

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS NEONATAL

I. FINALIDAD

Contribuir con la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal por candidiasis neonatal en el Instituto Nacional Materno Perinatal.

II. OBJETIVO

Estandarizar y optimizar la atención del neonato afectado por candidiasis.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía de práctica clínica es de cumplimiento obligatorio en los diferentes servicios de atención neonatal del INMP

IV. NOMBRE DEL PROCESO O PROCEDIMIENTOS A ESTANDARIZAR

Diagnóstico, tratamiento de Candidiasis Neonatal en los recién nacidos hospitalizados del servicios de neonatología con código CIE 10: P.37 y código CPMS: 86485 Pruebas cutáneas; cándida

V. DISPOSICIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Infección cuyo agente etiológico es un hongo tipo cándida la cual puede ser localizada o sistémica que afecta a los niños menores de 28 días de edad, en especial a los prematuros o inmunológicamente deprimidos.

5.2. ETIOLOGÍA

Los agentes patógenos son levaduras (el estado anamorfo) del género *Candida* pertenecientes al Phylum Ascomycotina. Muchas especies se han aislado de vegetales, suelo, agua, aire, alimentos y algunas de ellas forman parte de la biota normal de la piel y membranas mucosas (boca, vagina, vías respiratorias altas, tracto gastrointestinal) de mamíferos. Este género incluye aproximadamente 150 especies identificadas.

En el infante prematuro, *Cándida Albicans* es responsable de más del 80 % de las infecciones por cándida. *Cándida parapsilosis* representa el 14% y *Cándida Tropicalis* el 6%. Otros tipos, menos frecuentes: *C. Glabrata*, *C. Guillermondii*, *C. Krusei*, *C. Lusitaniae*.

Microbiología del INMP reporta que el tipo de *Cándida* más frecuente es *Cándida albicans*, en más del 80% de casos.

5.4. Fisiopatología.

Cándida es un organismo comensal que coloniza piel, tracto gastrointestinal y tracto genitourinario femenino. Cándida coloniza al infante en forma adquirida a través de la transmisión vertical durante el parto vaginal o post natalmente con el contacto de la piel de la madre o con la piel del personal de salud.^{5, 7, 36.}

La colonización gastrointestinal está asociada con la infección sistémica presumiblemente por la translocación de la levadura comensal a través del epitelio del tracto gastrointestinal a los nódulos linfáticos mesentéricos y la sangre. La transmisión directa de Cándida a neonatos a través de las manos del personal o por equipo contaminado o fluidos o medicamentos intravenosos son otras formas documentadas de infección nosocomial.

La Candidiasis nosocomial neonatal depende de suma de factores de virulencia del hongo y factores de riesgo del huésped. Los factores de virulencia incluyen : formación de filamentos (hifas se asocian con invasión tisular y necrosis), adhesinas y formación de biofilminas. Estas masas fúngicas se adhieren al catéter, epitelio tisular y epitelio vascular, están asociados a fungemia, embolia séptica y coinfección por patógenos bacterianos nosocomiales

5.5. Aspectos epidemiológicos

La infección por cándida es la tercera causa más común de infección en algunas unidades de cuidados intensivos neonatales. Se establece una frecuencia del 2.6 % al 16.7% en los prematuros menores de 1500 gramos y de 5.5% al 20% en prematuros menores de 1000 gramos; con una mortalidad alrededor del 30%

El 80% de casos diagnosticados en infantes prematuros ocurren en los primeros 42 días de vida

En candidiasis invasiva de prematuros extremos la mortalidad es del 20% a pesar de tratamiento antifúngico adecuado, 60% de ellos desarrollan secuelas neurológicas significativas.

5.6. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Y factores para colonización por Cándida

5.5.1. FACTORES INTRÍNSECOS

- Inmadurez Inmunológica: Prematurez extrema
- RCIU
- Edad gestacional menor de 32 semanas.
- Apgar a los 5 minutos <5.
- Hemorragia pulmonar.
- Shock.
- Coagulación Intravascular Diseminada.
- Enfermedades gastrointestinales congénitas –perforación intestinal focalizada –NEC.

5.5.2. FACTORES EXTRÍNSECOS

- Intubación.
- Hospitalización prolongada.
- Presencia de catéteres venosos centrales.
- Uso de bloqueadores H2.
- Exposición a 2 o más antibióticos de amplio espectro (Cefalosporinas de 3ra o 4ª generación, Carbapenémicos).
- Uso de corticoides intravenosos en prematuros de extremo bajo peso.
- Uso de alimentación parenteral más de 5 días y emulsión de lípidos más de 7 días.
- Hiperglucemia.
- Cirugía abdominal o cardíaca.
- Transmisión cruzada a través de las manos del personal de la salud.

VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Síntomas clínicos

La infección por cándida produce signos inespecíficos generales por lo que se debe sospechar de candidiasis invasiva en pacientes con factores de riesgo y que presentan síntomas clínicos semejantes a sepsis bacteriana, la sintomatología clínica depende de los órganos afectados, incluyendo.

- Letargia.
- Inestabilidad térmica.
- Intolerancia gástrica.
- Distensión abdominal.
- Inestabilidad cardiovascular.
- Apnea y bradicardia.
- Falla respiratoria.
- Ictericia.
- Hiperglucemia
- Trombocitopenia.
- Neutropenia, en la fase aguda de la enfermedad.

6.1.2. Presentaciones clínicas

Presentación clínica	Variedad	Pronóstico	Evidencia
----------------------	----------	------------	-----------

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

<p>Candidiasis congénita: Se presenta en las primeras 24 horas de vida, el neonato adquiere el organismo a través del tracto gastrointestinal materno. En el neonato a término puede no haber antecedente de RPM, pero en el prematuro, la ruptura de membrana se presenta 12 horas o más y el ascenso de los organismos desde la vagina es la causa de amnionitis</p>	<p>En el recién nacido a término: Rash eritematoso difuso corporal, más intenso y confluyente sobre el tronco y dorso de las extremidades.</p> <ul style="list-style-type: none"> Lesiones satélites y pústulas pueden estar presentes 3er al 5to día ocurre descamación masiva. Leucocitosis de 40,000 a 50,000. 	Bueno	8,10, 33
	<p>En el recién nacido pretérmino:</p> <ul style="list-style-type: none"> Erupción difusa asociada a cuadro de dificultades respiratoria. Neumonía secundaria a amnionitis RNPT puede fallecer por neumonitis aun con tratamiento sistémico con anfotericin B <p>El hemocultivo en ocasiones puede ser positivo.</p>	Malo	8,10, 33

Infeción local por especies de Cándida.

