

CANDIDEMIA EN RECIÉN NACIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

Anny Carolina Rondón¹, Giuseppe Ferrara^{2,3}, Andreina Duarte⁴, María de las Mercedes Panizo², Nancy Domínguez⁵.

¹Laboratorio de Micología. Hospital Universitario de Caracas, ²Departamento de Micología. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", ³Laboratorio Bioanalítico Referlab, ⁴Cátedra de Microbiología. Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV, ⁵Cátedra de Micología. Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo.

Recibido para publicación 3 Junio 2019. Aceptado 24 Junio 2019.

RESUMEN:

La incidencia de candidemia en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha aumentado considerablemente en la última década, debido al aumento en la supervivencia de los recién nacidos de bajo peso y a los cambios en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de candidemia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y la unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) del Hospital Universitario de Caracas (HUC), en el período 2009-2012. Se realizó una revisión de los registros del laboratorio de micología del HUC, donde se escogieron los casos de recién nacidos hospitalizados en la UCIN y en la UCNN con resultado positivo para *Candida* spp. en al menos un hemocultivo entre el período de julio de 2009 y agosto 2012. Se incluyeron un total de 34 pacientes cuya media en edad gestacional fue de 33 semanas y 1735 g de peso al nacer. 15/34 requirieron cirugía, 32/34 neonatos recibieron nutrición parenteral, lo que representa 94.1%, así como también el 79.4 % necesitaron ventilación mecánica. 23/34 (67.6%) de los neonatos con candidemia recibieron antibióticos de amplio espectro por más de 21 días y la media de hospitalización fue de 43 días. La prevalencia en la UCIN fue de 1.2 %. La especie de *Candida* más aislada fue el complejo *C. parapsilosis* con un 85.1%. Todas las cepas fueron sensibles a caspofungina y anfotericina B; mientras que para fluconazol y voriconazol hubo un porcentaje de resistencia de 6.9% y 2.9% respectivamente. Se concluye que en la UCIN y en la UCNN del HUC el complejo *C. parapsilosis* es la más frecuente, existiendo factores de riesgos que favorecen su aparición.

Palabras claves: Candidemia, Recién nacido, Unidad de Cuidado Intensivo neonatal.

CANDIDEMIA IN NEWBORN IN THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

SUMMARY

Candida spp. are increasingly important hospital-acquired pathogens in neonatal intensive care unit (NICU) patients in the last decade due to increased survival of low birth weight and changes in diagnostic and therapeutic procedures. Changes have been observed in the epidemiology of these infections with isolates increased *Candida non albicans* species and the ability to develop resistance to these antifungals. A retrospective, cross sectional, descriptive study was performed, whose objective was to determine the frequency of candidemia in the NICU and the HUC UCNN in 2009-2012. A review of the records of the HUC mycology laboratory, where cases were selected neonates hospitalized in the NICU and the UCNN with at least one blood culture positive for *Candida* in the period between July 2009 and August 2012. 34 patients were enrolled with a mean weight of 1735 g, and a mean gestational age of 33 weeks; 15/34 required surgery, 32/34 infants receiving parenteral nutrition, which represents 94.1% and 79.4% mechanical ventilatory assistance. Twenty-three of thirty-four (67.6%) of the neonates with candidemia received broad spectrum antibiotics for more than 21 days and the average hospital stay was 43 days. The prevalence in the NICU was 1.2%. *Candida parapsilosis complex* was the most frequent species isolated (85.1%). All isolates were caspofungin and amphotericin B susceptible, while for voriconazole and fluconazole resistance percentage was 6.9% and 2.9% respectively. We conclude that in the NICU and the UCNN of HUC the *C. parapsilosis complex* is the most common and there are risk factors that favor its appearance.

Keywords: Candidemia, Newborn, Neonatal Intensive Care Unit.

Introducción

Los importantes avances médicos y tecnológicos experimentados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en las dos últimas

décadas condujeron a un significativo aumento de la supervivencia de neonatos pretérminos y con patologías que requieren asistencia de alta complejidad. Paralelamente se ha observado

Solicitar copia a: Giuseppe Ferrara (gferrara1971@gmail.com)

un aumento en la incidencia de las infecciones nosocomiales por *Candida*, estas representan un porcentaje importante de las sepsis tardías del recién nacido, además de ser las más prevalente de las infecciones fúngicas en neonatos, ocupando el tercer lugar en prevalencia en los aislamientos de hemocultivos de la UCIN y la cuarta de todas las infecciones del torrente circulatorio. (1,2)

Los factores de riesgo identificados en este tipo de infecciones son múltiples, unos intrínsecos del propio huésped, y otros extrínsecos. Entre los factores intrínsecos se atribuye la inmadurez del sistema inmunitario, inmadurez cutánea; como factores extrínsecos se encuentran largos períodos de hospitalización, antibioticoterapia, nutrición parenteral, uso de esteroides, técnicas agresivas (intubación, vías centrales, catéteres). Algunos autores refieren que la incidencia varía según disminuye el peso y la edad gestacional.(3-5)

Se ha documentado la transmisión vertical del complejo *C. albicans* de la madre al lactante y la transmisión horizontal del complejo *C. parapsilosis* (a través de las manos del personal sanitario) (6,7). Las epidemias o brotes con una única cepa o cepas múltiples pueden asociarse con contaminación en la unidad neonatal (3,8,9).

