizados en neonatos. De todas maneras, los pocos estudios realizados al respecto, han encontrado que no hay diferencias significativas en muertes o en enfermedad diseminada, entre los neonatos que recibieron terapia antifúngica empírica y los que la recibieron basándose en las sensibilidades del agente etiológico^{17,25}. Si encontraron una incidencia menor de trastornos del neurodesarrollo en un seguimiento a 18 y 22 meses de edad en el grupo tratado empíricamente, lo que indica que el tratamiento empírico puede tener beneficios²⁵. De todas maneras ambos estudios se realizaron de manera retrospectivas y sobre poblaciones muy pequeñas, por lo que la extrapolación de sus resultados a la población general carece de suficiente validez.

Profilaxis

Atajar la transmisión horizontal es la medida principal que debemos reseñar. La correcta higiene de manos del personal sanitario es primordial, puesto que, recordemos, es la principal fuente de infección^{2,10,13}. Así pues, el adecuado cuidado del catéter venoso central también es importante para evitarlo.

Existen otra serie de medidas generales encaminadas a prevenir las infecciones en esta población: Inicio de la alimentación materna temprano intentando sustituir paulatinamente el aporte calórico recibido por el catéter, buen uso de

antibióticos, reducir el uso de glucocorticoides e inhibidores de la bomba de protones¹⁰.

En algunas unidades de cuidados intensivos utilizan la profilaxis con fluconazol en recién nacidos que posean más de un factor de riesgo para prevenir la infección fúngica. Se realiza dependiendo de unidades y han obtenido diferentes resultados. En un meta-análisis llevado a cabo sobre 638 pacientes, recién nacidos de bajo o extremo bajo peso con otro factor de riesgo, se encontró que un uso profiláctico del fluconazol reducía significativamente el riesgo de infección (RR 0.23) pero no la mortalidad²⁶. En un seguimiento realizado a un grupo de recién nacidos de extremo bajo peso hasta los 8-10 años, quienes habían recibido fluconazol como profilaxis en el periodo neonatal, no se encontraron efectos adversos en su neurodesarrollo ni en su calidad de vida posterior²⁷.

El uso del fluconazol como prevención podría generar resistencias. De hecho en un estudio realizado en Finlandia, el uso de fluconazol como prevención durante 4 años resultó negativo a largo plazo puesto que aparecieron infecciones por *C parapsilosis* resistentes a fluconazol²⁷. Sin embargo otras series, encontraron que la profilaxis con fluconazol disminuía la mortalidad, la incidencia de infecciones fúngicas invasivas y era coste-efectivo²⁸.

Por otra parte el uso de caspofungina como profilaxis si se ha visto claramente asociado a un incremento de la incidencia de infecciones sistémicas por *C parapsilosis* resistente. De hecho se considera al grupo de las equinocandinas un tercer escalón de tratamiento por este motivo²⁹.

En cuanto a la infección de catéter, existen ciertos estudios que demuestran que el sellado del catéter con Anfotericina B liposomal o equinocandinas puede erradicar la infección del catéter y de ese modo no tener que retirarlo. No obstante, no existen recomendaciones al respecto¹³.

DISCUSIÓN

Conclusiones:

C. parapsilosis se está convirtiendo en un patógeno muy importante en la práctica clínica. Su auge en estos últimos años justificaría un estudio pormenorizado en las unidades de cuidados intensivos, tanto para conocer su presencia, su prevalencia y lo más importante, estrategias de tratamiento y prevención.

Los factores de riesgo demostrados son: Presencia de catéteres intravenosos, uso de imipenem o cefalosporinas, colonización cutáneo mucosa, hiperglucemia, inmunosupresión, alimentación parenteral y el más importante, la prematuridad.

El inicio de tratamiento, como todas las sepsis, debe hacerse de forma empírica lo más pronto posible. Y aunque en algunos trabajos no han encontrado diferencias significativas en la evolución de los pacientes al comenzar el tratamiento de manera empírica, como basados en antibiograma, todos ellos son estudios realizados con un número de pacientes reducido y unos criterios de inclusión muy restrictivos, por lo que la validez externa es cuestionable.

En cuanto a la prevención, se han encontrado resultados opuestos de resistencias nuevas al fluconazol usado como profilaxis.

En general, es difícil establecer criterios inamovibles para la incidencia de esta entidad, así como su tratamiento o prevención. Por lo que es aconsejable realizar una vigilancia de cada Unidad de cuidados intensivos para conocer los microorganismos habituales.

Limitaciones del trabajo:

La mayoría de los trabajos se han realizado siendo diseñados como estudios de series de casos sobre un número de pacientes muy pequeño, por lo que la generalización de conclusiones a partir de ellos carece de validez. Por otra parte los criterios de candidiasis diseminada, candidemia o sepsis por *Candida* son diferentes, por lo que es un obstáculo para establecer conclusiones generales.

