

USO DEL FLUCONAZOL COMO PROFILÁCTICO EN LOS NEONATOS DE ALTO RIESGO INGRESADOS EN LA UCIN.

Villa Jadán Luz Patricia^{1,a} Ortiz Núñez Ana^{1,a} Zambrano Bello Ana MSc^{2,3,b,c}

RESUMEN

La candidiasis sistémica constituye una causa importante de morbimortalidad, en los recién nacidos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Objetivo: Valorar la respuesta del fluconazol profiláctico en los neonatos de alto riesgo, ingresados en la UCIN.

Material y método: Se analizaron los resultados de los exámenes de laboratorio de los 37 neonatos ingresados en la UCIN del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, con antecedentes infecciosos, en sangre y orina. Se valoró la respuesta del fluconazol profiláctico y la fecha de aparición de las formas de hongos

Resultados: El 78.3% de los RN son prematuros, (48.6%: 31-36 SG. y 29.7% 30 SG). Los mayores factores de riesgo fueron: nutrición parenteral de 11 a 21 días (83.7%), vía central (72.9%), y el uso del H2 (40.5%). Los que iniciaron fluconazol profiláctico del 4º al 12º día de vida se aislaron formas de hongos en el 29.7%, frente al 18.9% para los que iniciaron del 1º al 3º día de vida. Hifas en orina 37.8%; de estos el 16% recibió tratamiento profiláctico y el 21.8% no. Del 27% de los cultivos positivos; el 10.8% recibió profilaxis y el 16.2% no los tomaron. Del 56.7% de los neonatos que ameritaron Anfotericina B; el 24.3% recibió fluconazol y el 32.4% no recibió tratamiento profiláctico previo.

Conclusiones: El uso precoz del fluconazol profiláctico dio resultados favorables en los neonatos ingresados con factores de riesgo.

Palabras Claves: Candidiasis, profilaxis, prematuro, Anfotericina B, Fluconazol, Colonización.

SUMMARY

Systemic candidiasis is an important cause of morbidity and mortality in newborns admitted to intensive care units.

Objective: To assess the response of fluconazole prophylaxis in high-risk infants admitted to the UCIN.

Material and Methods: We analyzed the results of laboratory tests of the 37 infants admitted to the NICU of the Hospital Teodoro Maldonado Carbo, with history of infections, blood and urine. They value the response of prophylactic fluconazole and the date of occurrence of fungal forms

Results: 78.3% of babies are premature (48.6%: 31-36 SG., And 29.7% 30 SG). The major risk factors were: parenteral nutrition 11-21 days (83.7%), central line (72.9%), and the use of H2 (40.5%). Those who started prophylactic fluconazole from 4th to 12th day of life forms of fungi were isolated in 29.7% versus 18.9% for those who started the 1st to the 3rd day of life. Hyphae in urine 37.8%, of these 16% received prophylactic and 21.8% did not. 27% of positive cultures, 10.8% received prophylaxis and 16.2% did not take them. 56.7% of infants who merited Amphotericin B, fluconazole 24.3% and 32.4% received no prior prophylaxis.

Conclusions: Early use of prophylactic fluconazole gave favorable results in hospitalized infants with risk factors.

Keywords: candidiasis, prophylaxis, premature, Amphotericin B, Fluconazole, Colonization.

INTRODUCCIÓN.

Las infecciones congénitas y adquiridas por hongos son un problema relevante en la unidades de neonatología ya que los hongos son responsables de un 20 - 30% de la sepsis de los recién nacidos hospitalizados por periodos prolongados, con frecuencia aun mayor en los grandes prematuros.¹

Otros factores que favorecen la infección son la candidiasis vaginal, sobre todo con la portadora de anticóceptivos. Su inmunosupresión fisiológica (menor actividad de los macrófagos), el uso generalizado de técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento (catéteres, intubación traqueal, etc.), empleo de antibióticos (cefalosporinas) y esteroides prolongados, antagonistas H2, teofilina, y lípidos que favorecen la nutrición de los hongos en la alimentación parenteral.^{2,8,11}

