



Por un niño sano  
en un mundo mejor

# Profilaxis antifúngica en UCIN

Dra M. Paula Della Latta

Infectóloga Pediatra

Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez

Centros Médicos Stamboulian

# Carga de enfermedad de Candidiasis invasiva

- Aumento de Candidiasis invasiva en UCIN en los últimos 20 años.
- Causa 9-12% de las sepsis tardías en UCIN
- La incidencia es inversamente proporcional al PN (Neonatal Research Network)
  - 1000-1500gr:1%
  - 750-1000 gr: 4%
  - 400-750 gr:12%
- Puede llegar hasta el 28% en UCIN con poblaciones de alto riesgo.

# Carga de enfermedad de Candidiasis invasiva

- Aumento de la incidencia en las últimas décadas por:
  - Mayor supervivencia de neonatos prematuros
  - Mayor complejidad en UCIN, por ende mayor invasividad
- La transmisión habitualmente es vertical desde el tracto gastrointestinal o genitourinario materno



colonización del neonato

# Factores de riesgo para Candidiasis invasiva

- Prematurez (< 32 semanas)
- Colonización gastrointestinal (aprox. 1 de cada 4)
- Deprimido neonatal (Apgar < 5)
- Shock
- Antibioticoterapia de amplio espectro
- Nutrición parenteral total > 5 días
- Catéter venoso central
- ARM
- Bloqueantes H2
- Segunda semana de vida



# Candidiasis invasiva, microbiología

- La mayoría son por *C. albicans*, es la más invasiva y la con mayor mortalidad
- *C. albicans* se relaciona más a transmisión vertical
- *C. parapsilosis* a horizontal: NPT, lípidos CVC, cefalosporinas 3<sup>o</sup> generación.
- *C. glabrata* :NEC, a tto previo con fluconazol y a la presencia de otras infecciones concomitantes.

# Consecuencias de la Candidiasis invasiva en UCIN

- Mortalidad del 25%
- Alta incidencia de meningitis: 10- 60%
- Secuelas graves:

Trastornos del neurodesarrollo a largo plazo  
(57% en <27 sem.)

# Objetivos de la profilaxis

- Prevención de la Candidiasis invasiva
- Prevención de la muerte asociada a la infección
- Prevención de las secuelas y la discapacidad asociada a la infección

# Antimicóticos **sistémicos** profilácticos para prevenir la morbi-mortalidad en neonatos MBPN

- **Objetivo:** Evaluar el efecto de la profilaxis sistémica en la morbi-mortalidad en MBPN (<1500gr)
- **Selección:** Ensayos randomizados, controlados, que comparen profilaxis sistémica vs placebo o vs nada o vs otro antifúngico.
- **Resultados:** 8 ensayos (758 pacientes), el metaanálisis de 5 que compararon fluconazol EV vs placebo reveló diferencia estadísticamente significativa en la **reducción** en el riesgo de IFI .
- **No** hubo diferencias en el riesgo de la mortalidad.



# Antimicóticos **sistémicos** profilácticos para prevenir la morbi-mortalidad en neonatos MBPN

## Resultados (2):

- Un solo ensayo reportó seguimiento a largo plazo y evaluación de neurodesarrollo, no hubo diferencias en la incidencia de retraso mental o discapacidad sensorial o motriz en el seguimiento a los 16 meses.
- Un estudio pequeño (n=21) que comparó la profilaxis oral/tópica (nistatina) vs sistémica (fluconazol) no detectó efectos en la incidencia de IFI ni en la mortalidad.

# Antimicóticos **sistémicos** profilácticos para prevenir la morbi-mortalidad en neonatos MBPN

## Resultados (3):

- Dos ensayos compararon dosis distintas de fluconazol EV, tampoco de obtuvo diferencias significativas (Kaufman 2005 y Manzoni 2007)
- 2005 (J.Pediatr.): 3mg/kg cada 3 días por 2 sem., luego cada 2 días por 2 sem. y luego diario las ultimas 2 sem. vs 3mg/kg bisemanal por 6 semanas; n= 81, < 1000 gr con CVC o ARM.
- 2007 (NEJM): 3mg/kg vs 6mg/kg cada 48 hs por 2 sem. Luego diario, hasta la 6° sem; n=322, < 1500gr.

# Antimicóticos **sistémicos** profilácticos para prevenir la morbi-mortalidad en neonatos MBPN

## Systemic antifungal agent versus placebo or no drug

Outcome title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
<a href="#">1. Death prior to hospital discharge</a>	4	645	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.74 [0.51, 1.09]
<a href="#">2. Invasive fungal infection</a>	5	656	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.48 [0.31, 0.73]

  

Systemic antifungal agent versus oral/topical antifungal prophylaxis				
Outcome title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
<a href="#">1. Death prior to hospital discharge</a>	1	21	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.17 [0.01, 2.84]
<a href="#">2. Invasive fungal infection</a>	1	21	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.17 [0.01, 2.84]

# Antimicóticos **sistémicos** profilácticos para prevenir la morbi-mortalidad en neonatos MBPN

## Conclusiones:

- La profilaxis antifúngica sistémica reduce la incidencia de IFI en MBPEG, esto debe interpretarse con precaución: la incidencia de IFI fue muy alta en los grupos control, los resultados pueden estar sesgados ya que la profilaxis con fluconazol reduce la sensibilidad de los cultivos para detectar *Candida* (sangre, orina, LCR), se debería tratar a 11 ptes para evitar 1 IFI.
- El metaanálisis no muestra diferencias en las tasas de mortalidad
- Se requieren estudios que evalúen el efecto de la intervención sobre la resistencia antifúngica de *Candida* y otras especies.

