Unimetro 2023, 41 (1): 51-56

ARTÍCULO ORIGINAL

Selección inicial del antifúngico y su impacto en neonatos con Candidemia en Atlántico 2020–2022

Initial antifungal drug selection and its impact on neonates with Candidemia in Atlantic 2020–2022

Ella Guardo[1], Luz Contreras[2], Osmar Pérez[3], Víctor Barbosa[4], Caterines Bolívar[5]

[1]MD. Especialista en Infectología Pediátrica, Profesora de Infectología Pediátrica. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia
[2]MD. Coordinadora de Investigación de Pediatría. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia
[3]MD. Especialista en Pediatría, Director de Medicina. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia
[4]MD. Especialista en Pediatría. Director de Pediatría. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia
[5]MD Residente de Pediatría, Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

Resumen

Introducción: las infecciones sistémicas causadas por hongos tienen una incidencia en ascenso, principalmente como consecuencia de la demanda de uso de dispositivos biomédicos implantados y catéteres venosos centrales, el aumento de la población inmunocomprometida y la mayor esperanza de vida en edades extremas.
Materiales y métodos: estudio observacional, descriptivo, transversal. La población corresponde a 90 pacientes de 0–29 días de vida que estuvieron hospitalizados en UCI por candidemia en el 2020 al 2022.
Resultados: el tipo de *Cándida* de mayor incidencia fue la *Cándida albicans* con 86.67%, el tiempo de estancia hospitalaria previa a la infección fue de 1-8 días con 64.4%, en los 3 tipos de *Cándida*, el uso de vancomicina se dio en el 56.7% de los pacientes, el 44.4% pacientes recibieron nutrición parenteral y el 80% de estos estuvo infectado por *Cándida albicans*. El tiempo final de tratamiento fue de 19 -20 días en el 50% de los pacientes y el tiempo de negativización de hemocultivo de control en estos pacientes se dio entre 5to y 6to día. La condición de egreso predominante fue vivo en el 80% de los pacientes
Conclusión: teniendo en cuenta los resultados obtenidos del presente estudio se logra comprobar la estrecha relación existente entre el número de días de tratamiento con el antimicótico y el número de días en el cual se negativiza el hemocultivo de control, con un valor de p, estadísticamente significativo. El tiempo de duración del tratamiento es clave para la remisión completa y rápida del proceso infeccioso.

Palabras claves: candidemia, antifúngico, neonato.

Abstract

Introduction: Systemic fungal infections have an increasing incidence, mainly because of the demand for the use of implanted biomedical devices and central venous catheters, the increase in the immunocom promised population, and the longer life expectancy at extreme ages.
Materials and methods: Observational, descriptive, cross-sectional study. The population corresponds to 90 patients aged 0-29 days of life who were hospitalized in the ICU for candidemia in 2020 to 2022.
Results: The type of Candida with the highest incidence was Candida albicans with 86.67%, the length of hospital stay prior to infection was 1-8 days with 64.4%, in the 3 types of Candida, vancomycin was used in 56.7% of patients, 44.4% patients received parenteral nutrition, and 80% of these were infected with Candida albicans. The final treatment time was 19-20 days in 50% of the patients and the time of negative blood culture control in these patients occurred between the 5th and 6th day. The predominant condition of discharge was alive in 80% of the patients.
Conclusion: considering the results obtained from the present study, it is possible to verify the close relationship between the number of days of treatment with the antifungal and the number of days in which the control blood culture becomes negative, with a statistically significant p value. The duration of treatment is key for the complete and rapid remission of the infectious process.

Key words: Candidemia, antifungal, neonate.

Correspondencia:
Victor Barbosa. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia
vbarbosasarabia@gmail.com
Recibido: 27/02/23; aceptado: 12/04/23

Introducción

Las infecciones sistémicas causadas por hongos tienen una incidencia que ha venido en ascenso notorio en los últimos años, principalmente como consecuencia de la demanda de uso de dispositivos biomédicos implantados y catéteres venosos centrales en el manejo de un paciente, de igual manera por el aumento de la población inmunocomprometida y la mayor esperanza de vida en edades extremas (1).