Más del 90% de las candidemias se pueden atribuir a 5 especies: complejo *C. albicans*, complejo *C. parapsilosis*, complejo *C. glabrata*, *C. tropicalis* y complejo *C. krusei*. Hasta hace 10 años aproximadamente la especie más frecuentemente aislada era el complejo *C. albicans* (40-60%), existiendo en la actualidad un incremento de aislamientos de cepas de *Candida* no *albicans*, sobre todo del complejo *C. parapsilosis*. (2,10-16). Diversos estudios refieren que la incidencia de las infecciones nosocomiales sistémicas por *Candida* en las unidades de neonatología ha aumentado considerablemente desde comienzo de la década de 1990, pasando de menos de 5 por 1.000 ingresos a 10-12 por 1.000 ingresos (9-11). Este aumento de la incidencia se correlaciona con una alta tasa mortalidad que actualmente oscila entre un 15 y un 60%, porcentaje que es mayor cuanto más prematuro es el recién nacido (17). Todo lo anteriormente expuesto se asocia con una alta morbilidad y altos costos hospitalarios. (1,6)

En un estudio realizado en Estados Unidos desde

1995 hasta 2004 se observa que de 130.523 pacientes admitidos en unidades de terapia intensiva neonatal; 1997 pacientes tuvieron aislamiento en sangre por especies de *Candida*, alrededor de 1472 pacientes correspondían al grupo de neonatos con menos de 1000 g al nacer, *C. albicans* fue la especie más comunmente aislada, seguida por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, y sólo tres aislamientos de *C. krusei*. (18)

Otros estudios que evaluaron la frecuencia de especies de *Candida* aisladas en sangre, realizados en Europa, Estados Unidos y Latinoamérica muestran diferencias en la distribución de las mismas, observándose un incremento en el aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*. Por lo anteriormente señalado, es sumamente importante identificar las especies del género *Candida* que estén implicadas en esta infección, determinar su sensibilidad antifúngica antes de iniciar un tratamiento empírico e implementar medidas de vigilancia epidemiológica (14-16).

El HUC es un hospital tipo IV que atiende pacientes de gran parte de la zona metropolitana e incluso del interior del país, éste cuenta con un área de Cuidados Intensivos Neonatales, el cual está dividido en tres niveles de asistencia: a) terapia intensiva, b) un nivel de asistencia intermedia y c) el nivel de alojamiento madre-niño. Además, cuenta con la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN), donde son ingresados neonatos que por su condición clínica ameritan ser intervenidos quirúrgicamente. Anualmente se calcula aproximadamente 4000 nacimientos de los cuales entre el 12 al 15% pasan por la UCIN (19).

En Venezuela se han realizado pocos estudios que evalúen la frecuencia de candidemia en neonatos, en el HUC específicamente no existen estudios previos publicados, a esto se le suma los importantes cambios epidemiológicos que se vienen observando en distintas áreas geográficas, con un incremento en la proporción de infecciones producidas por especies diferentes al complejo *C. albicans*, así como una emergente resistencia a los antifúngicos utilizados para el tratamiento entre dichas especies.

En vista de lo antes expuesto se realizó esta investigación, cuyo objetivo fue conocer la

frecuencia de candidemia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) del Hospital Universitario de Caracas durante el 2009-2012, las especies de *Candida* involucradas, los factores de riesgos asociados para desarrollar esta entidad clínica, así como también el conocimiento del perfil de susceptibilidad antifúngica de las mismas, lo que además constituye un apoyo para el especialista clínico a la hora de instaurar tratamiento así como también un aporte a la epidemiología local y nacional.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de corte transversal. Se realizó una revisión de los registros del laboratorio de micología del HUC, donde se escogieron los casos de recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y en la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN) con resultado positivo para *Candida* spp, en al menos un cultivo realizado en sangre en el período comprendido entre julio de 2009 y agosto 2012. Se excluyeron pacientes trasladados a otros servicios de hospitalización o con historias médica extraviadas.

De estos registros micológicos se tomaron en cuenta el número de historia clínica para la posterior ubicación de las mismas y la recolección de datos en una ficha tomando en cuenta: datos demográficos (edad gestacional, peso al nacer, diagnóstico de ingreso); datos clínicos (profilaxis antibiótica y antifúngica, uso de antibiótico de amplio espectro, así como de antifúngicos y uso de métodos invasivos).

En esta ficha también se colocaron datos microbiológicos obtenidos de los cuadernos de registro del laboratorio de micología del HUC, dichos datos fueron especies de *Candida* aislada, identificación por métodos convencionales como: visualización de la morfología microscópica en agar harina de maíz (Corn Meal Agar, CMA), resistencia a la cicloheximida, uso de agar cromogénico (Oxoid, USA) y el método automatizado VITEK 1 (BioMérieux, Francia) (20).

