
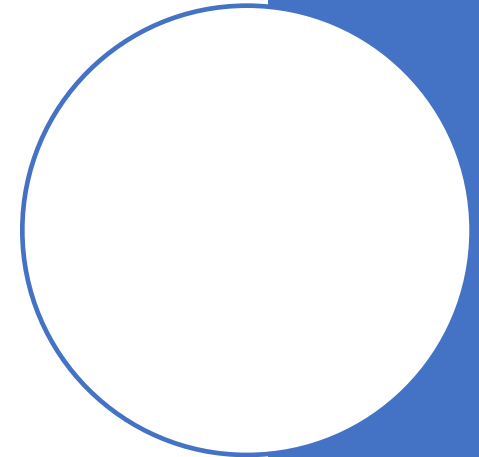


# Profilaxis candidemia neonatal

- Dra Loreto Twele Montecinos
  - Pediatra Infectologa
  - Hospital de Puerto Montt
  - Universidad San Sebastián
- 

# Introducción

- *Candida* es un gran grupo de más de 200 especies de hongos que colonizan la piel, el tracto gastrointestinal y genitourinario femenino.
- La mayoría de los lactantes (64 %) ingresados UCIN están colonizados con *Candida* al mes de edad, ya sea por transmisión vertical o horizontal nosocomial.
- La candidiasis invasiva causa importante morbilidad y mortalidad en prematuros.



# Introducción

Los RNMBP (<1 kg) tienen un riesgo particularmente alto de desarrollar candidiasis invasiva, con incidencia de 7-9% durante la hospitalización con 20% de mortalidad y 50% de alteraciones del neurodesarrollo en sobrevivientes en los EE. UU.

La candidiasis invasiva representa aproximadamente el 10% de infecciones nosocomiales RNPT.

La comprensión de los factores de riesgo modificables para candidiasis, profilaxis farmacológica y otras medidas preventivas han permitido la disminución de la incidencia de candidiasis invasiva en algunos entornos

# Introducción

---

*Candida spp* es el principal microorganismo causal de micosis oportunistas en el medio intrahospitalario.

---

En el grupo de RNpret MBPN *Candida albicans* ocupa el tercer lugar como agente causante de sepsis neonatales tardías.

---

En neonatos, *C. albicans* ocupa 58% de los aislados en sangre; sin embargo, la frecuencia de otras especies como *Candida parapsilosis* (34%) ha ido en aumento en los últimos 10 años.

---

Menos frecuente es el aislamiento de *Candida glabrata* (4%) y *Candida tropicalis* (2%).

---

La incidencia de CI es inversamente proporcional al peso de nacimiento, comunicándose cifras de 2,6 a 16,7% en RNpret MBPN y superiores a 20% en RNPT EBPN.

---

La CI en RNpret extremo presenta una mortalidad de 20% a pesar del tratamiento antifúngico apropiado y hasta 60% de ellos desarrollan secuelas neurológicas significativas.

# Candiasis invasiva

La incidencia varía hasta 20 veces entre los centros de salud y esto se asocia con la adherencia a las medidas preventivas.

El diagnóstico y el inicio temprano de tratamiento mejoran los resultados; pero el riesgo de morbilidad y mortalidad es alto incluso con terapia apropiada y oportuna.

La presencia de trombocitopenia e hiperglicemia se ha asociado con una alta probabilidad e CI.

Rn con meningoencefalitis por *Candida* podrían presentarse sin síntomas neurológicos, y casi la mitad tienen LCR normal.

La infección renal por *Candida* se puede presentar como obstrucción urinaria por bolas fúngicas.

# Difícil diagnostico CI

Aunque *Candida* utiliza la vía hematológica para su diseminación, la candidemia persistente podría no estar presente incluso con CI multiorgánica.

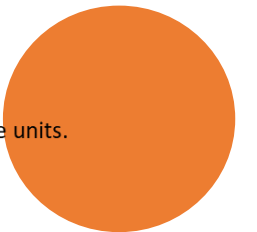
Un estudio de 14017 RN de UCIN entre 1997 y 2004, incluidos 20 RN con cultivo positivo de *Candida* en LCR, mostró que sólo el 37% de los RN con meningoencefalitis por *Cándida* tuvo un hemocultivo positivo para esta.

# Epidemiología



- La CI en lactantes ha ido disminuyendo en entornos de altos ingresos (USA y Reino Unido) desde mediados de la década de 1990.
- Allaga et al en estudio retrospectivo en 322 UCIN en los EE. UU. mostraron una disminución en la tasa anual incidencia de candidiasis invasiva de 3,6 a 1,4 episodios por cada 1000 RN durante los años de estudio 1997–2010.
- La mayor disminución en la incidencia fue entre RN peso <750 g, pasando de 82,7 a 23,8 episodios por 1000 lactantes.
- Este estudio también mostró un aumento asociado en las medidas preventivas durante 1997–2010
  - mayor uso de profilaxis con fluconazol
  - menor uso de antibióticos de amplio espectro y
  - un aumento en la terapia antifúngica empírica.

Aliaga S, Clark RH, Laughon M, et al.  
Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units.  
*Pediatrics* 2014; **133**: 236–42




# Epidemiología

Estudio retrospectivo de 128 UCIN en los EE. UU. mostró una disminución de la incidencia de candidiasis invasiva en RN (<1000 g) de 3,51 a 2,68 episodios por 1000 pacientes-día de 1995 a 2004.

Estudio de vigilancia prospectivo nacional de 2006 en el Reino Unido mostró una incidencia de 21,1 por 1000 RNMBP (<1000 g) nacidos vivos, que fue menor que el resultado anterior en esta población.

Estudios de cohorte observacional en 13 centros en USA por el Neonatal Research Network mostró una incidencia promedio del 9% CI en RNMBP con una incidencia entre centros entre el 2% y el 28%.





Factores de  
riesgo CI

### Panel 1: Invasive candidiasis risk factors

#### Non-modifiable

- Lower gestational age
- Lower birth weight
- Low Apgar score (<5)
- Vaginal delivery
- Sepsis or shock
- Hospitalisation for >7 days
- Disseminated intravascular coagulopathy
- Thrombocytopenia (platelet count <50 000/mm<sup>3</sup>)
- Abdominal pathology (eg, necrotising enterocolitis, abdominal surgery)

#### Potentially modifiable

- Central venous line
- Broad-spectrum antibiotics
- Invasive mechanical ventilation
- Antacids (including H2 blockers)
- Systemic steroids
- *Candida* colonisation
- Parenteral nutrition
- Intravenous lipid emulsion
- Groin catheters

# Factores de riesgo CI: CVC

- CVC es factor de riesgo para la candidiasis invasiva para RN
- Mejoras en inserción y el mantenimiento ayuda a prevenir infecciones.
- Manzoni P, et al (*Pediatrics* 2006; 118: 2359–64). 689 RN UCIN demostró que RN con CVC y colonizado por *Candida* tenía un riesgo diez veces mayor de progresión a CI en comparación con lactantes colonizados sin catéter.
- Chitnis AS, et al (*Pediatrics* 2012; 130: e46–52.) demostró disminución de CI de hasta 75% debió a mejoras en prácticas de inserción y mantenimiento de la vía central.