En el mundo la candidemia constituye una causa común de morbilidad y mortalidad. Un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos analizó 24179 casos de infecciones nosocomiales encontrándose que la candidemia fue la cuarta causa más común de ingreso hospitalario, otro estudio realizado en el mismo país señaló que la candidiasis invasiva representa el 9 % de todas las infecciones a nivel del torrente sanguíneo. En Suiza se realizó un estudio, cuya duración aproximada fue de 10 años, el cual reportó que la *Cándida sp* fue la séptima causa más común de infección intrahospitalaria del torrente sanguíneo en los hospitales de mediana complejidad (2).

Por tal motivo la candidemia se considera una de las micosis oportunistas más frecuentes a nivel mundial. El escaso número de estudios epidemiológicos llevados a cabo en América Latina indica que las tasas de incidencia a nivel local son mayores que las descritas en el hemisferio norte. Con mucha frecuencia el diagnóstico de la infección se establece de forma tardía, lo que afecta en un alto porcentaje el inicio del tratamiento antimicótico. Por tal motivo, para el diagnóstico y el manejo de la candidemia está justificada una estrategia más científica, basada en parámetros específicos (3). Si bien es cierto que el uso de fármacos antifúngicos ha permitido un mejor pronóstico en lo referido a la recuperación de pacientes con micosis sistémicas, la elevada incidencia de especies emergentes, asociada a la aparición de cepas resistentes a los diferentes fármacos de uso actual, aumenta las tasas de fracaso terapéutico en los pacientes hospitalizados.

A pesar de las distintas y minuciosas investigaciones que se han llevado a cabo durante estos últimos 15 años con enfoque en el desarrollo de fármacos antifúngicos, en la actualidad solo se dispone de 3 clases de fármacos aprobados para el tratamiento de este tipo de infecciones. El tratamiento con agentes antifúngicos frecuentemente empírico, profiláctico y prolongado, el número limitado de fármacos y su carácter principalmente fungistático, en lugar de fungicida, facilitan la selección de cepas compactas y así conduciendo a la adquisición gradual de resistencia antifúngica en hongos sensibles inicialmente(1).

La *Cándida* se considera la micosis más común en neonatos que incluye desde infecciones leves hasta las formas más graves, con una tasa elevada de mortalidad especialmente en aquellos pretérminos menores de 1.000 a 1,200 gr. Ha cobrado fuerza con la aparición de mejor tecnología en la atención y el cuidado del RN con bajo peso. Datos indican que afecta al 1% de los RN entre 1.000 y 1.500 g y en un porcentaje del 12% a menores de 750 g, elevando la mortalidad en las unidades encargadas del cuidado neonatal hasta en un 73% en menores de 1.000 g, y el deterioro del desarrollo madurativo. Gran parte de las infecciones de trasmisión vertical son causadas por *C. albicans* y el tipo horizontal por *C. parapsilosis*. Los fármacos utilizados para el manejo de las infecciones invasoras por hongos en el Recién Nacido se han agrupado en cuatro categorías, teniendo en cuenta las experiencias de los estudios en adultos y la evidencia en neonatos. Aunque se conocen los mecanismos de acción y los efectos secundarios, los estudios en este grupo etario son limitados. Teniendo en cuenta lo anterior se considera de suma importancia elaborar guías para el tratamiento de esta infección, estableciéndose pautas de manejo en la población de mayor riesgo y casos puntuales derivados, estrategias de prevención e indicaciones de profilaxis (4).