Para el estudio de la sensibilidad se utilizó el método Etest® (BioMérieux, Francia) bajo las instrucciones del fabricante, con la modificación del uso de agar

Müller Hinton suplementado con glucosa al 2%, más azul de metileno. Sobre el agar en las placas de Petri se colocaron en cada caso las tiras de fluconazol (FZ) caspofungina (CS), anfotericina B (AB) y voriconazol (VO). Las placas se incubaron a 35 °C y la CMI se leyó a las 24 h. Como control de calidad se utilizaron las cepas *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *Candida krusei* ATCC 6258, tratadas de igual forma que los aislamientos empleados en este estudio. (21)

Análisis estadístico: E: El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa Excel, donde se utilizaron medidas de tendencia central, como frecuencia, media geométrica, porcentajes y tasas de prevalencia, expresados en valores absolutos y relativos, para analizar la distribución por especies así como para la caracterización de los factores de riesgos encontrados (edad gestacional, peso al nacer, uso de catéter endovenoso, nutrición parenteral, ventilación mecánica, profilaxis antifúngica, antibioticoterapia) en los pacientes con candidemia. Para la evaluación del perfil de susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* se calculó el rango, concentración mínima inhibitoria 50 (CMI 50) y concentración mínima inhibitoria 90 (CMI 90), así como también la media geométrica y el porcentaje de sensibilidad de los mismos según los puntos de corte establecidos. (22,23)

Limitaciones del estudio: Las limitaciones encontradas en este estudio fueron la pérdida de las historias médicas en el Departamento de Estadísticas del HUC, además el hecho de no poder obtener los datos del número de pacientes ingresados por año a la Unidad de Cirugía Neonatal (UCNN), para el cálculo de la prevalencia de la candidemia en la misma, por razones de cambios estructurales del servicio y forma del llenado de los datos en el Departamento y aunque el servicio tiene más de diez años funcionando en la institución.

Consideraciones bioéticas: el diseño de este estudio no contempló procedimientos experimentales con seres humanos ni animales, ni con muestras biológicas derivadas directamente de estos; se trabajó con cepas fúngicas y registros de las historias médicas. Sin embargo, por ser estas cepas y datos provenientes de muestras humanas, los investigadores se comprometen a mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos fuente de estudio, así como la

información suministrada y obtenida durante el proceso de la investigación, cumpliendo de esta manera con los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

De la revisión de los registros microbiológicos del laboratorio de micología del HUC durante el periodo de junio 2009 hasta julio 2012 y aplicando los criterios de inclusión se encontraron 91 registros de pacientes con hemocultivos positivos para el género *Candida*. Aplicando los criterios de exclusión, se eliminaron 54 de los mismos, por lo que se trabajó con una muestra total de 37 pacientes neonatos, de los cuales se pudieron localizar sólo 34 historias médicas (91,9 %) en el Departamento de Estadísticas del HUC para la caracterización de los factores de riesgos en los pacientes con candidemia de la UCIN y la UCNN del mismo hospital.

De un total de 34 casos de candidemia, 18 correspondían al servicio de UCIN de un total de 1490 neonatos ingresados. La prevalencia durante el período estudiado (julio 2009-agosto 2012) fue de 1,2 %. La prevalencia en la UCNN no se pudo calcular por la imposibilidad de obtener los datos en el departamento de estadísticas de los neonatos ingresados por año a dicha unidad. En la UCNN se detectaron 16 casos de candidemia.

En la tabla 1, se muestran las características demográficas y clínicas de los casos de candidemia estudiados donde la distribución por género 20/34 correspondieron al género femenino y 14/34 al género masculino, observándose un predominio del género femenino de 58,8 %. El 61,8% de los neonatos estudiados nacieron por parto vía vaginal y 38,2% por cesárea segmentaria, dichos nacimiento fueron producto de madres cuya media en edad fue 23 años, con un embarazo controlado en el 91% de los casos.

La media en cuanto a edad gestacional fue de 33 semanas así como de 1735 g para el peso al nacer, sin embargo en la tabla 1 se puede observar que la mayoría de los pacientes se encuentran en el rango de muy bajo peso y bajo peso, con 11/34 (32,3%) para el primero y 14/34 (41,2%) para el segundo.

En la tabla 1, también se refleja que el 41,2 % de los pacientes recibieron profilaxis antifúngica con fluconazol y el 88,2% de los mismos recibieron

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de 34 casos de candidemia en la UTIN y la UCNN del HUC periodo 2009-2012.

Características	Casos de candidemia n=34
Género	
Masculino	14 (41,2 %)
Femenino	20 (58,8 %)
Forma de Nacimiento	
Vaginal	21 (61,8 %)
Cesárea	13 (38,2 %)
Peso al nacer (grs)	1735 (540-2900)*
Edad gestacional (semanas)	33 (23-38)*
Pacientes con cirugías	15 (44,1 %)
Profilaxis con Antifúngicos	14 (41,2 %)
Tratamiento con Antifúngicos	30 (88,2 %)
Tratamiento con Antibióticos	29 (85,3 %)
Nutrición Parenteral (NPT)	32 (94,1 %)
Ventilación mecánica (VM)	27 (79,4 %)
Catéter vía central	26 (76,5 %)
Días de hospitalización	43 (7-152)*
D.T.D.I.H.A	24 (7-86)*
P.A.B.I	9 (26,5 %)
Pacientes fallecidos	9 (26,5 %)

Fuente: Departamento de información de salud HUC. Sección de estadística.

% Porcentaje.

* Media, (rango).

P.A.B.I: Pacientes con aislamiento bacteriano inclusive.

D.T.D.I.H.A. Días transcurridos desde el ingreso hasta el aislamiento de *Candida* spp

tratamiento antifúngico con fluconazol, anfotericina B desoxicolato o caspofungina según fuera el caso, ya sea como tratamiento único, combinado o por rotación a lo largo del periodo de hospitalización y respuesta clínica del paciente a los mismos. La droga antifúngica de mayor uso fue el fluconazol con 94,1% (32/34) seguido de la anfotericina B con 71,4% (25/34).