# Uso racional de antibióticos

El uso de antibióticos de amplio espectro es un factor de riesgo para infección por *Candida* en RN

El uso racional de antibióticos es necesario para reducir el riesgo de candidiasis.

Estudios demuestran que el uso prolongado (>3 días) de antibióticos de amplio espectro se correlacionó con la aparición de candidiasis invasiva en RN (<1000 g).

Existe una fuerte asociación entre el uso de cefalosporinas de 3ra con CI, con un coeficiente de correlación de 0,67.

Los antibióticos pueden eliminar la flora bacteriana saludable, resultando en un sobrecrecimiento de *Candida*.

Cursos prolongados de antibióticos de amplio espectro en países de bajos ingresos se ha asociado con candidiasis invasiva, incluso en recién nacidos a término.

Benjamin DK Jr et al. *Pediatrics* 2006; 117: 84–92.

Fridkin et al. *Pediatrics* 2006; 117: 1680–87.

Tripathi N, *Clin Perinatol* 2012; 39: 61–68.

Lu CW, Tao Y. *Exp Ther Med* 2017; 14: 286–88.

Ezenwa BN, *Niger Postgrad Med J* 2017; 24: 150–54

**Table 3** Known predisposing factors for EOIC compared with those for EONS

	EOIC ( <i>n</i> = 4) <i>n</i> (%)	EONS ( <i>n</i> = 22) <i>n</i> (%)	<i>P</i> -value
<b>Known predisposing factors</b>			
Female	1 (25)	13 (59)	0.31
Birthweight < 750 (g)	2 (50)	5 (23)	0.28
Gestational age < 26 (weeks)	2 (50)	6 (27)	0.56
Vaginal delivery	3 (75)	8 (36)	0.28
Clinical CAM	2 (50)	8 (36)	0.63
Histological CAM	3 (75)	15 (68)	1
Intrauterine devices or cerclage placement	0	1 (5)	1
→ Vaginal <i>Candida</i> colonization	4 (100)	4 (18)	0.005*
<b>Symptom and laboratory data</b>			
→ Skin lesions	4 (100)	2 (9)	0.001*
Leukocytosis (>25 000/μL)	1 (25)	2 (9)	0.41

\**P* < 0.05

CAM, chorioamnionitis; EOIC, early-onset invasive candidiasis; EONS, early-onset neonatal sepsis.

ts

**Table 4** Known predisposing factors for LOIC: Comparison with LONS

	LOIC ( <i>n</i> = 7) <i>n</i> (%)	LONS ( <i>n</i> = 72) <i>n</i> (%)	<i>P</i> -value
Known predisposing factors			
Birth weight < 750 (g)	5 (71)	32 (44)	0.24
Gestational age < 26 (weeks)	6 (86)	29 (40)	0.040*
Intubation	7 (100)	57 (79)	0.34
Parenteral nutrition	7 (100)	58 (81)	0.34
Central intravenous catheter	7 (100)	60 (83)	0.59
Steroids	4 (57)	31 (43)	0.69
Broad-spectrum antibiotics	7 (100)	27 (38)	0.002*
H2-blockers	2 (29)	6 (8)	0.15
Prior bacterial infection	3 (43)	9 (13)	0.033*
Prior gastrointestinal surgery	3 (43)	12 (17)	0.12
Gastrointestinal diseases (SIP, NEC, MRI)	3 (43)	10 (14)	0.049*
Preexisting fungal colonization	4 (57)	4 (6)	0.001*
Laboratory data			
Thrombocytopenia ( $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	6 (86)	21 (29)	0.003*

\**P* < 0.05

LOIC, late-onset invasive candidiasis; LONS, late-onset neonatal sepsis; MRI, meconium related ileus; NEC: necrotizing enterocolitis; SIP, spontaneous intestinal perforation.

# Profilaxis antifúngica: Nistatina

Nistatina fue el primer antifúngico evaluado para profilaxis en RN de riesgo de CI.

Un estudio comparativo de fluconazol *versus* nistatina oral como estrategia de profilaxis demostró superioridad de fluconazol en la prevención de CI ( 0,0% de mortalidad fluc y 7,5% de mortalidad en el grupo de nistatina (p=0,03)).

Además se describen más efectos adversos con el uso de nistatina oral, debido a la alta osmolaridad observada y un mayor riesgo de enterocolitis necrosante .

Un metaanálisis de Cochrane que incluye 1800 RN con profilaxis antifúngica oral no absorbida de nistatina con placebo, encontró una reducción de la incidencia de CI ([RR] 0,20; 95% CI 0,14–0,28), pero sin significancia estadística sobre la mortalidad (RR 0,87; 0,72–1,05).

La IDSA actualmente recomienda nistatina oral 100 000 unidades tres veces al día cuando fluconazol no está disponible o está contraindicado debido a la resistencia,<sup>67</sup> quees consistente con la recomendación de uso moderadode la ECCMID

	Dosing	Most common side-effects	Special considerations	Mechanism of action
Fluconazole	3–6 mg/kg twice weekly (orally or intravenously)	Hepatotoxicity; elevated minimum inhibitory concentrations in clinical trials, although no resistance reported	Decision of whether to use 3 mg/kg or 6 mg/kg twice weekly should be based on local minimum inhibitory concentrations and resistance data	Inhibits the synthesis of ergosterol, a fungal cell wall component, causing toxic sterols to form in the cell membrane
Nystatin	100 000 units three times daily (orally)	Concern for potential damage to gut epithelium and necrotising enterocolitis risk	Might not be tolerated in patients with gastrointestinal illness, feeding intolerance, or clinical instability	Binds to ergosterol, which leads to increased membrane permeability and cell death
Bovine lactoferrin	100 mg per day (orally)	Data regarding safety or side-effects in neonates is scarce	Not currently available in the USA; no effect on <i>Candida</i> colonisation	Increases mitochondrial membrane permeability, leading to the production of reactive oxygen species
Probiotics	Optimal strain and dosing unknown	Concern for contamination	Concern regarding regulation, dosing standardisation, and duration	Strengthens mucosal barriers and helps with immune regulation

**Table 1: Invasive candidiasis antifungal prophylaxis drugs used for infants**



# Profilaxis con Fluconazol



# Profilaxis antifúngica


**Se ha demostrado que reduce la colonización por *Candida* y candidiasis invasiva.**

Ericson JE, Kaufman DA (*Clin Infect Dis* 2016; 63: 604–10) en un metanálisis que incluyó 578 RNPTBP(<1500 g) que recibieron fluconazol o placebo y mostró que la profilaxis con fluconazol significativamente redujo las probabilidades de

- ❖ candidiasis invasiva o muerte (OR 0,48; IC 95% 0,30–0,78) )  $p = 0,003$
- ❖ candidiasis invasivas sola (OR 0,20; 0,08–0,51)  $p < 0,001$
- ❖ colonización por *Cándida* (OR 0,28; 0,18–0,41)

Sin embargo, la muerte (OR 0,68; 0,40–1,13)

Este metaanálisis demuestra que el uso de fluconazol disminuyó la incidencia de CI y colonización, sin observar una disminución significativa de la mortalidad.



