



Profilaxis con fluconazol en la prevención de candidiasis invasora en recién nacidos prematuros: meta-análisis.

Fluconazole prophylaxis for the prevention of candidiasis in premature infants: a meta-analysis using patient-level data.

Ericson J E,
Kaufman D A,
Kicklighter S D,
Bhatia J, Testoni D,
Gao J, et al. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 604-10

Introducción: La candidiasis invasora (CI) es una causa importante de morbi-mortalidad en el recién nacido (RN) prematuro. La profilaxis con fluconazol ha demostrado una reducción significativa de la CI en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con altas tasas de infecciones por *Candida* spp. Su uso está limitado fundamentalmente a la incidencia de CI de cada centro y a que existen controversias sobre el rol en la eficacia, seguridad y riesgo de resistencia antifúngica. Los estudios publicados tienen un número reducido de pacientes por lo que la conducta no está ampliamente difundida en las UCIN de Norteamérica. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de profilaxis con fluconazol a través de un meta-análisis.

Método: Se identificaron todos los estudios aleatorizados, caso-control del uso de profilaxis con fluconazol realizados en E.U.A. Cuatro estudios fueron evaluados. Se analizó como *outcome* primario combinado, la incidencia de CI y muerte; y como *outcome* secundario la presencia de CI, muerte, colonización por *Candida* spp. y los eventos adversos observados en los dos grupos (fluconazol-placebo).

Resultados: Un total de 299 RN recibieron fluconazol como profilaxis y 279 placebo. Un 74% de los pacientes tenían un peso al nacer de < 750 g y 83% requirieron ventilación mecánica (VM). Un 83% recibieron profilaxis con 6 mg/kg/dosis de fluconazol, el resto recibió 3 mg/kg/dosis.

La profilaxis con fluconazol redujo el *outcome* primario combinado (muerte y CI) y los episodios de CI, odds ratio (OR) = 0,48 (0,3-0,78), $p = 0,003$; y OR = 0,2 (0,08-0,51), $p < 0,001$, respectivamente. A su vez se observó una disminución de la colonización por *Candida* spp. OR = 0,28 (0,18-0,41), pero no de la mortalidad OR = 0,68 (0,4-1,13).

No hubo diferencias en los niveles de transaminasas, bilirrubinemia total ni fosfatasas alcalinas en ambos grupos. En relación al análisis de resistencia a fluconazol de las cepas de *Candida* spp. aisladas, se observó que la proporción de cepas resistentes fue similar en ambos

grupos, 9/57 (15,8%) en el grupo con fluconazol y 12/112 (10,7%) en el grupo placebo ($p = 0,34$).

Comentario: La prevención de CI en los RN prematuros extremos es fundamental en la reducción de la morbi-mortalidad asociada a *Candida* spp. Este meta-análisis demuestra que el uso de fluconazol en este grupo, disminuye la incidencia de CI y colonización, sin observar una disminución significativa de la mortalidad. Destaca de esta publicación, que recoge información sobre seguridad del uso del fármaco en los RN, observando que no existen efectos adversos significativos y los que se describen son transitorios. Con el paso del tiempo, tampoco se ha observado un aumento significativo de resistencia a *Candida* spp. en esos centros.

Es importante destacar que la incidencia de CI en las UCIN analizadas varía entre 0 y 20%, siendo en aquellas de mayor incidencia donde se observa el mayor impacto de la profilaxis con fluconazol. Por otra parte, en los estudios evaluados en este meta-análisis no se define qué proporción de pacientes colonizados por *Candida* spp. desarrollan finalmente una CI. Por último, se observó una gran variabilidad en la dosis y en la forma de administración de dicha profilaxis.

Los autores señalan que la elección de la dosis debe realizarse según la epidemiología local, indicando dosis 3 mg/kg/día en las unidades en que la CIM para fluconazol es < 2 ug/ml y 6 mg/kg/día con CIM < 4.

A opinión personal, se debe implementar la profilaxis de fluconazol en una UCIN cuando la incidencia de CI de > 5%. Si la incidencia es menor, se podría considerar realizar una búsqueda activa de colonización en los RN de menos de 1.000 g y en aquellos RN colonizados con factores de riesgo (VM y CVC), iniciar profilaxis bisemanal con 3 mg/kg/día hasta las seis semanas de vida o cuando ya no tenga factores de riesgo significativos.

Giannina Izquierdo

Hospital Exequiel González Cortés
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Correspondencia a:
gizquierdo@clc.cl