De los factores de riesgos asociados a candidemia en este grupo de recién nacidos correspondientes a métodos invasivos, 32/34 neonatos recibieron nutrición parenteral, lo que representa 94,1 %, así

Tabla 2. Distribución por diagnóstico de ingreso y especie de *Candida* aislada.

Diagnóstico	Total	UTIN	UCNN	Especies de <i>Candida</i> aislada			Otras especies
				<i>C. albicans</i> n (%)	<i>C. parapsilosis</i> n (%)	<i>C. tropicalis</i> n (%)	
SDR*	14	14		1 (2.9)*	12 (35.3)	2(5.9)	
Gastroquiasis	6	1	5		5 (14.7)		1(2.9)
Onfalocele	3		3		3 (8.8)		
Atresia esofágica	5	1	4		4 (11.8)		
Obstrucción A-R+	2		2		1 (2.9)		1(2.9)
Mielomeningocele	1		1		1 (2.9)		
Corioamnionitis	1	1			1 (2.9)		
Atresia- Obstrucción A-R	1		1		1 (2.9)		
SDR- Corioamnionitis	1	1			1 (2.9)		
TOTAL	34	18	16	1 (2.9)	29 (85.1)	2 (5.9)	2 (5.8)

Fuente: Laboratorio de Micología del HUC y Departamento de información de salud HUC. Sección de estadística. n (%): frecuencia (porcentaje) *SDR: síndrome de dificultad respiratoria. A-R+: Obstrucción ano-rectal

como también el 79,4 % de los mismos necesitaron ventilación mecánica. A 26/34 (76,5 %) de los pacientes estudiados se les colocó catéter vía central (catéter umbilical arterial, catéter umbilical venoso, catéter epicutáneo). En 15/34 pacientes ameritaron intervención quirúrgica, la media de estancia hospitalaria se ubicó en 43 días de hospitalización.

En cuanto a los días que transcurrieron desde el ingreso del paciente a las diferentes unidades hasta la fecha de aislamiento de *Candida* spp. en sangre, la media se ubicó en 24 ± 2 días; 9/34 casos de candidemia estuvieron asociados a otros microorganismos, en su mayoría *Estafilococos coagulasa* negativo, así como 9/34 recién nacidos con candidemia fallecieron representando un 26,5 %.

Es de notar que en cuanto a diagnóstico de ingreso, la primera causa de hospitalización en la UCIN fue la asfisia perinatal en conjunto con el síndrome de dificultad respiratoria (14/34) y en la UCNN fue la gastroquiasis (5/34) seguido de atresia esofágica (4/34), sin embargo no hubo diferencia en cuanto a las especies de *Candida* aisladas en las dos unidades, siendo el complejo *Candida parapsilosis* el más frecuente con un 85,1%. (Tabla 2).

En cuanto a la distribución de los casos de

candidemia por presencia o ausencia de métodos invasivos (nutrición parenteral, ventilación mecánica y uso de catéter vía central), se pudo observar que 30/34 neonatos (88,2 %), presentaron más de dos procedimientos invasivos como factor de riesgo

Llama la atención que 23/34 (67,6 %) de los recién nacidos con candidemia recibieron antibioticoterapia de amplio espectro por más de 21 días (Tabla 1). Los antibióticos más utilizados fueron: vancomicina con 91,2 % (31/34), seguido de meropenem con 61,8 % (21/34) y metronidazol con 41,2 %. Las asociaciones de antibióticos más frecuentes fueron vancomicina y meropenem con 61,8 % (21/34); y vancomicina, meropenem más amikacina con 58,8 % (20/34). Al 55,9 % de los pacientes le fue administrado entre 5 a 8 antibióticos de amplio espectro.

En la tabla 3 se observan los patrones de susceptibilidad in vitro de todos los aislados del complejo *C. parapsilosis* (en este caso la más frecuente) frente a las distintas drogas, expresados en rangos, media geométrica, moda, CMI50 y CMI90 en $\mu\text{g/mL}$, evidenciándose que el CMI90 para fluconazol fue de 4 $\mu\text{g/mL}$, siendo elevado según los puntos de cortes establecidos por CLSI para esta especie, esto debido a la presencia de dos cepas resistentes para esta droga.

Tabla 3. Rango, CMI₅₀, CMI₉₀, moda, media geométrica, porcentaje de sensibilidad y número de cepas resistentes de los aislados de *C. parapsilosis* aislados por el método Etest®.

AFG	Rango	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Moda	Media Geométrica	% de sensibilidad
FLU	0,125- >256	0,75	4	1	1,02	93,1
VO	0,03-1,5	0,032	0,19	0,032	0,04	96,5
CS	0,023 - 1	0,125	0,785	0,125	0,13	100
AMB	0,004- 0,75	0,125	0,25	0,25	0,09	100

Fuente: Laboratorio de Micología del HUC

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria; FLU: Fluconazol; VO: Voriconazol; CS: Caspofungina; AMB: Anfotericina B.

*Puntos de cortes según el documento M27del CLSI (23).