En Colombia, la candidemia se constituye como una causa frecuente de infección a nivel del torrente sanguíneo, principalmente en las unidades de cuidados intensivos, corresponde al 88 % de las infecciones fúngicas en pacientes hospitalizados, y las tasas de mortalidad constituyen entre el 36 y 78 % respectivamente. La incidencia en Colombia es mayor a la que se reporta en los países desarrollados, incluso, en otros países de Latinoamérica (5).

En un estudio realizado en una IPS de la ciudad de Barranquilla en el periodo comprendido entre julio – noviembre de 2020 acerca la colonización por levaduras y su relación con el desarrollo de candidemia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, se obtuvieron como resultados que la frecuencia de colonización por levaduras en los neonatos fue del 10.71% y la prevalencia de candidemia identificada con hemocultivo positivo para especie de *Cándida*, fue del 12.5%. Cifras estadísticas que se consideran significativas y generan un estímulo motivacional para seguir investigando sobre dicha problemática (6).

De todo lo descrito anteriormente surge el objetivo de determinar la selección inicial del antifúngico y su impacto en la evolución clínica del neonato hospitalizado con candidemia en dos instituciones del Atlántico, desde 2020 hasta el 2022.

Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo, de corte. La población corresponde a pacientes de 0 – 29 días de vida que estuvieron hospitalizados en el servicio de UCI- Neonatal de 2 instituciones de la ciudad de

Barranquilla, con el diagnóstico de candidemia en el periodo comprendido de junio de 2020 a junio de 2022. Muestra total 90 pacientes, a partir de historias clínicas, hemocultivos y fungigramas.

Los criterios de Inclusión son neonatos de 0 a 29 días de vida que requirieron hospitalización por candidemia en las instituciones citadas. Los de criterios de exclusión son datos incompletos de las variables en estudio.

Resultados

Teniendo en cuenta la tabla de frecuencia del tipo de *Cándida* se observa que, de un total de 90 pacientes, 78 de ellos estuvo colonizado por *Cándida albicans* con un porcentaje del 86.67%, solo 5 pacientes del total de la muestra presentaron candidemia debida a *Cándida haemulonii* dejando a este tipo de *Cándida* como la menos frecuente.

Tabla 1. Tipo de *Cándida*

Tipo de Cándida	Frecuencia	Porcentaje
C. albicans	78	86,67%
C. haemulonii	5	5,56%
C. parapsilosis	7	7,78%
Total	90	100%

Fuente: Historias clínicas

Teniendo en cuenta la presencia de *Cándida* en relación con la estancia hospitalaria, se evidencia que en la primera semana (de 1 – 8 días) o estancia previa predominan los 3 tipos de *Cándida* con un porcentaje de 64.4%, el tiempo de menor predominancia para los 3 tipos de Cándida fue de 16 – 21 días.

Tabla 2. Tipo de Cándida Vs Tiempo de estancia hospitalaria previa a la infección

Tiempo de estancia hospitalaria previo a la infección				
Tipo de *Cándida*	**1-8 Días**	**9-15 Días**	**16-21 Días**	**Total por fila**
Cándida albicans	50	27	1	78
	64,10%	34,62%	1,28%	86,67%
Cándida haemulonii	4	1	0	5
	80,00%	20,00%	0,00%	5,56%
Cándida parapsilosis	4	2	1	7
	57,14%	28,57%	14,29%	7,78%
Total por Columna	58	30	2	90
	64,44%	33,33%	2,22%	100,00%

Fuente: Historias clínicas

Se observó que, de cada grupo de *Cándidas,* predominó el uso de vancomicina en el 56.7% (51) frente al no uso (Tabla 3). Del total de pacientes colonizados por *Cándida parapsilosis y haemulonii*, el mayor porcentaje recibió nutrición parenteral, lo opuesto en pacientes colonizados por *Cándida albicans,* en el que el mayor porcentaje de pacientes no utilizó la nutrición parenteral (92%). En general, el 44.4% de los pacientes recibieron nutrición parenteral y el 80% de estos estuvo infectado por *Cándida albicans*.