La candidiasis neonatal puede ser congénita, adquirida sistémica y cutáneo-mucosa. Los prematuros pueden presentar invasión pulmonar (neumonía) y eritrodermia y tienen una mortalidad muy elevada, es evidente desde el nacimiento o en los tres primeros días de vida. La Cándida tiene fuerte afinidad por órganos específicos como riñones, ojos, corazón y sistema nervioso central. La evaluación incluye Hemocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo y Urocultivo, así como estudios de imagen, ecocardiogramas y exámenes oftalmológicos.³

La candidiasis congénita presenta lesiones maculopapulares en piel y mucosas, cordón umbilical, membranas coriónicas y superficie fetal de la placenta, en el RN a término esta infección es cutánea y en el prematuro puede ser sistémica, la aspiración del líquido amniótico puede producir neumonía.

La infección neonatal puede darse secundaria al uso de catéteres que por su cercanía con las válvulas cardiacas pueden producir endocarditis su tratamiento va con la remoción del catéter⁴, que simulan sepsis neonatal o cardiopatía⁹. Los hallazgos de laboratorio clínico son también equívocos, se reporta leucopenia, leucocitosis e incremento del coeficiente granulocitos inmaduros/totales en el 40-60 % de los casos, la trombocitopenia está presente entre el 20-55 % de los neonatos con infección por especies de candidas.

El diagnóstico de certeza se establece por el aislamiento del hongo de sitios estériles, como sangre, LCR, fluido pericárdico o biopsia de tejido; la sensibilidad del hemocultivo para candidemia oscila entre

el 50 y el 80 %. Los cultivos de esputos u orinas no siempre significan candidiasis invasivas; en el neonato el aislamiento de candidas en orina tomada por punción suprapúbica, usualmente señala siembra hematológica renal que frecuentemente está asociada con el desarrollo de múltiples bolas fúngicas en el sistema colector; no hay, de momento ningún test con suficiente sensibilidad y especificidad y de uso práctico para diferenciar, en sitios no considerados estériles, la colonización de la invasión por especies de candidas.⁶

El diagnóstico micológico, de laboratorio de las micosis invasoras se basa en la utilización de diferentes técnicas que se complementan: observación microscópica directa, cultivo convencional, detección de antígeno y anticuerpos, y amplificación de material genético por técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR). (10) Para obtener un buen resultado de laboratorio es imprescindible recoger la muestra clínica que mejor represente al foco probable de infección. En general, las muestras estériles son las más rentables puesto que cualquier microorganismo que se detecte será clínicamente valorable².

La profilaxis se recomienda en pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva. Uno de los esquemas más recomendados es el uso de fluconazol en los recién nacidos pretérminos (RNPT) menores de 1000 g, durante las primeras 6 semanas de vida, en dosis de 3 mg/ (kg · día): las primeras 2 semanas con intervalos de 72 h; en la 3ra. y 4ta. semana, cada 48 h y diariamente, la 5ta. y 6ta. semana; con este esquema se ha reportado una reducción de la candidemia, en este grupo de peso del 20-0 %. Otra recomendación del fluconazol profiláctico en estos pacientes, es mantenerlo mientras tenga insertado un catéter venoso central o se encuentre en ventilación mecánica.⁵

El tratamiento empírico precoz contribuye, junto con la profilaxis antifúngica, a la reducción de la morbimortalidad por infección del torrente circulatorio por especies de candidas en neonatos. Se recomienda usar tratamiento antimicótico específico a todo RNMBP con factores de riesgo para candidemia, con trombocitopenia inexplicable o fiebre que no responde a los antimicrobianos de amplio espectro.⁶

Las alternativas terapéuticas habituales representadas por fluconazol y Anfotericina B deoxicolato ("convencional"), se han expandido con otros compuestos triazoles o formulaciones parenterales de ellos, formulaciones de Anfotericina B asociadas a lípidos y equinocandinas. La flucitosina es un anti-

1 Hospital Francisco de Ycaza Bustamante

2 Hospital Teodoro Maldonado Carbo. IESS. Regional II

3 Universidad de Guayaquil

a Pediatra

b Neonatóloga

c Directora del Posgrado de Neonatología

Correspondencia

Md. Villa Jadán Luz Patricia

Hospital Francisco de Ycaza Bustamante

Email: dr_patriciavj@hotmail.com

Guayaquil - Ecuador

Recibido el 20 de Septiembre del 2013

Aceptado el 10 de Enero del 2014.