Existen varios tipos de infecciones locales que se encuentran con frecuencia en la UCIN, los más frecuentes son:

- Cistitis por Cándida:** presente en neonatos con catéteres urinarios. Diagnóstico: examen positivo de orina tomado por sondaje vesical o por aspiración suprapúbica, no descarta infección del tracto urinario superior, por lo cual debe realizarse hemocultivo y ecografía renal. La presencia de candiduria en neonatos en UCIN se asocia con candidiasis renal, que puede manifestarse con abscesos corticales o micelios fúngicos en el sistema colector, por ello: realizar hemocultivo y ecografía renal a los RN en UCIN con candiduria, los que suelen ser positivos, por lo tanto se debe hacer evaluación completa para descartar candidiasis sistémica. El 50% de prematuros con candiduria tendrán infección del tracto urinario superior que puede progresar a obstrucción del tracto urinario si los micelios ocluyen los cálices renales (Bryant et al, 1999). Es recomendable realizar estudios por imagenología de seguimiento tanto para asegurar el aclaramiento del micelio fúngico para demostrar presencia de esta complicación. En el niño que permanece positivo a infección fúngica o con candiduria, una ecografía negativa, no debe considerarse como evidencia de curación. Retiro del catéter urinario colonizado puede ser suficiente para tratamiento de paciente sin piuria o síntomas sistémicos. La enfermedad confinada al tracto urinario inferior idealmente se maneja con azoles orales o intravenosos (ejemplo fluconazol 4-6 mg/K/D); en cambio infección de tracto urinario superior se recomienda tratar con anfotericin B sistémico; En RNPT candidurias pueden desencadenar candidemias, por lo tanto, el crecimiento de cándida en muestra de orina recolectada en condiciones estériles debe ser monitoreada con búsqueda de focos sistémicos.
- Peritonitis por Cándida:** Observada en infantes que requieren diálisis peritoneal, ocurre en casos aislados y con mejor resultado de tratamiento, en neonatos con enterocolitis necrotizante o anomalías congénitas asociadas.⁽³³⁾ El

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

diagnóstico está dado por la positividad de muestra de líquido peritoneal obtenido con técnica estéril, tinción o cultivo del organismo de la misma fuente. Siempre buscar perforación intestinal: Radiológica o por exploración quirúrgica, según la circunstancia del paciente. Terapia de apoyo y cobertura farmacológica para Todos los microorganismos contaminantes en el fluido peritoneal. El régimen base puede incluir ampicilina y aminoglucósidos para enterococos y gramnegativos, clindamicina para anaerobios, y terapia antifúngica sistémica, probablemente con anfotericina B. El aislamiento de especies de *Cándida* del dializado peritoneal pueden tratarse con curso corto de 7 - 10 días de anfotericina B parenteral, dosis de **0,3 a 0,5 mg / kg / día** después de remoción del catéter. Puede instalarse nuevo catéter 24 a 48 horas de haberse removido el anterior, una vez que la tinción Gram está libre de células de levadura.

- **Candidiasis diseminada:** Invasión de especies de *Cándida* a través del torrente sanguíneo hacia los tejidos como: hígado, bazo, corteza renal, resultando en crecimiento del hongo en líquidos corporales, normalmente estériles, como LCR, orina, líquido peritoneal. Presencia de micelas o abscesos en aurícula derecha, hígado, bazo, riñón o hueso, diagnosticados por técnicas radiográficas, incrementa mortalidad a más de 30%.^{11,12,13,33} Infantes con cultivos persistentemente positivos más de 48 horas después del inicio de terapia antifúngica adecuada están en mayor riesgo de desarrollo de uropatía, infiltración renal o muerte por enfermedad invasiva.
- **Meningitis por *Cándida* y absceso cerebral:** Ocurre en 10-15% de todos los infantes con candidemia, absceso cerebral y ventriculitis 4%. Pueden presentar absceso cerebral temprano y no visualizarse con el US o TAC. Los infantes menores de 1000 gramos de peso o menos de 28 semanas de edad gestacional suelen presentar meningitis por *Cándida* cuya edad de presentación puede ser de 8 días. Las manifestaciones clínicas pueden ser fontanela abombada, aumento del perímetro cefálico, convulsiones o signos neurológicos, la presentación puede no ser específica. El gram del LCR suele ser negativo, no presenta células blancas, la glucosa no siempre está disminuida. El hemocultivo suele ser negativo en 50% de infantes, lo cual es necesario realizar PL en sospecha de sepsis tardía para descartar infección por *cándida*.
- **Dermatitis invasivas fúngicas:** Afecta neonatos prematuros, sobre todo menores de 1,000 gramos. *Cándida Albicans* es agente causal en 69% de casos. Clínicamente se observa decoloración erosiva, azulada en sitios de presión, más frecuente en glúteos o espalda. Puede ser necesaria biopsia del tejido para aislar el organismo causal que puede diseminarse vía circulación sanguínea y llegar a tejidos profundos (un tercio de casos).
- **Endocarditis:** Se diagnostica en un 5% de infantes con candidemia, suele ocurrir con frecuencia en pacientes con cardiopatías congénitas.

6.2. DIAGNÓSTICO.

6.2.1. Criterios de diagnóstico

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

Examen clínico detallado, fondo de ojo, para excluir endoftalmitis por *Candida* en todo RN con este diagnóstico (nivel evidencia AII) Se recomienda otra evaluación en el momento que la candidemia esté controlada (nivel de evidencia BII).

6.2.2. Diagnóstico diferencial

- Enfermedades infecciosas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, listeria, sífilis congénita; herpes simple, Citomegalovirus.
- Reactivas con candidiasis dermatológica: miliaria, melanosis pustulosa neonatal, eritema tóxico.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES:

6.3.1. De patología

Hemograma con recuento de plaquetas (significativo valor menos de 100,000/mm³), glucemia: presencia de hiperglicemia de reciente comienzo sugiere infección por *Candida* spp.