Tabla 3. Nutrición parenteral Vs Tipo de *Cándida*

Tipos de ***Cándida***				
Nutrición parental	*Cándida albicans*	*Cándida parapsilosis*	*Cándida haemulonii*	Total por Fila
No	46	3	1	50
	92,00%	6,00%	2,00%	55,56%
Sí	32	4	4	40
	80,00%	10,00%	10,00%	44,44%
Total por Columna	78	7	5	90
	86,67%	7,78%	5,56%	100,00%

Fuente: Historias clínicas

Se evidenció que a menor número de días de tratamiento el hemocultivo tardó menor tiempo en negativizarse, a diferencia de los pacientes que tuvieron un mayor tiempo de tratamiento el hemocultivo de control tardo más tiempo en su negativización.

El tiempo final de tratamiento fue de 19 -20 días en el 50% de los pacientes y el tiempo de negativización de hemocultivo de control en estos pacientes se dio entre 5to y 6to día (p= 0,0000).

Tabla 4. Tiempo final de tratamiento vs Días transcurrido hasta negativización de hemocultivo

Días transcurridos hasta hemocultivos negativos				
Tiempo final de tratamiento	**< 5 días**	**de 5-6 días**	**> 6 días**	Total por Fila
menor de 19 días	31 100,00%	0 0,00%	0 0,00%	31 34,44%
19 - 20días	0 0,00%	45 100,00%	0 0,00%	45 50,00%
más de 20 días	0 0,00%	0 0,00%	14 100,00%	14 15,56%
Total por Columna	31 34,44%	45 50,00%	14 15,56%	90 100,00%

Fuente: Historias clínicas

En cuanto al esquema antifúngico inicial y la condición de egreso de cada paciente, se evidencia que de los pacientes que utilizaron la caspofungina como antimicótico de inicio no hubo ningún paciente fallecido, al igual que en aquellos paciente en los cuales de inicio se utilizó la anfotericina B, sin embargo en aquellos paciente en los cuales se inició se usó el fluconazol si se presentaron decesos, cabe resaltar que la mayor parte de la muestra utilizó el fluconazol como antimicótico de inicio con el 94.4%. La condición de egreso predominante fue vivo en el 80% de los pacientes y de estos el 78.8% de los pacientes recibió el fluconazol como antifúngico de inicio.

Tabla 5. Esquema antifúngico inicial Vs Condiciones al egreso hospitalario

	Condiciones al egreso hospitalario		
Esquema antifúngico inicial	**Muerto**	**Vivo**	Total por Fila
Anfotericina B	0 0,00%	2 100,00%	2 2,22%
Caspofungina	0 0,00%	3 100,00%	3 3,33%
Fluconazol	18 21,18%	67 78,82%	85 94,44%
Total por Columna	18 20,00%	72 80,00%	90 100,00%

Fuente: Historias clínicas

Discusión

La Candidemia es considerada como la micosis que se presenta con mayor frecuencia en el neonato, puede abarcar desde infecciones leves hasta formas mucho más graves, con una elevada mortalidad especialmente en los neonatos pretérminos. En un estudio de vigilancia el realizado en España en el año 2014 para conocer la etiología de las Candidemias en diferentes hospitales, los resultados indican que las infecciones del torrente sanguíneo de *Cándida* oscilan entre 8,6 por cada 100,000 habitantes al año. De las muestras de hemocultivos que se presentaron en dicho estudio, las cuales fueron 766, *C. albicans* fue la especie predominante con un 45%, seguido de *C. parapsilosis* (25%), *C. glabrata* (13%), *C. tropicalis* (8%), *C. krusei* (2%) y otras especies raras con un porcentaje del 5.5% (7). Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio son bastante similares ya que con un porcentaje del 86.6% predomina la *Cándida albicans*, en segundo lugar, sigue la *Cándida parapsilosis* con un porcentaje 7.7% y en el tercer lugar a diferencia del estudio anterior lo ocupa *Cándida haemulonii*.