¿La profilaxis con fluconazol reduce la muerte o la infección invasiva por *Candida* en lactantes extremadamente prematuros?



NIH Public Access

Author Manuscript

*JAMA*. Author manuscript; available in PMC 2015 May 07.

Published in final edited form as:

*JAMA*. 2014 May 7; 311(17): 1742–1749. doi:10.1001/jama.2014.2624.

**Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: A randomized clinical trial**

Daniel K. Benjamin Jr., MD, PhD, Mark L. Hudak, MD, Shahnaz Duara, MD, David A. Randolph, MD, PhD, Margarita Bidegain, MD, MHS-CL, Gratias T. Mundakel, MD, Girija

## Profilaxis con fluconazol en candidiasis invasora y mortalidad en prematuros.

*Benjamin D, Hudak M, Duara S, Randolph D, Bidegain M, Mundakel G, et al.*

*JAMA 2014; 311: 1742-9.*

**Objetivo:** evaluar la seguridad y eficacia de la profilaxis con fluconazol en prevenir CI o muertes en pacientes de < 750 g en UCIN con baja incidencia de candidiasis y determinar el efecto de su uso en el desarrollo neurocognitivo de estos pacientes.

**Método:** Estudio prospectivo, aleatorio, ciego, placebo-control realizado en 32 UCIN de E.U.A de 2008 y de 2011.

Se enrolaron 362 RN de < 750 g al nacer para recibir fluconazol 6 mg/kg, dos veces a la semana o placebo antes de las 120 h y hasta los 42 días de vida, salvo que se presentara una CI, falla hepática o que se requiriera tratamiento empírico con antifúngicos por más de 5 días.

.

# Profilaxis con fluconazol en candidiasis invasora y mortalidad en prematuros.

Benjamin D, Hudak M, Duara S, Randolph D, Bidegain M, Mundakel G, et al. JAMA 2014; 311: 1742-9.

**Resultados** : No hubo diferencia significativa en el *outcome* primario compuesto (muerte o CI) entre los dos grupos: fluconazol 16% (IC 95% 11-22%) vs placebo 21% (IC 95% 15-28%); con un *odds ratio* (OR) de 0,73 (IC 95% 0,43-1,23);  $p = 0,24$ .

Sí se observó una disminución significativa de CI probada o probable en el grupo de fluconazol 3% (IC 95% 1-6%) vs placebo 9% (IC 95% 5-14%);  $p = 0,02$ .

No hubo diferencias en los *outcomes* secundarios ni en seguridad entre los dos grupos.

No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de retraso neurocognitivo a esa edad: fluconazol 31% (IC 95% 21-41%) vs placebo 27% (IC 95% 18-37%);  $p = 0,6$ .

## ¿Cómo podemos explicar la falta de un efecto sobre la mortalidad a pesar de una reducción significativa en la enfermedad fúngica invasiva?

- Es posible, que la profilaxis con fluconazol no tenga efecto sobre la mortalidad, a pesar de la alta tasa de letalidad asociada a la infección.
- RN con CI también pueden sufrir otras complicaciones secundarias a la prematuridad que tienen un efecto sobre la mortalidad que no se esperaría que se modificara con la profilaxis con fluconazol.
- Alternativamente, el efecto de la profilaxis con fluconazol en la muerte por candidiasis invasiva puede ser demasiado pequeño para ser detectado por este estudio.
- Teniendo en cuenta los otros ensayos aleatorizados anteriores, se puede concluir con seguridad que la profilaxis con fluconazol reduce eficazmente la candidiasis invasiva.
- Este ensayo también respalda su perfil de seguridad favorable para su uso en esta población.

# Profilaxis antifúngica



Una preocupación común con respecto a la profilaxis con fluconazol es el potencial para desarrollar resistencia a fluconazol por *Candida*.



Se demostró que la profilaxis con fluconazol podría aumentar ligeramente la concentración inhibitoria mínima de *Candida* en RNPT expuestos pero no se informó resistencia inducida por la profilaxis con fluconazol en la colonización.

# Profilaxis antifúngica fluconazol

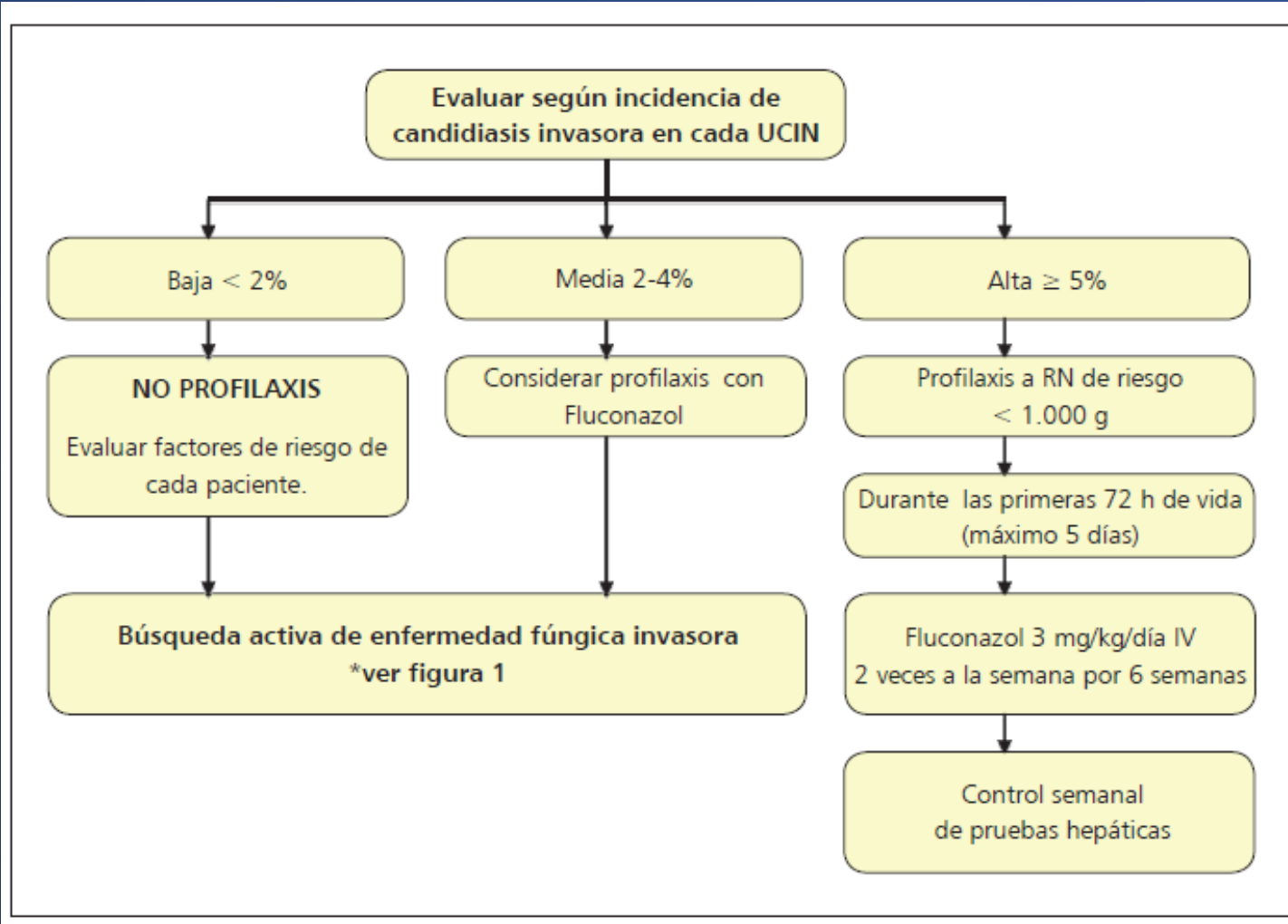
Las actuales guías IDSA y ECCMID recomiendan la profilaxis en RNPt MBPN con fluconazol ev o oral con 3–6 mg/kg dos veces por semana durante 6 semanas en UCIN donde la tasa de candidiasis invasiva es superior al 10%.