- **PCR** (reacción en cadena de polimerasa en sangre) puede tener alta sensibilidad para detección de fungemia en neonatos y pacientes pediátricos.

6.3.2. Estudio microbiológico:

Cultivos:

- El cultivo del hongo es el **Gold standard** para diagnóstico de candidiasis, de varios fluidos corporales (normalmente estériles) o especímenes tisulares.
- Hemocultivo (02 muestras) tiene sensibilidad de 50 - 80%^(2,3) tanto del catéter como de una vena. La sensibilidad es baja, hemocultivo negativo no descarta infección por *Candida*, volumen óptimo de muestra 1 ml para cada medio de cultivo. Candidemia se diagnostica con hemocultivo positivo, central o periférico. *Candida* aislada en cultivo de CVC se considera infección asociada al dispositivo y debe ser retirado.
- El hemocultivo suele ser negativo un 50% de infantes con meningitis, por *Candida* recalando la importancia de la punción lumbar para el diagnóstico de infantes con sospecha de infección tardía y probable candidemia.
- Examen completo de orina: muestra obtenida por cateterismo vesical o por punción buscando hifas o pseudohifas.
- Uro cultivo: La orina debe ser obtenida por cateterismo o aspiración suprapúbica.
- Un urocultivo se considera positivo si presenta más de 10⁴ ufc/ml de *Candida* spp.
- LCR: Citoquímico, gram y cultivo, resultado normal no descarta infección. Debe completarse con neuroimágenes.
- El crecimiento del cultivo suele ocurrir en 48 horas o más, retrasando diagnóstico y tratamiento oportuno. 10 - 40% de infecciones por *Candida* en inmunosuprimidos no son detectados en cultivos y en algunos casos las Candidiasis sistémica no es diagnosticada ni en la autopsia.

6.3.3. De imágenes

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

Ecografía renal, abdominal, transfontanelar (micetomas, calcificaciones, dilatación ventricular), RMN, TAC cerebral (abscesos cerebrales) y ecocardiografía buscando micetomas (5-15%).

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

- Prácticas de prevención de infecciones: **lavado de manos** y manipulación aséptica de catéteres vasculares.
- Ambiente térmico adecuado para temperatura corporal de 36-36.5 grados centígrados.
- Monitorización de signos vitales: FC, FR, PA, Sat. O₂,
- Manejo hidroelectrolítico
- Prevención y tratamiento de alteraciones metabólicas.
- Oxigenoterapia.
- Prevención de factores de riesgo modificables: **uso racional de antibióticos** (evitar esquemas prolongados y repetidos de antibióticos de amplio espectro en pacientes de alto riesgo), minimizar uso de nutrición parenteral, intubación endotraqueal, evitar supresores de ácido gástrico.
- Paciente con hemocultivo positivo a *Cándida*: retirar el catéter venoso central dentro de las siguientes 24 horas. Omitir esta medida se asocia a incremento de morbi- mortalidad con gran afectación del desarrollo neurológico (nivel de evidencia BII).

6.4.2. Terapéutica según forma clínica

Candidiasis congénita.

- **Recién nacido término(RNT)** con compromiso sólo de piel: Uso tópico de cremas antifúngicas
- **Recién nacido pretérmino**: tratamiento recomendado: terapia antifúngica parenteral. Por el curso fatal iniciar rápidamente anfotericina B a dosis de 0,5 mg/kg/d con incremento diario de dosis hasta 1 mg/kg/día ,dosis total acumulada 10 –25 mg (nivel de evidencia BIII). Tratamiento con fluconazol : como segunda línea (nivel de evidencia BII).

Infecciones locales por *Cándida*.

- Infecciones del tracto urinario bajo:
 - Retiro del catéter urinario (nivel de evidencia BIII).
 - 1era línea de tratamiento: dosis diaria de fluconazol.
 - Alternativa: dosis bajas de Anfotericina B a dosis de 0.3 a 0.5 mg/kg/día.
 - En candiduria aislada: tratamiento 7 -14 días.
- Candidiasis diseminada
 - Tratamiento de elección: Anfotericina B, dosis 1-1.5 mg/ kg una vez al día, intravenosa, infusión 2-6 horas, la infusión rápida puede dar efectos colaterales.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- Duplicación de creatinina sérica es indicación para cambio a anfotericina B Liposomal , dosis 2.5-7 mg/kg/día
- Trombosis fúngica en aurícula derecha: Atriectomía
 - Anfotericina B sistémica en dosis diarias 1 mg/kg por lo menos 6 a 10 semanas después de la cirugía (nivel de evidencia CIII).
 - Endocarditis por cándida tiene tendencia a recaer, requiere cuidadoso seguimiento durante al menos 1 año.
- Meningitis por Cándida:
 - Asociar Anfotericina B, dosis 1mg/kg/ día con 5- fluorocitosina (5-FC) pues compensa parcialmente la escasa penetración de la anfotericina B en LCR (nivel de evidencia BIII).
 - Dosis recomendada de 5- FC: 12.5 - 37.5 mg/kg/día dividido cada 6 horas, 4 semanas como mínimo, pudiendo prolongarse si persiste el foco.
 - La esterilización del LCR a menudo precede a la erradicación de la infección del parénquima. Por ello el tratamiento debe continuar hasta normalización de resultados de LCR, normalización de hallazgos radiológicos y estabilización de la función neurológica.
- Endoftalmitis por Cándida:
 - Tratamiento de elección: Anfotericina B deoxilato de 6 a 12 semanas después de la vitrectomía.
 - Seguimiento oftalmológico: 1 -2 semanas desde el inicio del tratamiento.
- Dermatitis invasiva fúngica.
 - Tratamiento antimicótico sistémico con Anfotericina B , tratamiento de elección, salvo cambios en la susceptibilidad , reportados en el cultivo.

6.4.2.1. Profilaxis: en unidades neonatales cuando se tiene **alta incidencia para infección por cándida**, debe **considerarse profilaxis con fluconazol**, iniciar profilaxis con fluconazol en prematuros peso menos de 1000 gramos, dosis: 3 a 6 mg/Kg /día intravenoso antes de primeros 5 días de vida. 2 veces/semana hasta completar 6 semanas de vida o hasta no requerir vía endovenosa (ver anexos).