cótico usado para el tratamiento de la candidiasis; inhibe la síntesis de ADN y ARN, al transformarse en el hongo susceptible. Se indica en neonatos, combinada con Anfotericina B, en casos de daño orgánico secundario cerebral o renal, y en candidemia persistente (el daño de la membrana producida por el polieno permite la captación de flucitosina por cepas que son usualmente resistentes).⁶

Las equinocandinas (Caspofungina) son una nueva clase de agentes que inhiben el complejo enzimático de la pared celular de ciertos hongos, lo que lleva a la lisis y muerte celular del organismo.³ La flucitosina es un antimicótico usado para el tratamiento de la candidiasis; inhibe la síntesis de ADN y ARN, al transformarse en el hongo susceptible, a través de la enzima citosina deaminasa, en 5-fluoruracilo.⁵ Se indica en neonatos, combinada con anfotericina B, en casos de daño orgánico secundario cerebral o renal, y en candidemia persistente (el daño de la membrana producida por el polieno permite la captación de flucitosina por cepas que son usualmente resistentes).⁷

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional, descriptivo en el que se incluyeron 37 neonatos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. IESS. Regional II. 2012 en un periodo de 3 meses. Con el objetivo de confirmar lo detallado en la literatura sobre las ventajas del uso del fluconazol profiláctico, en los recién nacidos con factores de riesgo. Todo el grupo en estudio se ajustaba a estos parámetros y el 78.3% fueron prematuros. La información obtenida procedió del registro de los expedientes clínicos en conjunto con los resultados de bacteriología.

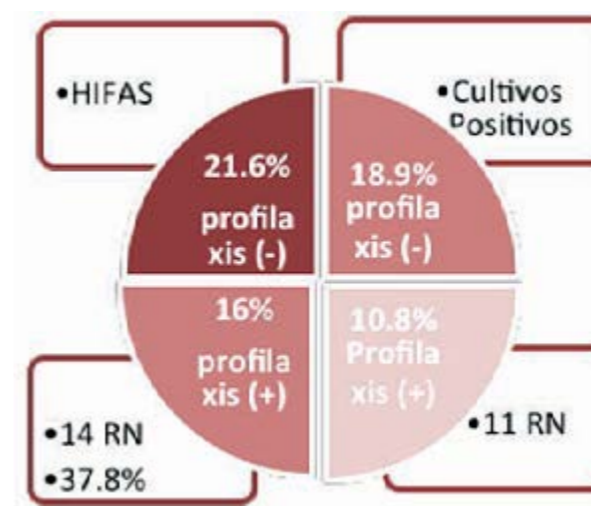
RESULTADOS

En este estudio se tomaron 37 neonatos con altos factores de riesgo de los cuales se enfocaron en los que recibieron Nutrición Parenteral Total llegando con el 83.7%, seguidos de los que nacieron por cesárea con el 78.3%, muy de cerca se ubicaron los neonatos con vía central con el 73%. Los factores asociados a una reducción en el riesgo de enfermedad invasiva fueron menos del 25% y entre ellos están las NPT menores de 10 días, los mayores de 37 SG., nacimientos por vía vaginal, el uso de vía periférica y el 59% los que no recibieron bloqueadores H2. Como lo representa el gráfico 1.



Fuente: Historias clínicas. Hospital TMC. Uso del fluconazol profiláctico en los neonatos con factores de riesgo

A pesar de que el diagnóstico de candidiasis neonatal es por cultivo de orina; en la presencia de una sondavésical es frecuente la colonización, en el grupo de estudio se aislaron 37.8% hifas en orina, de estos el 16% recibió tratamiento profiláctico y el 21.6% no lo recibió. Este grupo fue considerado como contaminado y paso de fluconazol profilaxis a tratamiento. En el 27% de la población en estudio el 10.8% se aislaron cultivos positivos para hongos con tratamiento previo de fluconazol profiláctico y el 18.9% de los neonatos con germen aislado no recibió ningún tratamiento. Dentro de los cultivos positivos el 13.5% fue para otras bacterias con mayor relevancia para la Klebsiella pneumoniae y Pseudomonas aeruginosa. Esto refleja y prueba el uso del fluconazol como profilaxis en estos neonatos con alto riesgo encontrando reducción del 5% para los que recibieron la profilaxis; en el caso de las hifas y un 8% para los cultivos. Como lo demuestra el gráfico 2.



