

Hospital regional de Coatzacoalcos.

Dr. Jose Vicente Jimenez Méndez

Asesor : Dr. Roberto Ornelas López

Efectividad de uso de fluconazol profiláctico en recién
nacidos preterminos.

Residente de primer año en pediatría

Coatzacoalcos Veracruz

Secretaria de salud estado de Veracruz.

EFECIVIDAD DEL FLUCONAZOL EN FORMA PROFILÁCTICO EN RECIÉN NACIDOS PRETERMINO

ANTECEDENTES.

Las infecciones candidiásicas invasivas son una causa importante de morbimortalidad en prematuros. Realizamos un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre el uso de fluconazol para la prevención de la colonización y la infección fúngicas en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

En 2001 Kicklighter et al y Kaufman reportaron las dos primeras investigaciones a ciegas, controladas con placebo, de la profilaxis con fluconazole en prematuros extremos para la prevención de infecciones por *Cándida*. El trabajo del primero fue la profilaxis contra la colonización rectal por *Cándida* en neonatos de muy bajo peso.

En los neonatos menores de 1500 g de peso la infección micótica sanguínea es la tercera causa de infección de comienzo tardío (12.2 %), superada por las infecciones por estafilococos epidermidis y aureus, con una mortalidad de 11.4% a 44%. Aún con apropiado tratamiento es frecuente la candidiasis invasiva, con una prolongación de la estadía hospitalaria, aparición de secuelas y la muerte

La micosis invasiva es una causa cada vez más común de mortalidad y morbilidad en recién nacidos prematuros (Kossoff 1998). El aumento de la incidencia durante los últimos 20 años se debe probablemente a una mejoría en las tasas de supervivencia para los recién nacidos muy pequeños e inmaduros y a la naturaleza invasiva e intensiva de la atención que éstos necesitan. La incidencia calculada de micosis invasiva es de 2% en lactantes de muy bajo peso al nacer. (Saiman 2000). Se ha estimado una incidencia de hasta un 10% en lactantes de peso extremadamente bajo al nacer. (Karlłowicz 2002). Otros factores de riesgo específicos de la micosis invasiva incluyen colonización micótica; enfermedad grave al nacer; el uso de antibióticos múltiples; el uso de nutrición parenteral; la presencia de un catéter venoso central y el uso de antagonistas del receptor de histamina del subtipo 2 (Saiman 2000).

La micosis sistémica representa cerca del 10% de todos los casos de septicemia diagnosticada en recién nacidos de más de 72 horas de vida. La mortalidad atribuible estimada es de 25% aproximadamente, y mucho mayor cuando está asociada con infección bacteriana invasiva (Stoll 1996, Saiman 2000, Makhoul 2002, Stoll 2002). La micosis sistémica también se asocia con mayor morbilidad a corto y a largo plazo en los recién nacidos prematuros. En particular, la micosis del sistema nervioso central tiene una repercusión significativa sobre el resultado del desarrollo neurológico a largo plazo (Friedman 2000).

El cuadro clínico de la micosis invasiva y de la bacteriana son similares, y esto puede resultar en un retraso en el diagnóstico y tratamiento. Además de la infección micótica generalizada, los recién nacidos pueden presentar neumonía, meningitis, infección urinaria, oftalmítis, osteomielitis, endocarditis, abscesos hepáticos y abscesos cutáneos. Puede retrasarse aún más el diagnóstico debido a una incapacidad para aislar de manera sistemática al microorganismo a partir de muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo u orina. Para confirmar el presunto diagnóstico pueden ser necesarios un alto índice de sospecha y el uso de pruebas clínicas y de laboratorio adicionales, incluido un examen retiniano, ecocardiografía y ecografía renal. Dada la mortalidad y la gran dificultad para establecer un diagnóstico temprano, el tratamiento antimicótico sistémico a menudo se administra antes del establecimiento de un diagnóstico confirmado. En algunos centros se administra tratamiento antimicótico profiláctico a los recién nacidos prematuros en alto riesgo de micosis invasiva. En otras revisiones Cochrane se han evaluado las pruebas de efectividad de esta práctica (Austin 2002, McGuire 2002).

JUSTIFICACION.