Discusión

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS), específicamente las micosis sistémicas, representan un desafío creciente en neonatología, debido al aumento de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino, a los cambios en los procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos, donde se han identificado además de prematuridad, otros factores de riesgos asociados a la aparición de candidemia, como lo son: bajo peso al nacer, internaciones prolongadas, antibióticoterapia de amplio espectro, uso de corticoides, intubación endotraqueal, nutrición parenteral, catéteres centrales, colonización fúngica y cirugía abdominal. (1,4-6)

El HUC cuenta con una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN); con tres niveles de atención y una unidad de cirugía neonatal (UCNN), el sólo hecho de ingresar a cualquiera de estas dos unidades, pone en evidencia un paciente con factores de riesgo para desarrollar candidemia. Aunado a esto no existen estudios publicados sobre el tema en la institución, por lo que este trabajo contribuye con la epidemiología local y nacional ya que, la candidemia representa un problema de salud pública, el cual debería ser monitoreado a través de una vigilancia epidemiológica activa.

En cuanto a la distribución de pacientes por género, se destaca un predominio del sexo femenino con un 58,8 %, sin embargo, en la literatura no se hace referencia de que exista diferencia significativa para el desarrollo de candidemia, con respecto al género. (1,4-6)

El valor de la media de edad gestacional se ubicó en 33 semanas y la mayoría de los mismos cayó entre el rango de muy bajo peso y bajo peso (73,5 %), estos dos elementos unidos son puntualizados en la

literatura como factores de riesgo para el desarrollo de candidemia, autores refieren que la prematuridad es la co-morbilidad más frecuente en neonatos; y que a medida que disminuye la edad gestacional y el peso al nacer, aumenta la incidencia de candidemia en esta población (24-27).

El 41,2 % (14/34) de los recién nacidos recibieron profilaxis antifúngica con fluconazol. Algunos autores difieren en cuanto a la utilidad de la terapia antifúngica a nivel profiláctico en esta población, argumentando que la profilaxis expone mucho más al paciente con mayores dosis acumuladas de los agentes antimicrobianos en los mismos y creando una presión selectiva en las cepas de *Candida*, lo que puede llevar a un aumento en la resistencia de este género; pero por otro lado miembros del grupo *Latin American Invasive Mycosis Network* coinciden que el elevado riesgo de desarrollar candidemia en estos pacientes es un fundamento sólido para la profilaxis, además que la misma tiene un perfil de relación riesgo-beneficio favorable cuando se considera la elevada mortalidad asociada a la infección por *Candida* en esta población. (13,28,29)

El 94,1 % de los pacientes incluidos en este estudio recibieron nutrición parenteral así como, el 79,4 % y el 76,5 % de los mismos, necesitaron ventilación mecánica y colocación de catéter vía central respectivamente, lo que denota un alto porcentaje de utilización de métodos invasivos. El 88,2 % de los neonatos presentaron más de dos de los procedimientos mencionados anteriormente. Aunque en esta investigación no se pudo realizar un análisis estadístico que revelara la relación entre la presencia o ausencia de dichos métodos para el desarrollo de candidemia, éstos se han descrito a nivel internacional como factores de riesgo

asociados a candidemia, tal como lo refleja Pooli *et al*, donde en un análisis multivariado de identificación de factores de riesgo en una unidad de cuidados intensivos neonatales, encontraron que factores, tales como: la asistencia respiratoria mecánica (OR: 4.; IC 95 % = 1.5-12.3) y nutrición parenteral total (OR: 10.4; IC 95 % = 3.3-32.4) aumentaban el riesgo en neonatos de candidemia (1). Rodríguez *et al*, relacionan la presencia de catéter y candidemia en un 38 % a pesar que el 100% (24 casos) usaron dichos dispositivos intravasculares. Todo esto demuestra que hay factores de riesgos comunes a todas las sepsis tardías en los recién nacidos, en este caso las producidas por especies del género *Candida*; sin embargo son la ventilación mecánica y la nutrición parenteral los factores de riesgo que se asocian con mayor frecuencia (24). Igualmente Liu *et al*, analizaron los factores de riesgo en dos grupos de neonatos con candidemia y sin candidemia, mostrando que la aparición de dicha infección en el grupo de candidemia estuvo relacionada con la administración de antibióticos > de 2 semanas ($p < 0,0001$), el uso de más de tres tipos de antibióticos ($p = 0,0019$), la presencia de catéter venoso central ($p < 0,0001$), el uso de la nutrición parenteral > 2 de semanas ($p < 0,0001$), cirugía gastrointestinal ($p = 0,0123$), ventilación mecánica ($p = 0,0027$ y la vaginitis materna por *Candida* ($p = 0,0424$). (30).

De igual forma es importante señalar que los pacientes ingresados a la UCNN (16 neonatos) tenían como factor de riesgo adicional la cirugía abdominal, en la mayoría de los casos por malformaciones congénitas, donde los diagnósticos que prevalecieron fueron gastroquisis (5/16) y atresia esofágica (4/16). Se ha documentado que la intervención quirúrgica gastrointestinal junto con las malformaciones congénitas son factores de riesgo para candidemia (31).

De los 34 casos de candidemia, 9 estuvieron asociados a otros microorganismos, en su mayoría *Estafilococos coagulasa* negativo, resultados similares a los obtenidos por Kaufman *et al*, donde hacen un llamado de atención a la predisposición de estos pacientes a desarrollar abscesos y tromboflebitis séptica cuando se encuentran ocasionando, simultáneamente infección estos dos microorganismos (32).