La decisión de usar profilaxis con fluconazol en 3 mg/kg o 6 mg/kg dos veces por semana debe basarse en la concentración inhibitoria mínima de cándida localmente.



## Candidiasis invasoras en recién nacidos: diagnóstico, tratamiento y prevención

Giannina Izquierdo y María Elena Santolaya





# ¿Dosis de fluconazol para profilaxis?

**Table 3. Fluconazole Prophylaxis Dosing Studies in Premature Infants**

	Type of Study	Population	Number of Infants	Fluconazole Dose
Saxen <sup>50</sup>	Pharmacokinetic	750–1100 g	12	6 mg/kg every 72 hr
Kicklighter <sup>31</sup>	Single-center RCT	<1500 g	103	6 mg/kg every 72 hr first wk of life, then daily until 28 days
Kaufman <sup>22</sup>	Single-center RCT	<1000 g	100	3 mg/kg every 24–72 hr first 6 wk
Kaufman <sup>51</sup>	Single-center RT	<1000 g	81	3 mg/kg every 72 hr vs 3 mg/kg every 24–48 hr
Manzoni <sup>30</sup>	Multicenter RCT	<1500 g	322	3 mg/kg or 6 mg/kg for 30 days in 1000–1500 g, for 45 days in <1000 g
Parikh <sup>52</sup>	Single-center RCT	<1500 g	120	6 mg/kg every 72 hr for first 7 days, then daily until 28 days
Wade <sup>19</sup>	Population pharmacokinetics	23–40 wk GA	55	For <30 weeks' GA: 3 mg/kg or 6 mg/kg twice weekly for 42 days
Benjamin <sup>33</sup>	Multicenter RCT	<750 g	361	6 mg/kg twice weekly for 42 days
Momper <sup>29</sup>	Population pharmacokinetics	<750 g	141	6 mg/kg twice weekly

GA, gestational age; RCT, randomized, blinded, placebo-controlled trial; RT, randomized trial

# CIM fluconazol para *Candida sp.*

**Table 1. Minimum Inhibitory Concentration (mg/L) Breakpoints for Fluconazole Against Common *Candida* Species<sup>4</sup>**

<i>Candida</i> Species	Minimum Inhibitory Concentration, mg/L		
	Susceptible	Intermediate*	Resistant
<i>C albicans</i>	≤2	4	≥8
<i>C glabrata</i> <sup>†</sup>		≤32	≥64
<i>C krusei</i>	—	—	—
<i>C parapsilosis</i>	≤2	4	≥8
<i>C tropicalis</i>	≤2	4	≥8

\* Susceptibility depends on achieving the maximum serum drug concentration.

<sup>†</sup> If fluconazole is appropriate to use, then maximum dosage should be used.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Duration and intensity of fluconazole for prophylaxis in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials



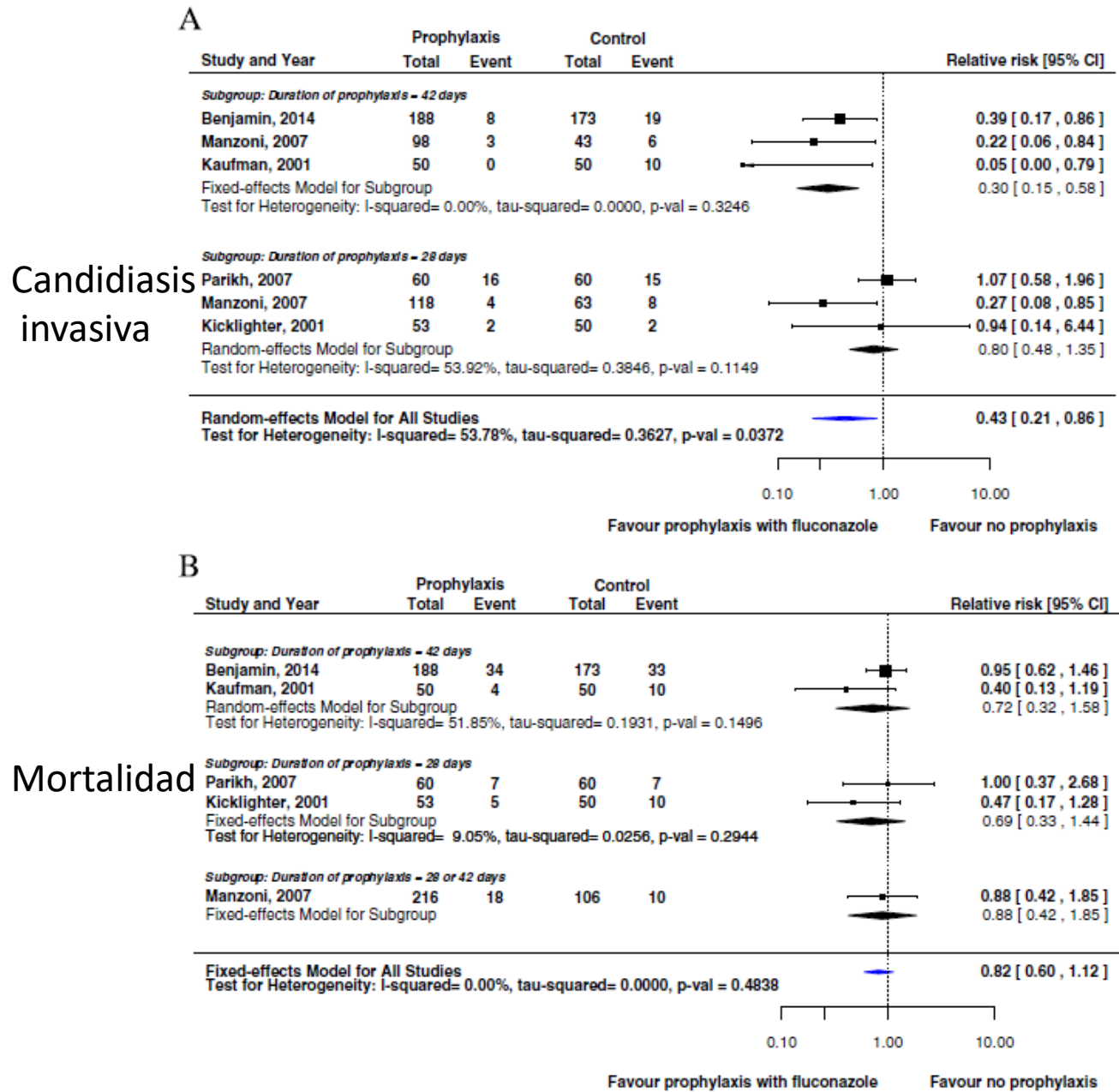
Datian Che<sup>1</sup>, Hua Zhou<sup>2</sup>, Te Li<sup>3</sup> and Bin Wu<sup>4\*</sup>