6.4.2.2. Prevención: Cambios en la práctica clínica: evitar uso inapropiado de antimicrobianos, y antimicrobianos de amplio espectro, nutrición enteral temprana, nutrición parenteral por menor tiempo posible, remoción de catéter central.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento:

Hepatotoxicidad, alteración de función renal, hipokaliemia, y otros efectos (Ver anexo: descripción de los fármacos).

Monitorizar función renal y electrolitos séricos durante el tratamiento cada semana.

6.4.4. Signos de alarma.

Pacientes con mala evolución clínica pese a tratamiento: sospechar complicaciones asociadas.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

6.4.5. Criterios de alta.

- Paciente clínicamente compensado, con cultivos de sangre, secreciones estériles (LP, LCR, orina) seriados negativos.
- Buena tolerancia enteral.
- Ganancia ponderal sostenida.
- Cumplimiento del tratamiento específico.

6.4.6. Pronóstico.

Según forma clínica y evolución. La mortalidad suele ser alta en prematuros de extremo bajo peso que desarrollan neumonitis.

Mayor discapacidad a los 18 meses.

Mal pronóstico en los menores de 1000 gramos.

6.5. COMPLICACIONES:

- Meningoencefalitis (15%) asociado a mal pronóstico.
- Endocarditis (5%): trombos en vena cava superior o inferior como única anomalía o vegetaciones en el lado izquierdo del corazón.
- Infección del parénquima renal (5%).
- Absceso cerebral (4%).
- Absceso hepático (3%).
- Coriorretinitis –Endoftalmitis- absceso en cristalino (3%). Mayor riesgo de desarrollar Retinopatía del prematuro.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Seguimiento institucional: pacientes con infecciones sistémicas confirmadas por hongos y/o complicaciones, serán citados de acuerdo a la guía de seguimiento del niño de alto riesgo del departamento de neonatología INMP.

VII. ANEXOS

ANEXO 1- FACTORES DE RIESGO PARA CANDIDIASIS INVASIVA

Edad Gestacional y Peso al Nacimiento	Medicamentos	Enfermedades	Otros
Menos de 28 semanas	Antimicrobianos de amplio espectro: Cefalosporinas de 3-4 generación, Carbapenémicos	NEC	CVC
Menores 1,000 gramos	Bloqueadores H2 Inhibidores de bomba de protones.	Perforación focal intestinal Enfermedades intestinales complicadas que requieren ayuno más de 7 días (1). Candidiasis cutánea congénita	TET Colonización múltiple de 3 a + sitios.

ENEC: Enterocolitis Necrotizante, CVC: Catéter Venoso Central, TET: Tubo Endotraqueal, Bloqueadores H2: Antagonistas de Receptores de Histamina, (1): Gastrosquisis, Onfalocele, Atresia Intestinal, Fístula Traqueo esofágica, Enfermedad de Hirschprung, Perforación intestinal espontánea. Modificado de Neonatal Candidiasis: Clinical Manifestations, management and prevention Strategies. Kaufman D. J Pediatr 2012; 156: S 47-52.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

ANEXO 2 - FACTORES PARA COLONIZACIÓN POR CANDIDA (Infecciones y farmacología 2019)

Candida species	Candida albicans	C. Parapsilosis
Factores de riesgo para colonización	Inicio de neutropenia precoz Uso de cefalosporinas Uso de CVC o lípidos IV Colonización de tres o más lugares del cuerpo.	Inicio temprano de neutropenia Uso de cefalosporinas Bloqueadores H2
Alto riesgo de colonización de progresión a IFI.	Colonización del CVC Colonización del TET Colonización en tracto urinario	
Factor protector	Sección Cesárea.	

ANEXO 3 - DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

RECIÉN NACIDO PREMATURO DE MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO: Recién nacido menos de 32 semanas de edad gestacional y/o peso menos de 1500 gramos al nacer.

RECIÉN NACIDO DE EXTREMO BAJO PESO AL NACIMIENTO. Menos de 28 semanas de edad gestacional y peso al nacer menos de 1000 gramos.

CANDIDIASIS INVASORA (CI): Aislamiento de *Candida* Spp desde un sitio estéril: sangre (candidemia 70%), Orina: candiduria obtenida por cateterismo vesical o por punción suprapúbica con colonias mayor de 10,000UFC/ml; representa el 15%, LCR (10%) y otros fluidos corporales: líquido peritoneal, articular, etc. (5%).

CANDIDEMIA PERSISTENTE. Persistencia de Hemocultivos positivos a las 72 horas de iniciado el tratamiento antifúngico efectivo. Ocurre 10-30% de *Candida* spp.

COLONIZACIÓN: Es la identificación del hongo en piel, superficie de las mucosas sin invasión.^{36, 41}

INFECCIÓN FÚNGICA NEONATAL: Es la identificación del hongo en sitio corporal estéril (por cultivo, amplificación de ácido nucleico o por histología).

ANEXO 4 - FÁRMACOS

ANFOTERICINA B. tratamiento estándar antifúngico. El más usado como terapia empírica y considerado como primera línea en la candidiasis invasiva en neonatos (nivel de evidencia A1)

Dosis: 1-1.5 mg/ kg una vez al día, intravenosa duración de la infusión 2-6 horas, evitar infusión rápida puede ocasionar efectos colaterales.

Penetración en LCR: En prematuros: 40 - 90%.

Puede modificarse la dosis si la función renal está alterada.

Reacciones adversas medicamentosas (RAM): Alteraciones electrolíticas, nefrotoxicidad hipotensión, hipokalemia, arritmias, shock.

Monitorizar: potasio, magnesio, función renal (urea, creatinina) dos veces por semana; recuento sanguíneo, plaquetas; función hepática: monitorizar una vez por semana.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

Espectro: Todas las especies de *Cándida*, excepto: *Cándida Lusitaniae* y ocasionalmente *Cándida Glabrata* y *Cándida Krusei*.