ANEXOS

Tabla1¹²

	<i>C. albicans</i>	n	<i>C. parapsilosis</i>	n	t/t'	p
	$\bar{x} \pm s$		$\bar{x} \pm s$			
Gestational age	31.00±2.769	13	29.546±1.695	11	1.516	0.144
Birth weight	1721.2±589.08	13	1331.8±252.41	11	2.160	0.045*#
Maternal age	28.923±4.291	13	28.727±5.951	11	0.093	0.926
PROM time (h)	26.375±42.315	8	76.60±122.431	5	-1.085	0.301
Apgar scoring						
1 minute	8.308±1.974	13	7.182±2.786	11	1.156	0.260
5 minutes	9.307±1.032	13	8.546±2.162	11	1.071	0.303#
10 minutes	9.846±0.376	13	8.909±1.640	11	1.854	0.091#
Treatment situation						
Hospital days	38.385±19.923	13	69.909±20.782	11	-3.787	0.01*
Fungal infection days	19.00±10.609	13	20.182±12.032	11	-0.222	0.827
Antifungal therapy days	16.714±11.265	13	24.833±10.998	11	-1.309	0.317
Mechanical ventilation days	12.00±4.359	3	22.375±18.852	8	-0.915	0.384

*p<0.05~# equal variances not assumed.

PROM: Premature rupture of membranes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sherris. Microbiología médica 4^a edición
2. Rogelio de J. Treviño-Rangel, José Gerardo González-González, Elvira Garza González, Gloria M. González. 1 Candida parapsilosis, una amenaza desafiante.
3. González GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol* 2008;46:2902-2905
4. David Trofa, Attila Gácser, and Joshua D. Nosanchuk, *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Oct; 21(4): 606–625.
5. Santos MA, Tuite MF. The CUG codon is decoded in vivo as serine and not leucine in *Candida albicans*. *Nucleic Acids Res.* 1995;23:1481–1486.
6. Butler G, Rasmussen MD, Lin MF, et al. Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight *Candida* genomes. *Nature.* 2009;459:657–662
7. Ellepola AN, Panagoda GJ, Samaranayake LP. Adhesion of oral *Candida* species to human buccal epithelial cells following brief exposure to nystatin. *Oral Microbiol Immunol.* 1999;14:358–363
8. Bliss JM, Wing AY, Bhack G, Laforce-Nesbitt S, Taylor S, Tan S, Stoll B, Higgins R, Shankaran S, Daniel K, Benjamin Jr. *Candida* Virulence properties and adverse clinical outcomes in neonatal candidiasis. *J pediatr*
9. Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitopoulou M, et al. Differential activities of newer antifungal agents against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:357–360.

10. Mohan P, Holland L, Butler G, Gacser A, M Bliss J. Candida parapsilosis is a significant neonatal pathogen: A systematic review and meta-analysis
11. Ester Santos P, Córdoba S, Carillo-Muñoz A et al. Epidemiología de las fungemias en un hospital pediátrico de alta complejidad. Rev Iberoam Micol, 2010; 27(4): 200-202
12. Hua S, Huang J, Wu Z, Feng Z. A comparision study between candida parapsilosis sepsis and candida albicans sepsis in preterm infants. The Turkish Journal os Paediatrics 2012; 54: 502-508
13. Figueras C, Díaz Heredia C, García JJ, Navarro M, Ruiz-contreras J et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. An Pediatr (Barc) 2011; 74(5): 337. e1-337.e17
14. Verma A, Wade JJ, Cheeseman P, Samaroo B, Rela M, Heaton ND, et al. Risk factors for fungal infecctiones in pediatric liver transplant recipients. Pediatr Transplant. 2005; 9: 220-5.
15. Benjamin DK, Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Duara S, Poole K, Laptook A, Goldberg R. 2006. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. Pediatrics 117:84–92
16. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr, Calandra TF, Edwards JE, Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. 2009. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America.Clin. Infect. Dis. 48:503–535
17. Le J, Tran TT, Bui I, Wang MK, Vo A, Adler-Shohet F. Time to initiation of antifungal therapy for neonatal candidiasis.
18. Kannangara S, Shindler D, Kunimoto DY, Sell B, DeSimone JA. Candidemia complicated by endophthalmitis: a prospective analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007; 26: 839-41.

19. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1455-60.
20. Aspeberro F, Beghetti M, Oberhansli I, Friedli B. Fungal endocarditis in critically ill children. *Eur J Pediatr.* 1999; 158: 275-80
21. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 959-63
22. Benjamin DK, Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006;117:84-92
23. Angel Moreno A, Boronat M, Bolaños M, Carrillo A, González S, Pérez arellano JL. *Candida glabatra* fungemia cured by antibiotic lock-therapy. *J infect.* 2007; 51: e85-87
24. Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:439–443.
25. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD003850
26. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *J Pediatr.* 2011;158:759–765. e751
27. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Soll DR, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2729–2735
28. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis

- mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics*. 2008;121:703–710.
29. Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida* parapsilosis candidemia with caspofungin usage. *J Infect*. 2008;56:126–129