En la distribución por especies de *Candida* en nuestro estudio se mantiene la tendencia que se viene observando tanto a nivel nacional como internacional, con un aumento en el aislamiento de especies diferentes al complejo *Candida albicans*, es así como de 34 casos de candidemia el 85,1 % (29/34) fueron

producidas por el complejo *C. parapsilosis*, seguida de *C. tropicalis* 5,9 % (2/34) y con un 2,9 % (1/34) de: *C. albicans*, *Clavispora lusitaniae* (*Candida lusitaniae*) y *Wickerhamomyces anomalus* (*Candida pelliculosa*) respectivamente. En un trabajo nacional realizado en la Maternidad "Concepción Palacios" en Caracas de un total de 349 hemocultivos positivos, 74 desarrollaron levaduras del género *Candida*. De éstas, 18 (24,3 %) no pudieron ser identificadas y fueron reportadas como *Candida* spp. la especie mayormente aislada fue la *Candida pelliculosa* con 43,2 % (n= 32); seguida de *C. tropicalis* con 8,1 % (n= 6); *C. albicans* con 6,8 % (n= 5); *C. parapsilosis* con 5,4 % (n= 4); *C. famata* con 2,7 % (n= 2); *C. guilliermondii* con 1,4 % (n= 1); *C. glabrata* con 1,4 % (n= 1) y *C. lusitaniae* con 1,4 % (n= 1) (33). Al analizar estos resultados se puede afirmar que las especies de *Candida* no *albicans* prevalecen sobre *Candida albicans*, resultados similares a los nuestros fueron obtenidos en el Hospital Domingo Luciani donde predominó el complejo *C. parapsilosis* con un 66 % seguido de *C. albicans* y *C. tropicalis* (34). En España, de 24 casos de candidemia, el 67 % correspondieron a *C. parapsilosis*, seguido de *C. albicans* con 29 % y *C. glabrata* con 4 % (24). En Estados Unidos hasta hace menos de 15 años la especie de *Candida* más aisladas en neonatos era *C. albicans*, pero en una investigación reciente la *C. parapsilosis* aumento su frecuencia, (42,4%) en comparación con *C. albicans* (39,4%) (25), sin embargo en Argentina la especie más aislada sigue siendo *C. albicans* seguida de *C. parapsilosis* (1).

De todo lo dicho anteriormente se hace notoria la importancia que tiene la identificación de la especie de *Candida* involucradas en los casos de candidemia, cabe destacar que el complejo *C. parapsilosis*, forma parte de la microbiota de la piel, es capaz de adherirse a catéteres u otros dispositivos de plásticos con la producción de biopelículas, por lo que el aumento en la frecuencia de aislamiento del complejo *C. parapsilosis* puede explicarse, por el cuidado inadecuado de los catéteres, el uso de nutrición parenteral, la transmisión endógena, a partir de la microbiota colonizante; o exógena a través de la piel, por medio de fómites o de las manos del personal de salud (transmisión horizontal), lo que hace un llamado de atención a reforzar las medidas de vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención sanitaria en los servicios de UCIN y UCNN del HUC (35,36).

En cuanto a los patrones de susceptibilidad *in vitro* de los aislados del complejo *C. parapsilosis* (en este caso el

más frecuente) frente a las distintas drogas (fluconazol, voriconazol, anfotericina B y caspofungina), la CMI90 para el fluconazol fue de 4 µg/mL, siendo elevado según los puntos de cortes establecidos por CLSI (23) para esta especie, esto debido a la presencia de dos cepas resistentes para esta droga. Sarvikivi *et al*, llevaron a cabo una investigación sobre la emergencia de la resistencia de cepas de *C. parapsilosis* al fluconazol, las cuales fueron aisladas en unidades de cuidados intensivos neonatales, estos investigadores demostraron que el uso de este antifúngico a largo plazo podría dar lugar a la reducción de la actividad in vitro y la aparición de resistencia secundaria a esta droga, por selección de cepas, en este complejo de especies, lo que puede representar un factor importante en la falla terapéutica actual y en el futuro. Esto va directamente relacionado con el uso del fluconazol como profilaxis antifúngica en las unidades de cuidados intensivos neonatales, resaltan estos autores (36). De las dos cepas de *C. parapsilosis* que resultaron resistentes en nuestro estudio, una de ellas también presentó resistencia al voriconazol. Varios mecanismos conducen a una resistencia adquirida a azoles, siendo el más común la inducción de bombas de eflujo codificadas por los genes MDR o CDR, y la adquisición de mutaciones puntuales en el gen que codifica para la enzima blanco de estos fármacos (gen ERG11). Si hay sobreexpresión de bombas de eflujo y mutaciones de ERG11, el nivel de resistencia a voriconazol y fluconazol es mucho más alto (efecto aditivo) (37). Todas las cepas ensayadas del complejo *C parapsilosis* fueron sensibles a caspofungina y anfotericina B.

Esta investigación es de suma importancia para las UCIN y UCNN del HUC, ya que, para el momento de esta investigación no existían estudios previos en la institución y es un aporte importante para la misma, en cuanto al conocimiento de la presencia de candidemia, su casuística, epidemiología y factores de riesgo así como también, disponer del patrón de susceptibilidad de los aislamientos de *Candida* y la detección de la resistencia a los antifúngicos, lo que constituye un apoyo para el clínico tratante a la hora de instaurar tratamiento empírico y específico con antifúngicos.