- La duración y la dosificación de fluconazol profiláctico sigue siendo controvertida.
- Se identificaron cinco ensayos clínicos controlados aleatorios independientes con 1006 recién nacidos prematuros.

**Table 1** Characteristics of randomized controlled trials included in the meta-analysis

Study	Preterm neonate	Number of neonates used in the analysis		Duration of prophylaxis (days)	Regimen	Average dosage of fluconazole (mg) /kg/day	Total dosage of fluconazole (mg)/kg	Research site	JADAD score
		Fluconazole	Control						
Kaufman, 2001 [8]	ELBW	50	50	42	3 mg/kg every 3 days for weeks 1–2, every 2 days for weeks 3–4, and daily for weeks 5–6	1.83	77	Single	5
Kicklighter, 2001 [9]	VLBW	53	50	28	6 mg/kg every 3 days for week 1 and daily for weeks 2–4	5.00	140	Single	5
Manzoni, 2007 [10]	VLBW	216	106	28 or 42	3 or 6 mg/kg every 3 days for weeks 1–2, every 2 days for weeks 3–4 in VLBW, and every 2 days for weeks 3–6 in ELBW.	NA	NA	Multi	5
Parikh, 2007 [11]	VLBW	60	60	28	3 mg/kg every 3 days for week 1 and every day for weeks 2–4.	2.50	70	Single	5
Benjamin, 2014 [17]	ELBW	188	173	42	3 mg/kg every 3 days for weeks 1–2, every 2 days for weeks 3–4, and daily for weeks 5–6.	1.71	72	Multi	5

ELBW extremely-low-birth-weight, VLBW very-low-birth-weight, NA not applicable



Candidiasis  
invasiva

Mortalidad

**Fig. 2** Forest plot of relative risks (RRs) between prophylaxis with fluconazole and no prophylaxis for invasive fungal infections (a) and mortality (b) categorized by the duration of prophylaxis (28 and 42 days). CI, confidence interval

# Resultados

- En comparación con ninguna profilaxis, los riesgos relativos (RR) combinados generales de CI con 28 y 42 días de fluconazol profiláctico fueron 0,80 (95 % IC 0,48–1,35,  $p = 0,4048$ ) y 0,30 (95 % IC 0,15–0,58,  $p = 0,0004$ ), respectivamente.
- La dosis de fluconazol no tuvo un impacto significativo en el RR de infecciones fúngicas invasivas.
- El RR de mortalidad no presentó diferencias significativas entre fluconazol profiláctico y no profilaxis (RR 0,82, IC del 95 %: 0,60 a 1,12,  $p = 0,2093$ ).

# Farmacocinética

---

Análisis muestran que una dosis de 3 o 6 mg/kg dos veces por semana durante 42 días de vida es equivalente a una concentración de área bajo curva de 50 o 100 mg × h/L.