Fuente: Historias clínicas. Hospital TMC. Uso del fluconazol profiláctico y gérmenes aislados

En este siguiente gráfico todos los neonatos recibieron fluconazol profiláctico, pero; los que iniciaron el Tto. profiláctico del 1° al 3° día de vida; (21.7%) el 2.7% de ellos salió positivo para candida, y el 19% negativo. Aquí nos demuestra que el inicio precoz de la profilaxis dio mayores resultados negativos.

No así el 2° y 3° grupo que iniciaron en el 4° y 8° día (29.7%), en ellos el 19% resultó positivo y el 10.8% salió negativo. El inicio tardío de la profilaxis dio mayores resultados para micosis.

Solo 2 (5.4%) neonatos recibieron la profilaxis después del 13° día de vida con resultado negativo para hongos. Por los resultados obtenidos es sustancial implementar el Tto. profiláctico desde el 1° día de vida, según el nivel de alto riesgo que tenga el neonato a su ingreso en la UCIN.

Del 37 bebés estudiados se obtuvieron 20 muestras con gérmenes aislados (54%), de ellos el 24% recibió la profilaxis y el 30% no la obtuvo. Es decir que al no instaurar la profilaxis temprana se captó el 6% más de neonatos infectados con hongos (este grupo pasó a recibir tratamiento con Anfotericina B).

La literatura refleja que el Fluconazol profiláctico ha demostrado ser un medicamento eficaz de bajo costo y evita el empleo de la Anfotericina profiláctica. Tiene una vida media larga, buena penetración en el LCR y concentración en el pulmón y la saliva que son áreas de colonización; permite intervalos largos, tiene excelente penetración tisular y es de fácil eliminación, como lo observamos en el gráfico 3 y 4.



Fuente: Historias clínicas. Hospital TMC. Edad de inicio del fluconazol profiláctico y aislamiento de gérmenes.



Fuente: Historias clínicas. Hospital TMC. Aislamiento de hongos con fluconazol profiláctico y su rotación a Anfotericina.

DISCUSIÓN

Las infecciones del torrente sanguíneo figuran entre las más graves y las especies del género *Candida* han emergido como un importante patógeno nosocomial. Para reducir su morbimortalidad es necesario conocer la distribución de las especies asociadas a candidemias y la sensibilidad a los antifúngicos de uso habitual en el ámbito hospitalario.

Aunque los resultados de este estudio no pueden considerarse representativos de todo el país, debido a que no se realizó una selección de los centros participantes, consideramos de suma importancia haber realizado este primer estudio de fungemias.

por levaduras, ya que ha permitido tener un primer acercamiento con la situación de esta patología en nuestra unidad.

La vigilancia de las infecciones graves causadas por las especies del género *Cándida*, realizada en el laboratorio, puede ser una importante herramienta en la epidemiología de la infección fúngica nosocomial, para alertar sobre los cambios epidemiológicos y de sensibilidad a antifúngicos.

En nuestro reporte con factores de riesgo incluyen el uso prolongado de alimentación parenteral, uso de prótesis plásticas o sintéticas (catéteres profundos), protectores gástricos. Esto conlleva a que el neonato presente sepsis por *Cándida* que puede resultar en meningitis, artritis, endoftalmítis, neumonitis y bronquitis obstructiva como complicación de la candidiasis.

Los Hemocultivos son importantes pero pueden ser negativos hasta en un 60% de los casos, el examen oftalmológico, la radiografía de tórax y la ultrasonografía renal pueden resultar de ayuda diagnóstica.

El tratamiento de la candidiasis sistémica ha consistido en Anfotericina B la que tiene una alta toxicidad y muy poca tolerancia en los pacientes; entre sus efectos adversos tenemos: anemia, proteinuria, acidosis tubular, convulsiones, cianosis, fiebre tromboflebitis etc., ameritando un control estricto de hemograma, electrolitos y pruebas de funcionamiento renal. La combinación de Anfotericina B y Flucitosina es sinérgica, es recomendada, particularmente cuando hay compromiso del Sistema Nervioso Central.