Referencias

1. Pooli L, Nocetti F, Pereda R, Rial M, Califano G. Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: identificación de factores de riesgo. Arch Argent Pediatr 2006; 104(5):393-398. [citado 5 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2006/v104n5a03.pdf>
2. Infante M, Rojo P. Utilidad clínica de la micafungina en el tratamiento de las candidiasis invasoras en el neonato. Rev Iberoam Micol 2009;26(1):56-61. [citado 19 abril 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140609700099>
3. Pammi M, Eddama O, Weisman LE. Patient isolation measures for infants with *Candida* colonization or infection for preventing or reducing transmission of *candida* in neonatal units. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;11:CD006068. doi.org/10.1002/14651858.CD006068.pub3
4. 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. doi:10.32641/rchped.v90i2.717
5. Garzillo C, Bagattini M, Bogdanović L, Di Popolo A, Lula V, Catania MR, *et al*. Risk factors for *Candida parapsilosis* bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: a case-control study. Ital J Pediatr 2017;43(1):10. doi:10.1186/s13052-017-0332-5
6. Kaufman D, Rosenkrantz T, Springer S, Windle M, Pramanik A, Wagner C. Fungal Infections in Preterm Infants: Introduction and Pathogenesis, Risk Factors, Candidal Infections Medscape 2014. [citado 5 mayo 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/980487-overview#showall>
7. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21(4):606-625. doi:10.1128/CMR.00013-08
8. Tiraboschi I, Carnovale S, Benetucci A, Fernandez N, Kurlat I, Foccoli M, *et al*. Brote de candidemia por *Candida albicans* en neonatología. Rev Iberoam Micol 2007; 24(4): 263-267. doi.org/10.1016/S1130-1406(07)70053-0
9. Benetucci A, Tiraboschi I, Fernández N, Perazzi B, Lasala M. Factores de riesgo asociada a candidemia causada por múltiples especies. Rev Argent Microbiol 2008;40: 30-36. [citado 20 mayo 2019]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-634572>
10. Roig T. Infección por especies de *Candida* durante los cuidados intensivos neonatales. Rev Cubana Pediatr 2008; 80(3):1-13. [citado 15 mayo 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000300011
11. Torres S, Dupla M, Pérez R, Aliaga Y, Rebage M. Infecciones nosocomiales por *Candida* y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso. An Pediatr (Barc) 2007;(6):544-447. [citado 18 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-infecciones-nosocomiales-por-candida-trombocitopenia-articulo-13113014>
12. Pouymiró Y, Pouymiró I, Pouymiró P. Infección sistémica por *Candida* en unidades de cuidados intensivos neonatales. MEDISAN 2011;15(8):1141-1155. [citado 18 mayo 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000800014&lng=es.
13. Santolaya ME, de Queiroz Telles F, Alvarado-Matute T, de Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, *et al*. Recomendaciones para el manejo de la candidemia en neonatos en América Latina. Rev Iberoam Micol 2013; 30(Suppl 1):158-170. doi: 10.1016/j.riam.2013.06.002.
14. Reyna J, Fragoso A, Ortiz F, Soriano D, Bermúdez G, Plazola N. Epidemiología hospitalaria de candidiasis neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología en un periodo de cinco años. Enf Inf Microbiol 2007;27(4):110-

13. [citado 20 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2007/ei074b.pdf>
15. Esteves A, Martínez E, Tenorio I, Arroyo ES, Moncada BD, Arenas GR. Prevalencia de hemocultivos positivos para *Candida* spp. Distribución de levaduras aisladas de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. *Dermatología Rev Mex* 2009;53(1):3-6. [citado 21 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=27368>
16. Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(1):39-43. doi: 10.1097/00006454-200201000-00009
17. Palacio A, Villar J y Alhambra A. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(1):2-7. doi.org/10.1016/S1130-1406(09)70002-6
18. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics* 2006;117(5):1680-1687. [citado 15 mayo 2019]. <https://pediatrics.aappublications.org/content/117/5/1680.short>
19. Publicación de la Dirección de Relaciones Interinstitucionales del HUC. Año 0/Nº 5. 2011.
20. Ferrara G, Panizo M, Mazzone M, Pequeneze M, Reviakina V. Estudio Comparativo entre los sistemas automatizados Vitek YBC * y Microscan Walk Away RYID * con los métodos fenotípicos convencionales para la identificación de levaduras de interés clínico. *Invest Clin* 2014;55(4):297-310. [citado 18 mayo 2019]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332014000400002&lng=es.
21. Pfaller M, Diekema D, Messer S, Boyken L, Hollis R. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by Broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *J Clin Microbiol* 2003;41(4):1440-1446. doi: 10.1128/JCM.41.4.1440-1446.2003.
22. Pfaller M, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat* 2010;13(6):180-195. doi:10.1016/j.drug.2010.09.002
23. CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 4 th ed. CLSI Standard M27. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017. [citado 21 mayo 2019]. Disponible en: https://clsi.org/media/1897/m27ed4_sample.pdf
24. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes A, Sánchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):224-229. doi:10.1097/01.inf.0000202127.43695.06
25. Blyth C, Chen S, Slavin M, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123(5):1360-1368. doi:10.1542/peds.2008-2055
26. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;44(9):1187-1193. doi.org/10.1086/513196
27. Matthew S, Daniel K, P. Brian. The Epidemiology and Diagnosis of Invasive Candidiasis Among Premature Infants. *Clin Perinatol* 2015;42(1):105-117. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.008
28. Brilhante R, Paiva M, Sampaio C, Castelo-Branco D, Teixeira C, de Alencar L, et al. Azole resistance in *Candida* spp. isolated from Catú Lake, Ceará, Brazil: an efflux-pump-mediated mechanism. *Braz J Microbiol* 2016;47(1):33-38. doi: 10.1016/j.bjm.2015.11.008
29. Benjamin D, De Long E, Steinbach W, Cotton C, Walsh T, Clark R. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112(3):543-547. doi.org/10.1542/peds.112.3.543
30. Liu M, Huang S, Guo L, Li H, Wang F, Zhang Q, et al. Clinical features and risk factors for blood stream infections of *Candida* in neonates. *Exp Ther Med* 2015;10(3):1139-1144. doi: 10.3892/etm.2015.2626
31. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):319-324. doi:10.1097/00006454-200004000-00011
32. Kaufman D, Brown A, Eisenhuth K, Yue J, Grossman L, Hazen K. More serious infectious morbidity and mortality associated with simultaneous candidemia and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonates and in vitro adherence studies between *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *Early Hum Dev* 2014;90 (Suppl 1):S66-S70. doi:10.1016/S0378-3782(14)70021-0.
33. Garmendia Y, Vergara V, Rodríguez Y, Benítez E, Morales M, Lopez R, et al. Candida en el Departamento de Neonatología de la Maternidad "Concepción Palacios" enero-junio de 2006. *Act Cient de la Soc Venz de Bioanal Espec* 2006;9(2):53-57.
34. Mejias E. Candidemia en las unidades de cuidados intensivos neonatal y Pediátrica del Hospital "Dr. Domingo Luciani" Incidencia y susceptibilidad antifúngica [Trabajo Especial de grado para optar por el título de especialista en Micología Médica]. Caracas: INHRR. 2010.
35. Orozco P, Cortés J, Parra M. Colonización por levaduras en recién nacidos y personal de salud en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital Universitario en Bogotá, Colombia. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(2):108-111. doi.org/10.1016/S1130-1406(09)70020-8.
36. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll D, Pujol C, Pfaller M, Richardson M, 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(6):2729-735. doi: 10.1128/JCM.43.6.2729-2735.2005.
37. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012;125(1 Suppl):S3-S13. doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.001