---

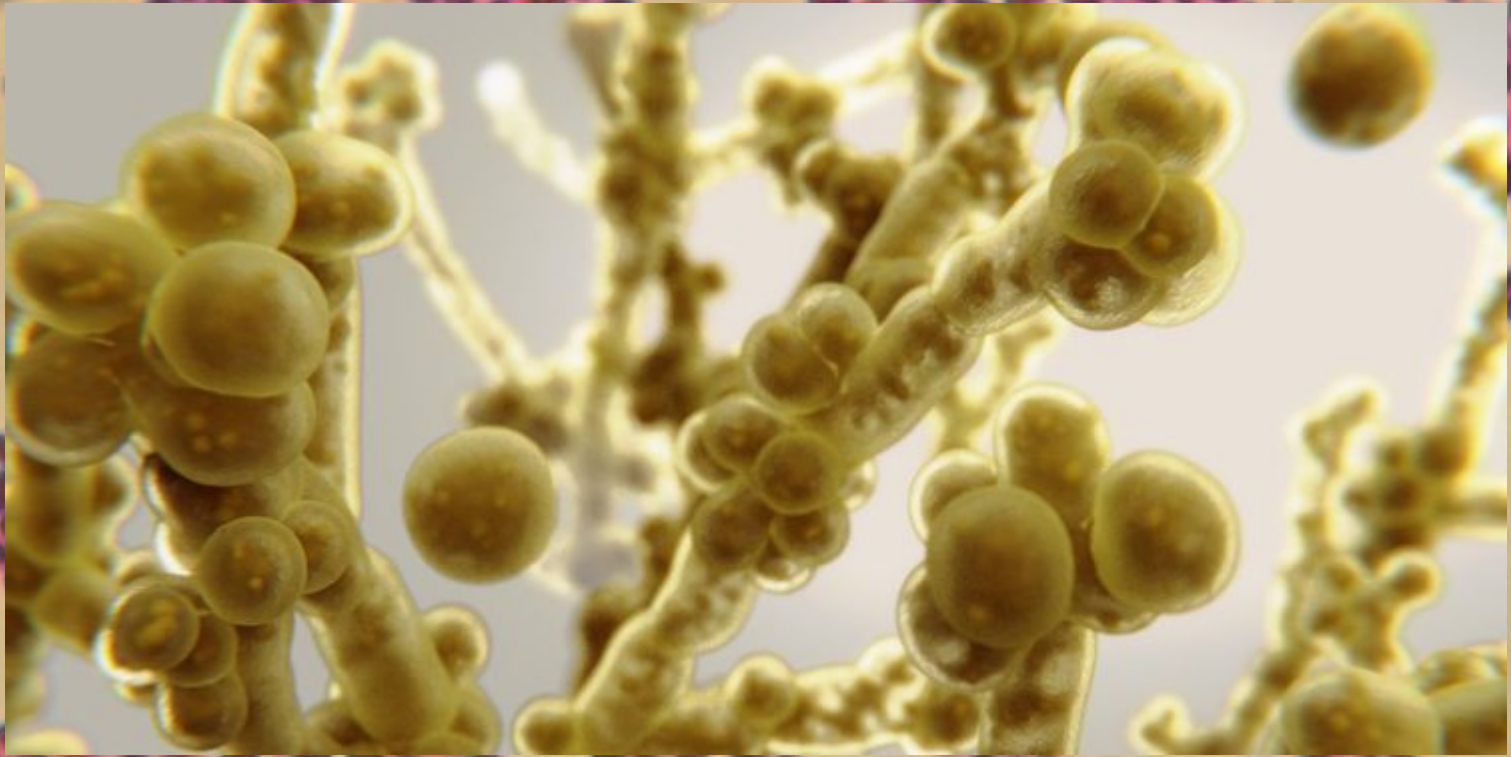
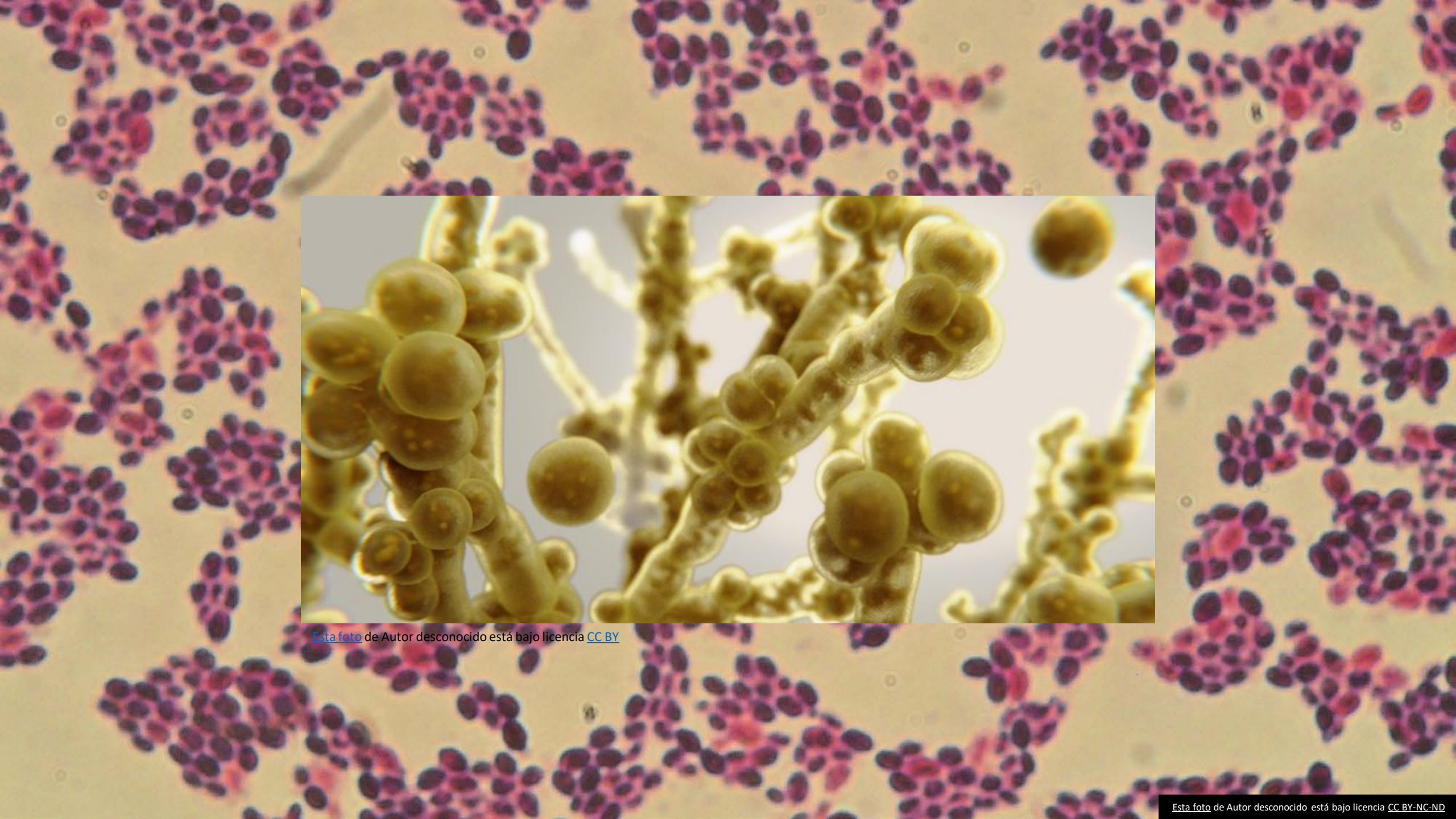
logrando mantener concentraciones de fluconazol de al menos 2 o 4 g/ml, durante la mitad del intervalo de dosificación.

---

Para prevención tardía, una dosis de 6 mg/kg cada 72 h proporciona exposición similar a una dosis diaria de 3 mg/kg.

---

Estos hallazgos indican que los regímenes profilácticos de dos veces por semana pueden proporcionar niveles séricos adecuados para la prevención de enfermedades invasivas candidiasis cuando la CIM se tiene en cuenta.



Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia [CC BY](#)



# Efecto de la profilaxis con fluconazol en la susceptibilidad a fluconazol de *Candida* en RNPT

**Objetivo:** evaluar el efecto del fluconazol profiláctico en una selección de pacientes resistentes al fluconazol.

**Métodos:** Se evaluó la susceptibilidad a fluconazol de aislados de *Candida* de RNPT (<750 g) ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de profilaxis con fluconazol.

*Candida* se aislaron a través de cultivos de vigilancia al

- inicio (estudio día 0–7)
- período 1 (estudio día 8–28)
- período 2 (día de estudio 29–49).

Se determinaron las CIM de fluconazol para todos los aislamientos de *Candida*.

# Efecto de la profilaxis con fluconazol en la susceptibilidad a fluconazol de *Candida* en RNPT

**Resultados:** 360 RN: recibieron fluconazol (n188) o placebo (n173).

La colonización por *Candida* fue significativamente menor en el grupo de fluconazol en comparación con el placebo durante los períodos 1 (5 % frente a 27 %;  $P < 0,001$ ) y 2 (3 % frente a 27 %;  $P < 0,001$ ).