Se ejecutó un estudio de casos y controles retrospectivo pareado, desde enero de 2014 a diciembre de 2016. Los casos fueron pacientes con aislamiento en hemocultivo, después de sus primeras 48 horas intrahospitalarias y los controles se ubicaron en neonatos escogidos a través del censo estadístico de la sala de neonatología pareados según su fecha de admisión a sala (rango de 30 días), edad gestacional, peso al nacer y condición de egreso (vivo o fallecido). Los factores de riesgo evaluados fueron la estancia intrahospitalaria mayor a 7 días, el uso de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica, nutrición parenteral mayor a 5 días, procedimientos invasivos como la colocación de accesos venosos centrales y cirugías abdominales y torácicas, enterocolitis necrosante y crecimiento de microorganismo bacteriano en hemocultivo previo a la candidemia. En los resultados evidenciados se encontró que el 49% fue de *Cándida parapsilosis* con la mayor letalidad asociada. Se identificaron como factores de riesgo la estancia intrahospitalaria mayor a 7 días, el uso de líneas umbilicales, el uso de meropenem.

La estancia intrahospitalaria prolongada mayor a 7 días y la exposición a cirugía fueron los factores de riesgo más importantes en este estudio para el desarrollo de la candidemia neonatal (8). Comparado con este estudio en el que se tuvieron en cuenta algunos de los aspectos del estudio anterior como uso de meropenem, estancia hospitalaria, se incluyó además el uso de vancomicina y aquellos neonatos que recibieron nutrición parenteral durante su estancia, se encontró una mayor utilización de este tipo de medicamentos considerados como amplio espectro en los pacientes infectados por *Cándida albicans*, además el tiempo de estancia hospitalaria previo a la infección predominante fue de 1 – 8 días en la población estudio, y el agente etiológico en este grupo obedeció a *Cándida albicans*.

Para el manejo profiláctico en el neonato con candidemias, primero debe analizarse si se trata de un paciente expuesto a factores de riesgo, lo cual justifique el uso de los antifúngicos profilácticos; estudios clínicos y consensos de expertos como la IDSA (Infectious Disease Society of America) (9), entre otros, han propuesto como manejo de primera elección el uso del fluconazol, seguido de equinocandinas, especialmente la caspofungina. En el presente estudio se evidencia que el medicamento profiláctico utilizado con mayor frecuencia es el fluconazol, generalmente la profilaxis está destinada de acuerdo con los resultados obtenidos a paciente de muy bajo peso y con edad gestacional menor a 28 semanas. Con resultados similares, en una revisión de Cochrane se tomaron 15 ensayos elegibles que reclutaron un total de 1690 lactantes; en general los ensayos fueron de buena calidad, en el análisis general se mostró una reducción en el riesgo de infección fúngica grave en los lactantes que recibieron profilaxis antifúngica sistémica pero no mostró una diferencia en el riesgo de muerte. El estudio concluye diciendo que existe evidencia de algunos ensayos de buena calidad de que administrar regularmente a los lactantes un fármaco antifúngico durante las primeras cuatro a seis semanas después del parto reduce el número de neonatos que desarrollan una infección grave lo que quiere decir que esto impacta en gravedad más no en mortalidad (10).

En un estudio realizado en recién nacidos ingresados a UCI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota en Nicaragua, entre el 1º de enero de 2015 y el 3 de diciembre de 2019, se llevó a cabo un estudio caso – control, comparando 10 casos de recién nacidos con candidemia que fallecieron, 32 controles de recién nacidos con candidemia que egresaron vivos teniendo en cuenta el tipo de *Cándida* que provocó la fungemia encontrándose que la tasa de mortalidad asociada a candidemia por *Cándida famata* fue del 10%, para *Cándida parapsilosis* 30% y para *Cándida guillermondi* fue del 60%. Para el resto de las cepas no hubo mortalidad asociada (11).