Tiempo de tratamiento: 14 días después de negativización del cultivo. También considerar siguientes condiciones:

CONDICIÓN	DURACIÓN DE LA TERAPIA
Infección del catéter (sin asociación con enfermedad diseminada).	Mínimo de 7 días después de la remoción del catéter.
Candidiasis neonatal cutánea diseminada.	14 a 21 días después que la mejoría clínica es evidente.
Fungemia	14 a 21 días después de la resolución de los síntomas / signos y negativización del hemocultivo
Endocarditis Mínima 6 semanas.	Endoftalmitis de 6 a 12 semanas después de la vitrectomía.
Meningitis	Mínimo de 4 semanas después de la resolución de todos los signos / síntomas.
Urocandidiasis	
Peritonitis	
Huesos y articulaciones	4-6 semanas
Diseminación a órganos	4-6 semanas
Candidemia persistente (3 o más cultivos positivos con candidemia persistente 5 o más días)	Estudio de focos profundos, NEC, o perforación intestinal focal.

Razones más comunes para fracaso del tratamiento con Anfotericina B:

- No retirar los catéteres intravasculares.
- Falla en el reconocimiento del foco intravascular: émbolo fúngico en aurícula, injerto o parche cardiaco infectado.
- Lesiones que requieren tratamiento quirúrgico.
- Dosis subóptimas (< de 0.5mg/kg) .
- Curso corto de tratamiento.
- Resistencia del organismo.

PREPARACIONES LIPÍDICAS DE ANFOTERICINA B

Uso en neonatos con insuficiencia renal complicada o No respuesta/intolerancia a la Anfotericina convencional.

Preparaciones: Complejo lipídico de Anfotericina B (ABLC), Anfotericina B con dispersión coloidal (ABCD) y anfotericina B liposomal (L- AmB)

Limitaciones: Disminución en toxicidad renal observada en estas preparaciones lipídicas, puede relacionarse con una reducción de la penetración del fármaco en el riñón.

La experiencia de su uso en neonatos es limitada.

Dosis: 5 - 7 mg/kg/día.

RAM: leves elevaciones de los niveles de creatinina en algunos pacientes.

FLUCITOSINA

Se administra ocasionalmente en combinación con Anfotericina B para infecciones del sistema nervioso central.

Limitaciones: No recomendada como monoterapia, pues rápidamente se desarrolla resistencia.

Dosis: 12.5-37.5 mg/kg/dosis cada 6 horas. Monitorizar función renal, utilizar combinado con otro antifúngico anfotericin B o con fluconazol en tratamiento de candidiasis.

RAM: Supresión de médula ósea si los niveles séricos son mayores de 100ug/ml. Puede observarse episodios de enterocolitis necrotizante en neonatos con terapia con flucitosina.

Monitorizar: recuento de células sanguíneas, niveles séricos del fármaco, función hepática.

FLUCONAZOL de la familia de Tiazoles, acción fungistática, a pesar de adecuada penetración a LCR, riñones e hígado.

Recomendado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario ya que se concentra y excreta principalmente inalterado por los riñones.

Monitorizar: Función hepática

Dosis: 12- 25 mg/kg/dosis de ataque, luego 6-12 mg/K/dosis IV u oralmente

RAM: hepatotoxicidad

Espectro: C. Albicans y C. Parapsilosis son sensibles a fluconazol; C. Glabrata tiene sensibilidad intermedia. C Krusei generalmente es resistente

Candidiasis invasiva dosis e intervalo ³⁴		
Edad gestacional /semanas)	Edad Postnatal (días)	Intervalo (horas)
Menor o igual a 29	0-14 días	48
	Más de 14 días	24
30 a más días	0-7	48
	Más de 7 días	24

EQUINO CANDINAS:

CASPOFUNGINA: También recomendada en tratamiento de Candidiasis Invasora en neonatos. Inhibe la síntesis de B-(1,3)-D glucano, componente de la pared celular del hongo. Excretada por el hígado presumiblemente metabolizado en O-metiltransferasa.

En el estudio de Sáez Llorens y cols., se midió concentración plasmática y perfil de seguridad de caspofungina en lactantes menores de 3 meses de edad. Resultados: Una dosis 25 mg/m2/día IV infusión en una hora, se alcanzan concentraciones plasmáticas equivalentes a la dosis usual de 50 mg/m2/día. Duración del tratamiento para candidemia sin complicaciones metastásicas: 2 semanas después de resolución de síntomas + HC negativo

Caspofungina es bien tolerada, sin efectos adversos significativos, contraindicado por ahora cuando existe compromiso de SNC, debido a falta de estudios concluyentes que evalúen su eficacia en este grupo etario. Se ha ensayado el uso de dosis

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

más altas de caspofungina para alcanzar concentraciones adecuadas en LCR, sin resultados concluyentes que permitan recomendarla.

Micafungina Polipéptido semi-sintético, agente anti fúngico, fungicida de amplio espectro sobre varias especies de cándida. Inhibe síntesis de 1,3-B-D-glucan, componente de la pared celular del hongo. El volumen de distribución es relativamente alto en RN prematuros extremos necesitando altas dosis. Se une a la albumina pero no desplaza a la bilirrubina; metabolismo primario en hígado, eliminación por heces, vida media en suero: 7 - 16 horas en RN; similar eficacia y seguridad que L-amB en pacientes pediátricos (incluidos neonatos) con Candidiasis Invasora.

Las dosis recomendadas en neonatos se basan en estudios de farmacocinética: RN presenta mayor volumen de distribución y rápida excreción del fármaco, recomendando mayor dosis: 10 mg/kg/día).

Dosis para candidemia: 7-10 mg/K/día, para MEC dosis recomendada : 10 mg/K/d intravenosa ³⁴

Única equinocandina recomendada para utilizar en infecciones del SNC, elevando dosis hasta 15 mg/kg consiguiendo concentraciones fungicidas en LCR y adecuado perfil de seguridad.³² Duración de la administración: 1 hora. Monitorizar potasio sérico, calcio, BUN, transaminasas hepáticas y creatinina. Para candidemia: monitoreo de cultivos sanguíneos diario o hasta el aclaramiento de la cándida.

Anidulafungina, efectiva, 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 en neonatos

Amplio espectro para variedades de cándidas

Vida media: 78 horas (40-219).