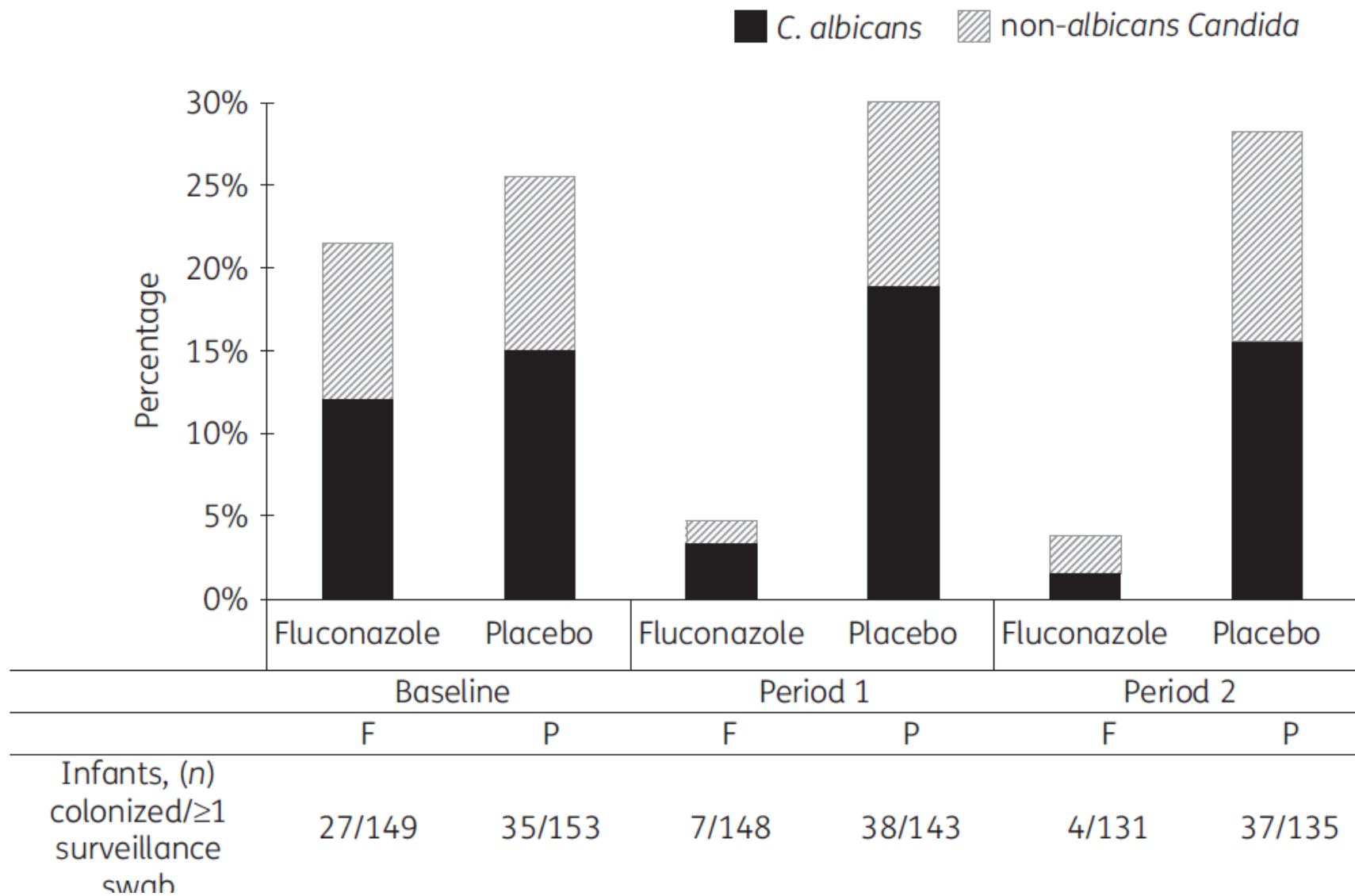
2 RN (1%) fueron colonizados con al menos una *Candida* resistente a fluconazol en cada grupo.

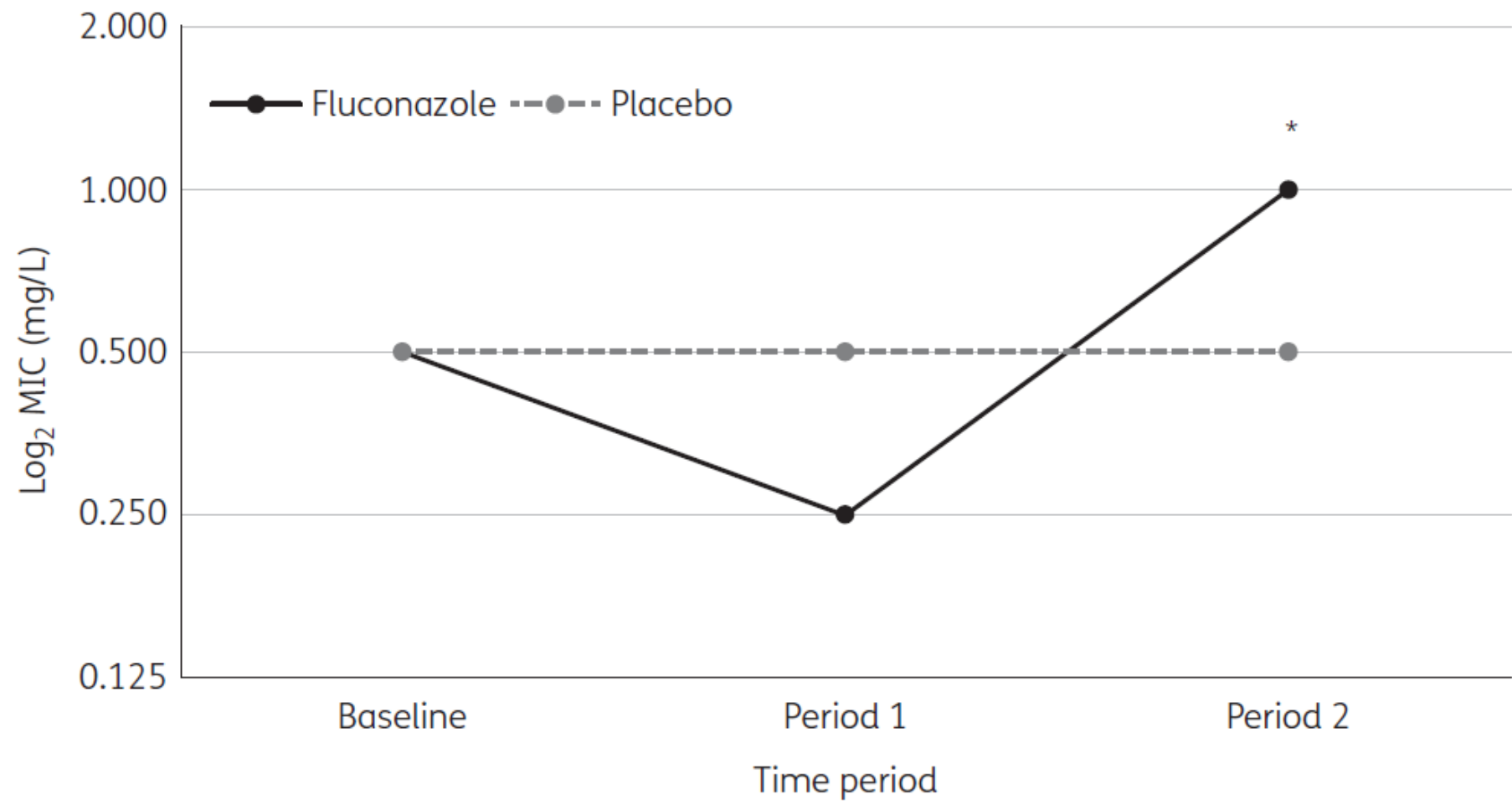
La mediana de MIC para fluconazol fue similar en ambos grupos de tratamiento al inicio y en el período 1.