En este trabajo de investigación se presentaron pacientes fallecidos tanto en neonatos colonizados con *Cándida albicans* como para *Cándida haemulonii*. Sin embargo, a diferencia del estudio anterior en el que la *Cándida parapsilosis* tuvo un porcentaje de mortalidad del 30%, ninguno de los neonatos con fungemia a causa de *Cándida parapsilosis* falleció.

En un estudio en hospitales de Bogotá en el año 2020, se informó que la tasa de mortalidad neonatal durante la hospitalización alcanzó el 36 %, en tanto que la mortalidad global latinoamericana en un estudio multicéntrico fue de 40 %. El principal factor de mejoría del pronóstico es el inicio temprano del tratamiento antifúngico. Si el tratamiento se inicia en el momento de conocer la positividad de los hemocultivos o durante las primeras 12 horas, la mortalidad es de 10 a 15 % y, si su inicio se retrasa 48 horas, la mortalidad asciende a 30 a 35 % (5).

Referencias

1. Vigezzi C, Riera FO, Rodríguez E, Icely PA, Miró MS, Figueredo CM. et al. Candidiasis invasora: un enfoque a la infección en el sistema nervioso central. Revista Argentina de Microbiología, 2021; 53(2):171-8.
   DOI: 10.1016/j.ram.2020.06.003

2. Lazo V, Hernández G, Méndez R. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. 2018; 18(1):75-85.
   DOI: 10.24265/horizmed.2018.v18n1.11

3. Santolaya ME, de Queiroz Telles F, Alvarado Matute T, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN. Recommendations for the management of candidemia in children in Latin America. Rev Iberoam Micol. 2013; 30(3):171-8.
   DOI: 10.1016/j.riam.2013.05.010

4. Arias D, Jiménez JC. Manejo de la infección por cándida en el recién nacido. Revista Repertorio de Medicina Y Cirugía, 2015; *24*(2): 123–130.
   DOI: 10.31260/RepertMedCir.v24.n2.2015.633

5. Cortés JA, Ruiz JF, Melgarejo-Moreno LN, Lemos EV. Candidemia en Colombia. 2020; 40(1):195-207. DOI: 10.7705/biomedica.4400

6. Guardo E. Colonización por levaduras y su relación con el desarrollo de candidemia en la unidad de cuidados intensivos neonatales en una IPS de Barranquilla. Julio – noviembre 2020. Pag 10.

7. Franco-Curiel D, De la Fuente I, Ribacoba L, Fernández-Rodríguez M, Guridi A, Sevillano E. et al. Estudio comparativo de la Candidiasis Invasiva en México y España. Disponible en: https://fdocuments.co/document/estudio-comparativo-de-la-candidiasis-invasiva-en-mxico-y-endoftalmitis-meningitis.html?page=

8. Caparó Ingram E, Vásquez Vega M, Norero X, Sáez-Llorens X, De Antonio R, Rodríguez Barría E. Factores de riesgo y letalidad asociados a Candidemia Neonatal en una unidad de neonatología. Rev Chil Pediatr. 2019; 90(2):186-193.

9. Pappas P, Kaufmann C, Andes D, Calandra T, Edwards J, Filler S. et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: Infectious Diseases Society of America. 2009; 48(5):503-37.
   DOI: https://doi.org/10.1086/598961

10. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Profilaxis con agentes antifúngicos intravenosos para prevenir la mortalidad y la morbilidad en lactantes con muy bajo peso al nacer. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2015(10):CD003850.
    DOI: 10.1002/14651858.CD003850.pub5

11. Jirón A. Factores de riesgo de mortalidad por candidemia en recién nacidos ingresados a UTI neonatal, atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota, entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2019. 2020. Disponible en: http://repositorio.unan.edu.ni/id/eprint/14875