Es sabido la gran incidencia y prevalencia de la sepsis neonatal por *Candida* en recién nacidos pretérminos de menos de 1500 grs , dado que este tipo de pacientes en la mayoría de las veces necesitan ventilación mecánica , procedimiento invasivos y en muchas de las ocasiones al nacer ameritan maniobras avanzadas de reanimación esto influye de manera directa a la agresión de la

sepsis neonatal por candida. Es de real importancia conocer que la inmunidad comprometida en estos pacientes dado su prematuridad es otro factor que debemos considerar para realizar este tipo de estudios y análisis.

Esto podría tener una gran trascendencia para normar conductas con respecto al manejo del recién nacido pretermino con un peso menor a 1500 grs que tengan otros factores agravantes como los ya comentados que serian la ventilación mecánica , uso de antimicrobianos de amplio espectro ventilación mecánica asistida de forma prolongada asi como catéteres centrales .

PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las infecciones por hongos, fundamentalmente por Candida, han emergido como una causa importante de infecciones hospitalarias en los recién nacidos ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

De hecho, las especies de Candida son los hongos patógenos más frecuentemente aislados en las infecciones oportunistas y pueden producir toda una variedad de manifestaciones clínicas localizadas o generalizadas.

La incidencia de infecciones micóticas, en particular con especies de Candida, se ha elevado dramáticamente en la década del 80 a al 90. Además de causar 86 % de todas las infecciones hospitalarias por hongos y 8-15 % de las hematógenas, constituyen el cuarto aislamiento más comúnmente recuperado en los cultivos de sangre, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos de Norteamérica (NNTS).

Asimismo, las infecciones micóticas diseminadas ocurren en aproximadamente 6-7 % de todos los neonatos admitidos en las UCIN; pero su incidencia se correlaciona inversamente con el peso al nacer, pues mientras menor sea este último, mayor será el riesgo de contraer infecciones micóticas invasivas; por ejemplo, en una investigación de 2 847 neonatos de diferentes servicios, el riesgo de candidemia en los que pesaban menos de 800 gramos fue de 8 %, en tanto disminuyó a 3 % en los que ese indicador excedía de 1 500 gramos. De acuerdo con esos datos, en los niños que pesan 800 y menos gramos, es 25 veces más elevado el riesgo

de candidiasis invasiva; 3 a los efectos, en estudios realizados en diversos países, incluso multicéntricos, se han hallado incidencias de hasta 20 %.

Las fuentes de candidiasis en las UCIN son frecuentemente endógenas, seguidas por la colonización de los neonatos con hongos; aproximadamente 10 % de estos se infectan en la primera semana de vida y hasta 64 % a las 4 semanas de estadía hospitalaria.

Se conoce que los recién nacidos pretérmino con bajo peso son especialmente vulnerables a esta enfermedad devastadora, pues normalmente tienen comprometida la integridad de la piel, enfermedades del tracto gastrointestinal, malnutrición crónica, catéteres venosos centrales, intubación endotraqueal por largo tiempo y otras situaciones que aumentan el peligro de contraerla. 9 Brecht 10 plantea que existe una gran variabilidad en la incidencia de infecciones fúngicas invasivas entre las UCIN, debido a la heterogeneidad de la población atendida en ellas y las prácticas en el cuidado neonatal, particularmente el control de los procesos sépticos, la alimentación enteral y las políticas de uso de antimicrobianos, que devienen potenciales factores de riesgo.

Este riesgo marcadamente incrementado se correlaciona con una tasa de mortalidad que excede 25 % en la mayoría de las casuísticas, 11 si bien otros autores la han ubicado cerca de 30 % para la candidiasis diseminada: una vez más la *Candida albicans* es el germen patógeno líder de las infecciones oportunistas.

La tasa de morbilidad por candidiasis sistémica en Cuba se ha elevado en los últimos años hasta niveles similares a los referidos en la literatura médica sobre el tema, en correspondencia con la utilización de antibióticos cada vez más potentes, así como la ejecución de procedimientos más efectivos en dichos pacientes. En este Servicio de Santiago de Cuba, la situación no difiere de la del país, sobre todo en el último quinquenio, cuando se ha incrementado la morbilidad por esa causa. La asociación entre prematuridad e infecciones candidiásicas, con aislamiento en muestras de sangre, fue reconocida en 1980 y desde esa fecha hasta 2011, la incidencia de la candidemia se ha elevado de 25 a 123 infectados por 10 000 admitidos en las UCIN.