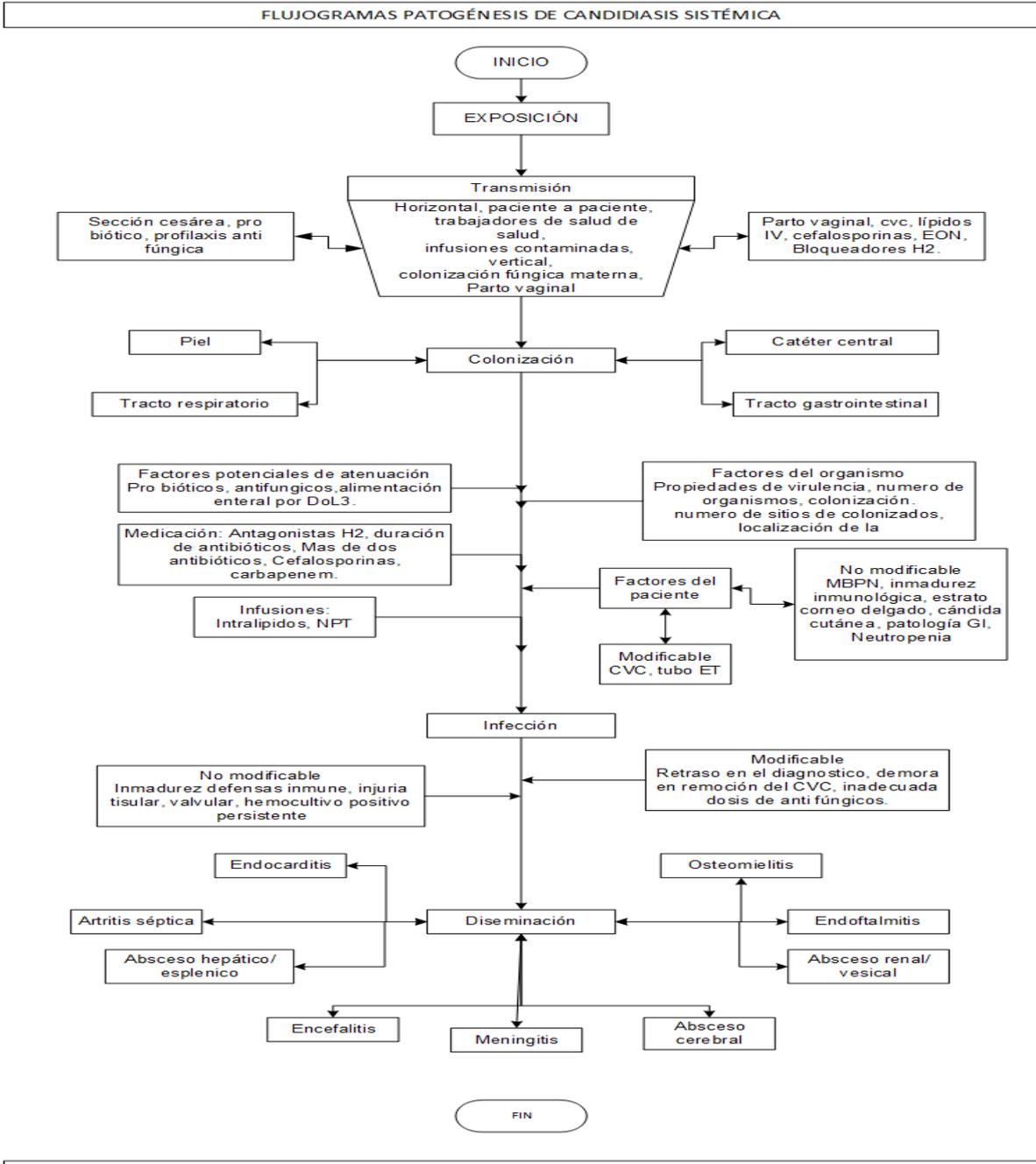
Dosis: RNT: ataque 3 mg/K IV 1 dosis

Dosis mantenimiento: 1.5mg/K IV una vez al día. Administrar en 60 minutos, no exceder de 1.1mg/minuto.

Efectos adversos: hipotensión, insuficiencia adrenal, anormalidad radiológica de riñones, uréter y vejiga, infecciones, edema pulmonar, oliguria, uremia, muerte. Monitorizar función hepática, renal durante su uso.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

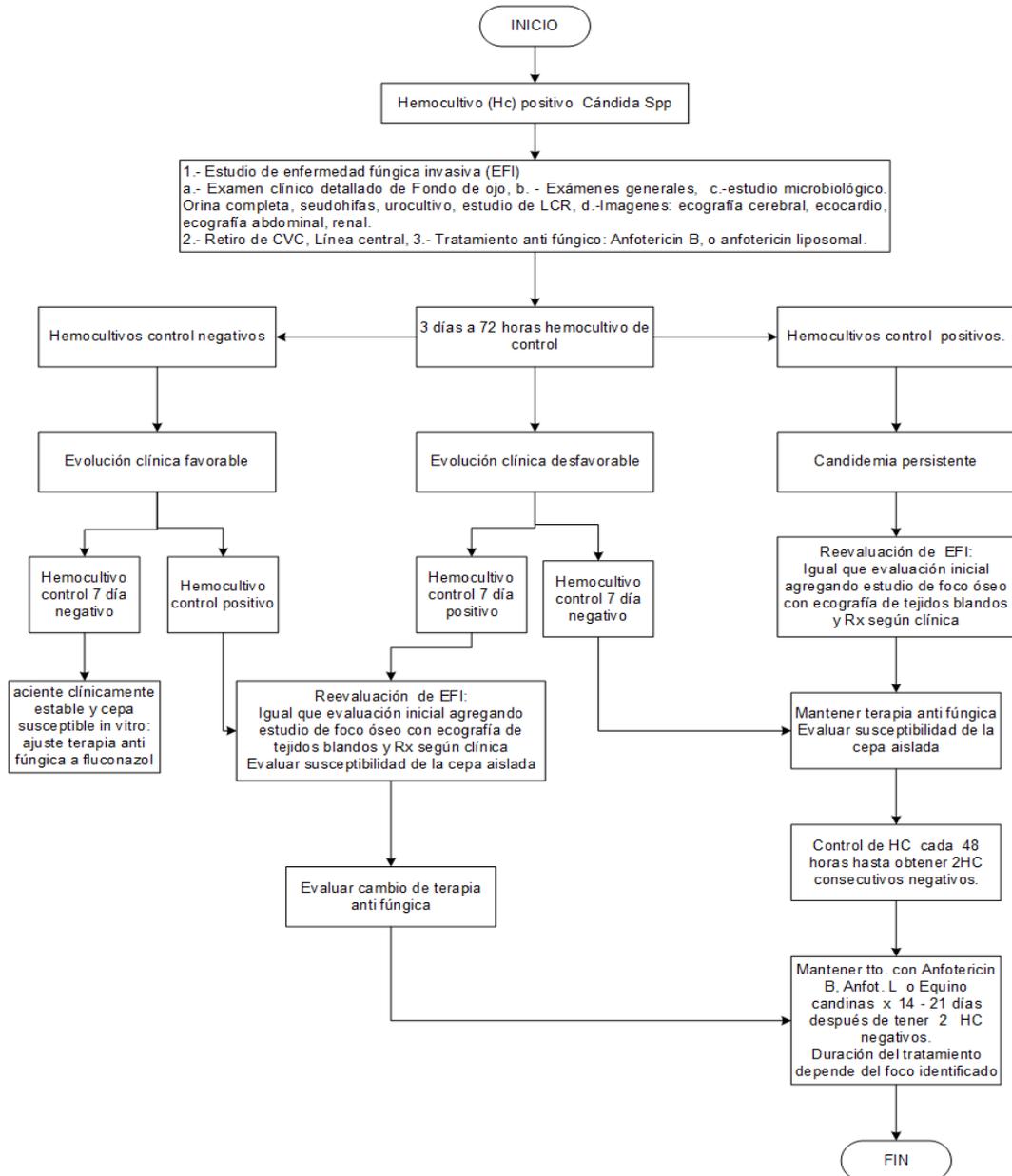
ANEXO 5 - FLUJOGRAMA Patogénesis de candidiasis sistémica (Infecciones y farmacología 2019)38



Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

ANEXO 6 - Algoritmo Seguimiento Candidiasis Invasiva Neonatal.

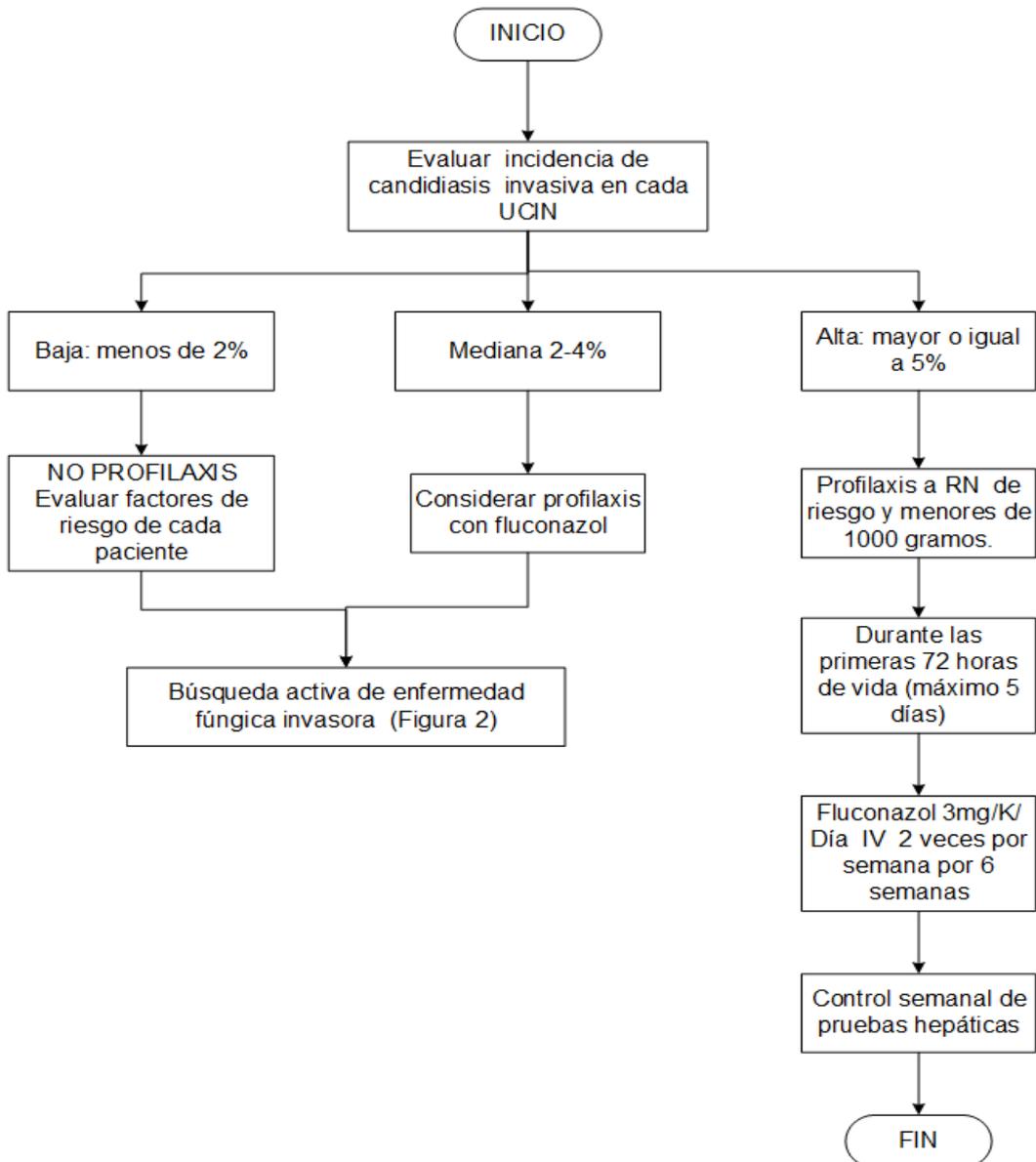
FLUJOGRAMA ALGORITMO SEGUIMIENTO CANDIDIASIS INVASIVA NEONATAL



Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

ANEXO 7 - Algoritmo de profilaxis de Candidiasis Invasiva Neonatal.