Sin embargo, en el período 2, la mediana de la MIC fue mayor en el grupo de fluconazol en comparación con el placebo (1,00 frente a 0,50 mg/L,  $P = 0,01$ ).

No hubo aparición de resistencia y ningún paciente desarrolló candidiasis invasiva con aislamiento de *Candida* resistente.

**Conclusiones:** La profilaxis con fluconazol disminuyó la colonización por *Candida albicans* y *Candida* 'no albicans' y se asoció con una CIM de fluconazol ligeramente más alta para la colonización de aislados de *Cándida*.





# Indicaciones de profilaxis antifúngica universal son:

a) RN <1000gr en UCIN con alta incidencia de CI (más del 10 %).

b) RN 1000-1500gr en UCIN con una tasa de incidencia superior al 5%.

c) RN <1000gr expuestos a riesgo (colonizados) UCIN con una tasa de incidencia de CI menor del 5% .

¿A quienes les damos profilaxis: a todos, los de riesgo??

Santolaya ME et al. Rev Iberoam Micol. 2013;30(3 Suppl 1):158-70.

Hope WW, et al. ESCMID. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 7:38-52.

Figueras C et al. An Pediatr (Barc). 2011;74(5):337.e1-.e17.

Pappas PG, Kauffman CA, et al. IDSA Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-e50.

# Regímenes profilácticos con fluconazol para candidiasis en neonatos menores de 1.500g: Una revisión retrospectiva de dos cohortes

- **ANTECEDENTES:** La tasa de incidencia de candidiasis invasiva en recién nacidos con peso al nacer por debajo de 1.500 g varía del 2% al 8%, y se recomienda profilaxis con fluconazol en unidades neonatales cuando la incidencia de candidiasis invasiva es superior al 5%.
- **Objetivo:** comparar la efectividad de la profilaxis dirigida vs universal con fluconazol en la prevención de CI.
- **MÉTODOS:** cohorte histórica que comparó la profilaxis dirigida para recién nacidos que pesaban menos de 1.500 g (cultivo colonización positivo a *Candida sp* día 1,3,7,14,21.) vs la profilaxis universal para recién nacidos de menos de 1.000 g.

- La incidencia de CI en 3 años fue 5,25% (47/893).
- Con profilaxis dirigida, la incidencia de CI fue del 7,1%
  - 12,5% RN con EBPN y 4,4% en RN MBPN)
- Con profilaxis universal, la incidencia de CI fue del 3,72%
  - 6,9 % RN EBPN y 2 % RN MBPN.
- Se observó una reducción significativa en la tasa global de CI en la segunda cohorte ( $p = 0,04$ )

*J. Silva-Rios et al. / Prophylaxis with fluconazole for candidiasis in neonates*

Table 2  
Comparison of rate and density of Invasive Candidemia incidence in two different prophylaxis cohorts < 1500 g

		Incidence rate	$p^*$	OR (IC95%)	Incidence density	$P$ valor **
<1000g	1st P	17/136	0,14	1.93 (0,84–4.49)	17/9.004	0.196
	2nd P	12/173			12/8.808	
1000 g a 1499g	1st P	12/273	0.14	2.35 (0.80–7.07)	12/11.880	0.081
	2nd P	6/311			6/11.975	
Total	1st P	29/409	0.04	1.97 (1.04–3,75)	29/20.884	0.057
	2nd P	18/484			18/20.803	

\* $\chi^2$ ,\*\*Mid-test. 1st P, cohort with targeted prophylaxis 2nd P, cohort with universal prophylaxis.

Tasa letalidad de CI fue 10.6%

Hubo una reducción estadística de CI con profilaxis universal ( $p = 0.015$ )

# Regímenes profilácticos con fluconazol para candidiasis en neonatos menores de 1.500g: Una revisión retrospectiva de dos cohortes

En un análisis multivariado, los factores significativos asociados con el desarrollo de candidiasis fueron peso al nacer menor de 1.000 g, hospitalización prolongada, cirugía previa, uso prolongado de ventilación mecánica, exposición a tratamientos antimicrobianos y uso de profilaxis dirigida.

**CONCLUSIONES:** La profilaxis universal tuvo menor incidencia de candidiasis invasiva, y las medidas preventivas de los factores de riesgo son obligatorios para reducir la incidencia de candidiasis invasiva

18 CI sin  
colonización



# Discusión final

- IDSA establece profilaxis con fluconazol para recién RNPT MBPN en UCIN con tasas de CI >10% (AI),
- Se recomienda observar la resistencia a los antifúngicos, la toxicidad asociada a fluconazol y las evaluaciones del desarrollo neurológico de los recién nacidos (A-III),
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas Pediátricas recomienda uso de fluconazol profiláctico a una dosis de 3 mg/kg, dos veces por semana, durante todo el período de riesgo en RNPT de MBPN en UCIN con una incidencia de CI al >10 %
- ECMID recomendó profilaxis antifúngica en neonatos como evidencia de IA, considerando estrategia de estratificación de riesgo:
  - (a) RN <1000 g en UCIN con alta frecuencia (>5%) de CI, fluconazol 3-6 mg/kg dos veces por semana.
  - (b) En UCIN con una tasa de incidencia CI inferior al 2%, la decisión de uso de fluconazol profiláctico deben ser individualizado (ej < 1000gr y CVC o atb etc) BII
- Latin America Invasive Mycosis Network, indican profilaxis con fluconazol 3 mg/kg, dos veces por semana, por seis semanas, en RN (<1000 g) con alta incidencia de CI ( mayor o igual al 5%).
- Cuando la incidencia es inferior al 5%, se puede considerar el uso profiláctico de fluconazol, según los factores de riesgo de cada recién nacido.

# Conclusiones

Se ha demostrado la efectividad de la profilaxis con fluconazol con una reducción significativa en la incidencia de colonización por especies de *Candida* y CI.

Los beneficios potenciales de la profilaxis antimicótica deben evaluarse teniendo en cuenta costos, la eficacia de la profilaxis y la incidencia de candidiasis y la mortalidad asociada con la candidiasis en la UCIN.

Es necesario saber datos locales para implementar de manera segura esta y otras estrategias efectivas para evitar CI.