# Profilaxis tópica/oral, con antifúngicos no absorbibles para prevenir IFI en neonatos MBPN

- **Objetivo:** Evaluar efecto de profilaxis tópica/oral en la incidencia de IFI, morbi-mortalidad en MBPN (<1500gr)
- **Selección:** Ensayos randomizados, controlados, que comparen efecto de la profilaxis vs placebo o vs nada.
- **Resultados:** 3 ensayos (1615 pacientes) compararon nistatina o micomazol, el metaanálisis encontró diferencia estadísticamente significativa en la **reducción** de IFI (pero alta incidencia de IFI en los grupos control: 30% y heterogeneidad). No hubo diferencias en la mortalidad, no se evaluó seguimiento a largo plazo.

**Oral/topical non-absorbed antifungal prophylaxis vs placebo or nothing**

<b>Outcome title</b>	<b>No. of studies</b>	<b>No. of participants</b>	<b>Statistical method</b>	<b>Effect size</b>
<a href="#">1 Incidence of invasive fungal infection</a>	3		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.1 All VLBW infants	3	1615	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.19 [0.14, 0.27]
1.2 Only ELBW infants	1	349	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.12 [0.06, 0.26]
<a href="#">2 Mortality</a>	3		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
2.1 All VLBW infants	3	1615	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.88 [0.72, 1.06]
2.2 Only ELBW infants	1	349	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.07 [0.51, 2.25]
<a href="#">3 Duration of ventilation</a>	2	667	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.23 [-1.11, 1.56]
<a href="#">4 Length of stay in NICU (days)</a>	2	667	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.12 [-4.46, 4.70]

**Oral/topical non-absorbed prophylaxis vs. systemic antifungal prophylaxis**

<b>Outcome title</b>	<b>No. of studies</b>	<b>No. of participants</b>	<b>Statistical method</b>	<b>Effect size</b>
<a href="#">1 Incidence of invasive fungal infection</a>	1	21	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	5.79 [0.35, 95.07]
<a href="#">2 Mortality</a>	1	21	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	5.79 [0.35, 95.07]

# Profilaxis tópica/oral, con antifúngicos no absorbibles para prevenir IFI en neonatos MBPN

- **Conclusiones:**
  - ✓ El hallazgo de la reducción de la IFI debe ser interpretado con cautela por las debilidades metodológicas de los ensayos incluidos (heterogeneidad, >1/3 pacientes <1000gr, drogas)
  - ✓ Se necesitan mas ensayos controlados, randomizados para resolver este punto, que comparen los antifúngicos contra placebo, entre sí y con la vía sistémica.
  - ✓ Los estudios deberían incluir la evaluación del neurodesarrollo a largo plazo de estos pacientes.
  - ✓ Los datos disponibles son insuficientes para guiar la práctica clínica.

# Conclusiones de metaanálisis según la evidencia disponible

- El punto de mayor controversia con la profilaxis antifúngica sistémica es la potencial emergencia de resistencia (Brion 2007). Debido a esto y ya que la profilaxis con antifúngicos orales es de bajo costo, simple y segura de implementar, la práctica clínica actual tiende a elegir esta opción sobre la sistémica en los neonatos MBPN en riesgo (Burwell 2006, Clerihew 2006, Clerihew 2008, Howell 2009).
- Se requieren mas estudios que comparen ambos tipos de profilaxis (Isaacs 2008)



# Prevención de IFI en UCIN: Factores modificables

- Tratamiento de la Candidiasis vaginal en la embarazada
- Utilización de presión positiva vs ARM
- Retiro precoz de catéter venoso central, priorizar vía percutánea.
- Alimentación enteral precoz
- Minimizar uso de antibióticos (cefalosporinas) y bloqueantes H2
- Evitar corticoides sistémicos

# Podría tener ventajas la profilaxis en grupos seleccionados

- Unidades con alta incidencia de Candidiasis invasiva (cada UCIN debe conocer la incidencia propia de Candidiasis invasiva)
- UCIN con pacientes que reúnen varios factores de riesgo para Candidiasis invasiva
- Neonatos de extremado bajo peso al nacer (EBPN) < 1000gr
- Altas tasas de colonización por Candida.

# Desventajas potenciales de la profilaxis antifúngica

- Riesgo de toxicidad farmacológica en población vulnerable
- Riesgo de emergencia de resistencia antifúngica, por lo cual requiere el monitoreo estrecho con cultivos de vigilancia.

gracias por su atención...

Gracias Hugo!!!!