En los servicios neonatales cubanos, según normas y protocolos de tratamiento, se inicia la terapia empírica en los neonatos con factores de riesgo para contraer sepsis (incluso potencial) mediante penicilina cristalina o ampicilina + aminoglucósidos; si se trata de un paciente febril, sin signos de focalización, se comienza o no la administración de antimicrobianos, según flujograma o criterios para su empleo en pacientes con riesgo de adquirir una grave infección bacteriana. Si el niño es portador clínicamente de una sepsis, se indican cefalosporinas (comúnmente de tercera generación) y aminoglucósidos, para luego modificar el esquema o hacer sustituciones, según lo encontrado en hemocultivos u otros fluidos corporales o en materiales desechables, usados en el neonato (tubos endotraqueales, catéter umbilical o percutáneo, por citar algunos) y siempre teniendo en cuenta el mapa microbiológico de las UCIN, basado en los aislamientos de gérmenes más frecuentes en este medio y que guía al facultativo en el momento de prescribir un tratamiento antibiótico empírico.

Usualmente, cuando se ha aislado al menos *Cándida* sp en un hemocultivo, se inicia el plan terapéutico con anfotericín B (AFTB); aunque en los últimos tiempos (hace alrededor de 4-6 años) se ha comenzado a utilizar profilácticamente el fluconazol en neonatos con factores de riesgo para adquirir candidiasis diseminada, si bien con resultados variables y no en todos los servicios, pues aún con esa medida, numerosos pacientes contraen infecciones fúngicas invasivas.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

determinar la efectividad del fluconazol en forma profiláctica en recién nacidos pretermino .

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

prevalencia de candidiasis sistémica.

determinar efectividad de acuerdo al sexo .

determinar la efectividad de acuerdo a la edad gestacional.

identificar el grupo mas vulnerable de acuerdo a edad gestacional y peso al nacimiento .

MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un estudio de cohorte prospectiva en el cual se realizara en el hospital en el en periodo en el cual todos los recién nacidos preterminos que cumplan con los criterios de selección y que nazcan en el periodo ... a este grupo de pacientes se le administrara dosis profiláctica establecida de acuerdo a la normatividad .- - . para esto se utilizara fluconazol a dosis profilácticas establecidas de 3 mgkdia en 2 veces por semana, se monitorizara al paciente con estudios hematológicos y hemocultivos, el diagnostico de sepsis neonatal por cándida será diagnosticada por medio de hemocultivos periféricos o centrales los cuales se tomara de forma rutinaria .

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN .

Recien nacidos preterminos con afecciones cardiacas que no comprometan su hemodinamia.

recién nacidos preterminos con peso menor a 1500 grs

con uso de antimicrobianos de amplio espectro con una duración mayor a 7 dias .

recién nacidos con manejo ventilatorio mecánico con una duración mayor a 5 días .

CRITERIOS DE EXCLUCION.

recién nacidos preterminos malformaciones congénitas graves.

recién nacidos preterminos con estancia hospitalaria menor a 7 días.

recién nacidos preterminos con sepsis neonatal temprana por cándida .

Bibliografía .

1.Tratado de pediatría Nelson .Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson

Elsevier España

2.- Estudio prospectivo de sepsis por Candida en el recién nacido , vol 48 num 6 1998

3.- Rev. chil. pediatr. v.77 n.3 Santiago jun. 2006 infecciones por candida en neonatología.

4.- Vol. III, No. 3 • septiembre-diciembre 2011 pp 121-127 , frecuencia y crso clínico de candidiasis neonatal.

5.- Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal bol . pediátrica 2006 .125-134

6.- Rev. chil. infectol. v.24 n.5 Santiago oct. 2007, fluconazol profilactco en prematuros.

7. - A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates ENJ vol. 356 jun 14, 2007.

8.- Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:4 F275-F278 Published Online First: 26 November 2008

9.-infeccion nosocomial en unidades intensivos neonatales. Volumen 9 Número 3

10.-estrategias para la prevención de candidiasis neonatal. Pediatrics and Neonatology 53(2):83-89, Abr 2012