GENERALIDADES EN MICROBIOTA INTESTINAL

Xiomara Moreno Calderón¹, Andris Vialva Guerrero².

¹Departamento de Microbiología Instituto Médico la Floresta.

²Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina-Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 6 mayo 2019. Aceptado 29 mayo 2019

RESUMEN:

La microbiota intestinal es el conjunto de millones de microorganismos que conviven en simbiosis en el tracto gastrointestinal de nuestro organismo. Diferentes metodologías han descrito cuatro filos bacterianos: *Firmicutes*, *Actinobacterias*, *Bacteroidetes* y *Proteobacterias*, como las más abundantes, aunque su abundancia es relativa y variable entre individuos; también han identificado en menor proporción el filo *Archaea* y los hongos. La microbiota participa en funciones, como el metabolismo, la protección e inmunidad en el intestino provocando efectos favorecedores para la persona. En la presente revisión se pretende conocer sobre los nuevos avances de la microbiota intestinal en cuanto a su composición, funciones, desarrollo evolutivo en el humano, su aporte a la salud y las metodologías para su identificación existentes para el momento..

Palabras claves: Microbiota intestinal, simbiosis, cultivo, funciones, evolución, secuenciación.

OVERVIEW OF INTESTINAL MICROBIOTE

SUMMARY

The intestinal microbiota is the set of millions of microorganisms that coexist in symbiosis in the gastrointestinal tract of our organism. Different methodologies have described four bacterial phyla: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* and *Proteobacteria*, as the most abundant, although their abundance is relative and variable between individuals; they have also identified the *Archaea* phylum and the fungi in a lesser proportion. The microbiota participates in functions, such as metabolism, protection and immunity in the intestine causing favorable effects for the person. In the present review it is intended to know about the new advances of the intestinal microbiota in terms of its composition, functions, evolutionary development in humans, its contribution to health and the methodologies for its identification existing for the moment.

Keywords: Intestinal microbiota, symbiosis, culture, functions, evolution, sequencing.

Introducción

El tracto gastrointestinal (TGI) en el humano y otros mamíferos está constituido por un ecosistema que acoge varios trillones de células microbianas. Este número equivale a 10 veces el número total de células humanas que aportan sólo de 1 a 3% de nuestra masa corporal. El microbioma intestinal de un adulto puede contener más de 1.000 especies, unos 470 filotipos y se han contabilizado entre 5 y 10 millones de genes no redundantes (1).

Además, el TGI posee una microbiota autóctona, la cual puede ser diferente entre los individuos, así como también variar en un mismo sujeto a lo largo de su vida. Esta microbiota está constituida por un conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que pueblan nuestro cuerpo, y que pueden diferenciarse en comensales, mutualistas y patógenos; adaptados a

las características de cada órgano al cual se están asociando, comportándose de manera simbiótica (2). Los microorganismos que constituyen esta simbiosis se agrupan en poblaciones bacterianas autóctonas, en su mayoría bacterias anaerobias estrictas que representan hasta un 90% de la microbiota y casi un 10 % de microbiota aeróbica; además que incluyen una población transitoria o pasajera constituida por la ingesta diaria de alimentos u otras sustancias que ingresan al sistema digestivo por vía exógena (3).

Los microorganismos que conforman el TGI, se diferencian evolutivamente en tres grandes dominios: Bacteria, Eukarya y Archaea, contribuyendo indirectamente con más de 9 millones de genes al hospedador humano; aportando de esta manera funciones únicas a nuestro sistema inmune y digestivo como