La mortalidad asociada a candidiasis sistémica y toxicidad por el uso de Anfotericina B ha obligado a buscar otras alternativas con menores efectos secundarios y mayor efectividad, teniendo entre estos el fluconazol recientemente aprobado por la F.D.A. para el tratamiento de candidiasis sistémica en neonatos ⁽¹²⁾ medicamento con muy buena tolerancia y leves efectos adversos.

Es un agente antimicótico de la clase de los Triazoles, con un potente actividad antimicótica contra *Cándida* SP, *Aspergillus* SP y *Criptococos* SP. Se absorben bien tanto vía oral como intravenoso, generalmente es bien tolerado, con muy buena penetración líquido cefalorraquídeo.

CONCLUSIONES

El riesgo de infección por *Cándida* aumenta en neonatos de menor edad gestacional, procedimientos invasivos, uso previo de antibióticos de amplio espectro, portadores de malformaciones congénitas, catéter venoso central, y NPT, etc.

La especie de *Cándida* más frecuentemente aislada es la *Albicans*, basado en el perfil microbiológico de los beneficios del Fluconazol, es el antimicótico de primera elección como profilaxis en los recién nacidos con elevados índices de contaminación por sus antecedentes de base dentro de los primeros 3 días de vida. A pesar que el uso del fluconazol profiláctico está enfocado en los prematuros menores de 1000gr, la literatura apoya que al existir las suficientes referencias infecciosas se puede utilizar de manera temprana y así disminuir la incidencia de sepsis nosocomiales por hongos.

Con la profilaxis con fluconazol se ha señalado la posibilidad de resistencia de algún tipo de *Cándida*, por lo que es necesario seguir estudiando esta posibilidad en neonato con infección severa que después del cuarto día con antibioterapia no mejora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ducel G, Fabry J, Nicolle L. Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía Práctica. 2ª edición. Organización Mundial de la Salud. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12.Malta 2003. En: http://www.who.int/csr/resources/publications/ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf
2. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1455—60. Asociación Española de pediatria Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. 2010 Pág. 2, 3,5.
3. Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sánchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:224-229. Evolución favorable de trillizos prematuros con candidiasis sistémica neonatal tratada con Caspofungina. 2009. Pág. 1 www.medigraphic.org.mx
4. Schelonka RL, Moser S.A. Time to positive culture results in neonatal *Candida* septicemia. *J Pediatr*. 2003 MAY; 142(5): 564-5.
5. Guías Nacionales de Neonatología Ministerio de Salud de Chile 2005. Infecciones por hongos del recién nacido. Pág. 2. www.prematuros.cl/guiasneo/infeccioneshongos.htm
6. Bakr, A.F. 2003. Intravenous lines-related sepsis in newborn babies admitted to NICU in a developing country. *J Trop Pediatr*. 49:295-7. Neonatal candidiasis in Venezuela: Clinical and epidemiological aspects. Pág. 1.
7. Ramos-Amador JR, Ruiz-Contrera J. Candidiasis. En: Delgado Rubio A, editor. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría de la A.E.P. Infectología*. España: AEP [en línea]. 2001 [citado 2006 oct 7]; p. 45-51. Disponible en: <http://www.aepedes/protocolos/infectologia/06-candidiasis.pdf>
8. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal Colonization in the Very Low Birth Weight Infant. *Pediatrics* 1986;78:225-232. Candidiasis neonatales y tratamiento con anfotericina B liposomal: Nuestra experiencia. Pág. 1.
9. Levitas A, Zucker N, Zalstein E, Soler S, Kapeleshnik J, Marks KA. Successful treatment of infective endocarditis with recombinant tissue plasminogen activator. *J Pediatr* 2003; 50: 649-652.
10. Aziz M, Patel A, et al. Efficacy of fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infection in extremely low birth weight infants.

11. Garey KW, Turpin RS, Bearden DT et al. Economic analysis of inadequate fluconazole therapy in non-neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 557—62.
12. Yount T, Mauguan B., Neofax 1994. Manual of Drugs used in Neonatal Care. 7, Ed. Columbus Ohio - Rose Lab. 1994. 5.- Cap Jet et al. Fluconazol in Children: First experience