FLUJOGRAMA DE PROFILAXIS DE CANDIDIASIS INVASIVA NEONATAL



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. P. Brian Smith, William J Steinbach. Neonatal Candidiasis. *Infect Dis Clin N Am.* 19 603-615, 2005
2. Rachel L. Chapman, Prevention and Treatment of Candida Infections in Neonates. *Seminars in Perinatology* 31; 30-46, 2007
3. Rachel L. Chapman. Candida Infections in the neonate. *Current Opinion Pediat* 15, 97-102, 2003
4. Theoklis Zaoutis, Thomas J. Walsh. Antifungal Therapy for Neonatal Candidiasis. *Curr. Opini. Infect Dis* 20, 592-597, 2007
5. M. Bendel. Nosocomial Neonatal Candidiasis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24, 831-832, 2005
6. Kenneth F , Phillip B Smith. Neonatal Candidiasis: prophylaxis and treatment. *Expert Opin. Pharmacother.* 6(10): 1647-1655, 2005
7. Roni K. Devlin. Invasive Fungal Infections Caused by Candida and Malassezia species in the neonatal Intensive Care Unit. *Advances in Neonatal Care* Vol 6, N°2 (april) 68-77,2006
8. K. Hostetter, Fungal Infections in the Neonatal Intensive Care Unit, *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, Vol 12, N° 4 (October),296-300, 2001
9. Kaufman D, Fungal Infection in the very low birthweight infant, *Curr Opin Infect . Dis* 17; 253-259, 2004.
10. Darmstadt, Dinulos, Miller; Congenital cutaneous Candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. *Pediatrics* 105(2); 438-444,2003
11. Rabalais Gp, Samiec, Bryant KK. Invasive candidiasis in infants Weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive cae unit. *Pediatr Infect Dis J*, 15,348-352,1996
12. Tiraboschi I., Carnovale S. Brote de candidemia por Candida albicans en neonatología. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 263-267
13. Evangelia Farmaki, M.D., Ph.D.,1 Joanna Evdoridou. Fungal Colonization in the Neonatal Intensive. Care Unit: Risk Factors, Drug Susceptibility,and Association with Invasive Fungal Infections. *Am J Perinatol.* 2007;24:127–136.
14. Eppes SC, Troutman, Gutman, Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *Pediatr Infect Dis J* 8; 99-104. 1989.
15. Benjamin DK, Poole C, et. Empirical Therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 112; 543-547,2003
16. Saiman I, Ludington E. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr. Infect. Dis.J.* 20 (12). 1119 -1124. 2001
17. And others, Acquired Cytomegalovirus Infection in preterm infants. *Am J. Dis Child.*, 133-482, 1979
18. Peter G. Pappas, John H. Rex, Guidelines for Treatment of Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:161–89.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

19. Theoklis E. Zaoutis, Kateri Heydon, Outcomes Attributable to Neonatal Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1187–93
20. David A. Kaufman, Paolo Manzoni, Antifungal Prophylaxis in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). *Current Pediatric Reviews*, 2007, 3, 277 -288
21. Benito Almirante, Dolores Rodriguez. Antifungal Agents in Neonates. *Pediatr Drugs* 2007; 9 (5): 311-321.
22. SK Bharwani and R Dhanireddy. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants:a metareview. *Journal of Perinatology* (2008) 28, 61–66
23. Renato S. Mariluce V. Enéas. Empiric guidelines for treatment of Candida infection in high-risk neonates. *Eur J Pediatr* (2006) 165: 422–423
24. William J. Steinbach, Daniel K. Benjamin. New antifungal agents under development in children and neonates. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005, 18:484–489
25. M Cohen-Wolkowicz, PB Smith. Neonatal Candida meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *Journal of Perinatology* (2007) 27, 97–100
26. S. Torres Claveras, M. Dupla Arenaz. Infecciones nosocomiales por Cándida y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(6):544-7
27. M Brench, Clerihew and Mc Guire. *Arch. Disease Children Fetal Neonatal*. 2009.94 . Pags. 65 -69.
28. Kaufman. Fluconazol prophylaxis infection in the neonatal ICU?. *Current opinion Pediatrics* 2008. Jun 20 (3), Pag 332-340
29. Daniel A-Benjamin jr y col. Neonatal Candidemia and End Organ Damage. A critical appraisal of the literature Using Meta analytic techniques. *Pediatrics* 2003,112 pag 634-640.
30. Importancia de La vigilancia oftalmológica durante el tratamiento de la enfermedad invasiva por cándida .*Revista Iberoamericana de Micología*.2009. 26, pag 78 -80.
31. David A. Kaufman. Neonatal candidiasis: Clinical manifestations, management and prevention strategies.*The journal of pediatrics* 2010;156 pag 53 -56
32. *Rev. Chilena de Infectología* 2014: 31 (1):73-83. www.sochinf.cl diciembre 2016.
33. AVERY'S DISEASES OF THE NEWBORN 8Th Edition Chap 41 pg 607. Fungal Infections in the neonatal Intensive care.- Margaret K Hostetter.
34. NeoFax Essentials- Drug Monographs 2020 pg. 72-84.
35. *Bol. Med Hosp Infant Mex*. 2003; 60(5): 543-555.
36. Evidence –Based Neonatal Infections. David Isaacs. Wiley Blackwell. BMJBooks. 2014. Website: Evidence – Based Medicine Series febrero 2019.



Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

37. The epidemiology and Diagnosis of invasive Candidiasis Among Premature Infants.

Mattheu S. Kelly, M.D, MPH.Clin Perinatology .

<http://dx.doi.org/10.1016/J.clp.dp.2014.10.008>.

38. Infectious Disease and Pharmacology. Neonatology Questions and Controversies.

William E. Benitz. P. Brian Smith. Series Editor Richard A. Polin. ELSEVIER 2019.

Diagnosis, Risk Factors, Outcomes, and Evaluation of Invasive Candida Infections. Cap.

7 pag. 69-83. David Kaufman, MD, Hillary Liken, MD. Namrita J. Odackal, DO.

39. Red Book On Line 2018-2021 AAP. Pag. 938-965

40. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 27th Edition. Pag. 159-167. John S.

Bradley, M.D; Elizabeth D. Barnett, M.D. Updates available at www.aap.org/Nelsons.

41. Infectious Diseases of The fetus and newborn infant. Remington and Kleins.

Eighth Edition. ELSEVIER SAUNDERS. 2016. Cap. 33 pag 1058; cap 37 pag 1147.