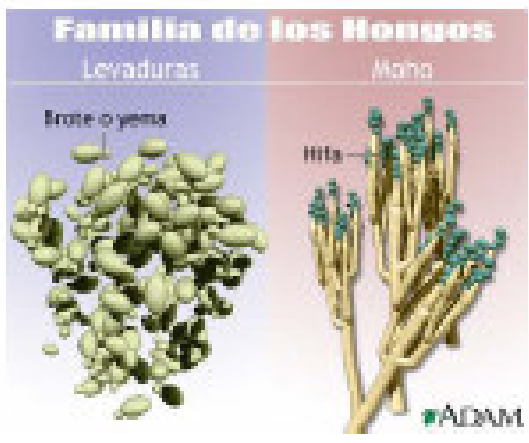
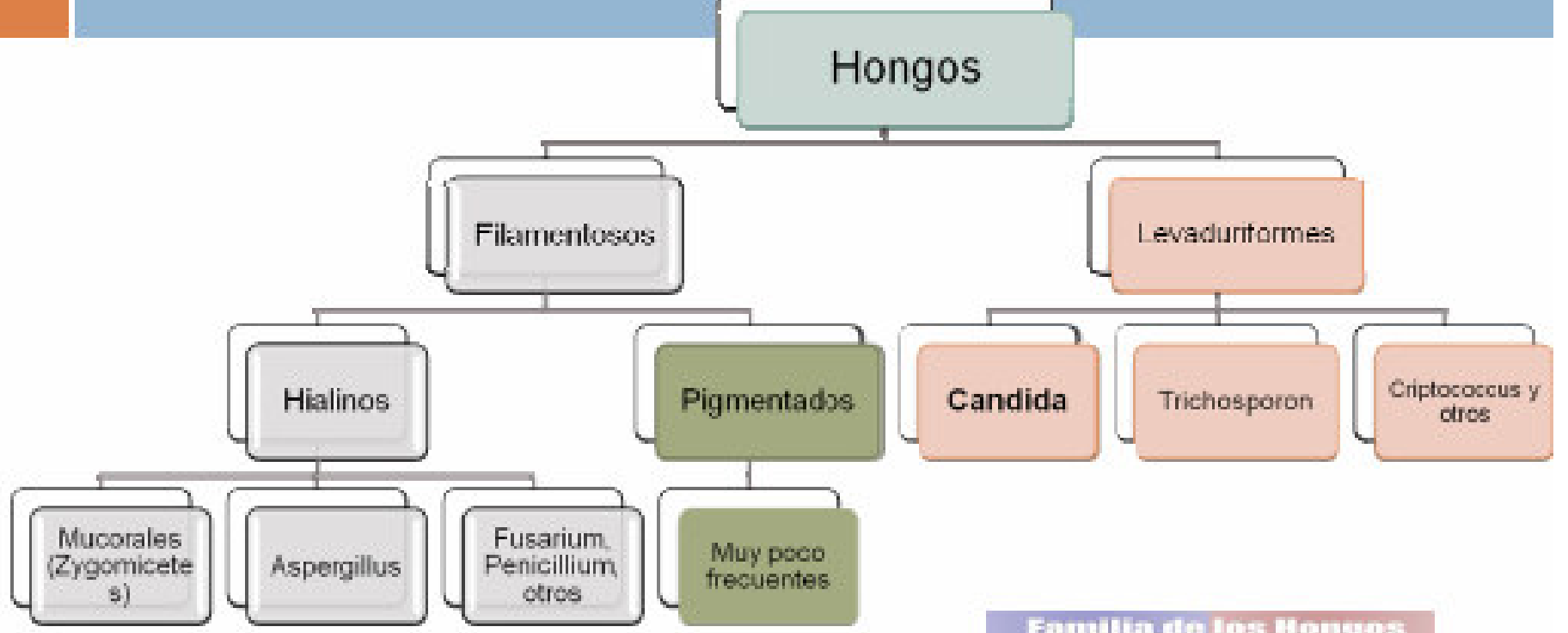
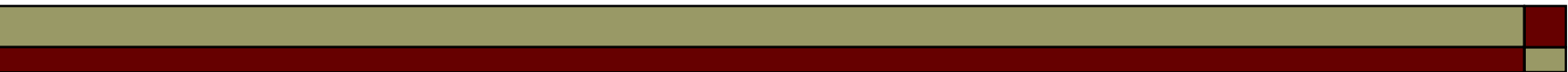


# Infecciones por Cándida y nuevas terapias antifúngicas

---

**Dra. Elisa Jimenez**





# ¿QUE CANDIDAS ESTAN INVOLUCRADAS?

- Microorganismo eukariote
- 150 especies de Cándida
  - Cándida Albicans
  - Cándida parasilopsis
    - C. tropicalis
    - C. glabrata
    - C. lusitaniae
    - C. krusei



# Epidemiología

---

- Aumento de las candidiasis invasivas en las NICU en los últimos 20 años.
- Afecta a 3000 RN cada año en USA, mortalidad 20-40%.
- 9-12% de todas las sepsis tardías en NICU
- La incidencia es inversamente proporcional al PN: Neonatal Research Network 2002
  - > 1500 g < 1%
  - 1001-1500 g. 1%
  - 751- 1000 g 4 %
  - 401-750 g 12%
- PN y edad predicen mortalidad
  - 40 % < 750 g
  - 20 % 1000-1500 g
- Como globalidad aumenta 3 veces la posibilidad de morir
- 80 % de los casos de los RNMBPN ocurre- en los 1º 42 días
- Cándida coloniza 60 % RNMBP
- 20 % termina en IFI
- 44% de IFI tiene muerte atribuible a esto



# Epidemiología

---

- ❑ La mayoría son por C.Albicans /es la más invasiva y la más mortal
- ❑ C.Albicans se relaciona más a transmisión vertical
- ❑ C. parapsilosis a horizontal: NPT, lípidos, CVC,cefalosporinas 3° generación
- ❑ C.glabrata :NEC, a tto previo con fluconazol y a otras infecciones
- ❑ Enf sistémica favorece colonización especialmente entérica.
- ❑ Colonizado favorece IFI

**RNPT MBPN tto con antimicótico  
HDSR 2001-2005**

**No hay diferencia en antecedente de RPO, metrorragia, días de O2, días de CPAP**

Antimicótico	Con tratamiento	Sin tratamiento	P
N°	34      4,6%	702	
PN	899	1088	0,005
EG	26	28	<0.05
Dias VM med	11	4,8	0,0004
Uso surfactante	47%	70,5%	0.007
Dias Alpar	19,8	8	0,0001
Uso dopamina	12,2%	38%	
Uso Insulina	5,8%	1,3%	0,03
Uso Vancomicina	50%	10,5%	0,000
N° transfusiones	3,9	2	0,000
Dias de hospitalización	70	50	0,02

## HDSR evolución en el tiempo (C.Albicans)

Año	RNMBPN con tto antimicótico		RN con sepsis por hongos N°
	N°	%	
2001	6	3,9 %	3
2002	9	5,8 %	3
2003	3	2,3 %	0
2004	4	2,9 %	4
2005	12	7,6 %	3
total	34	<b>4,6 %</b>	13 <b>1,8%</b>

# Colonización....

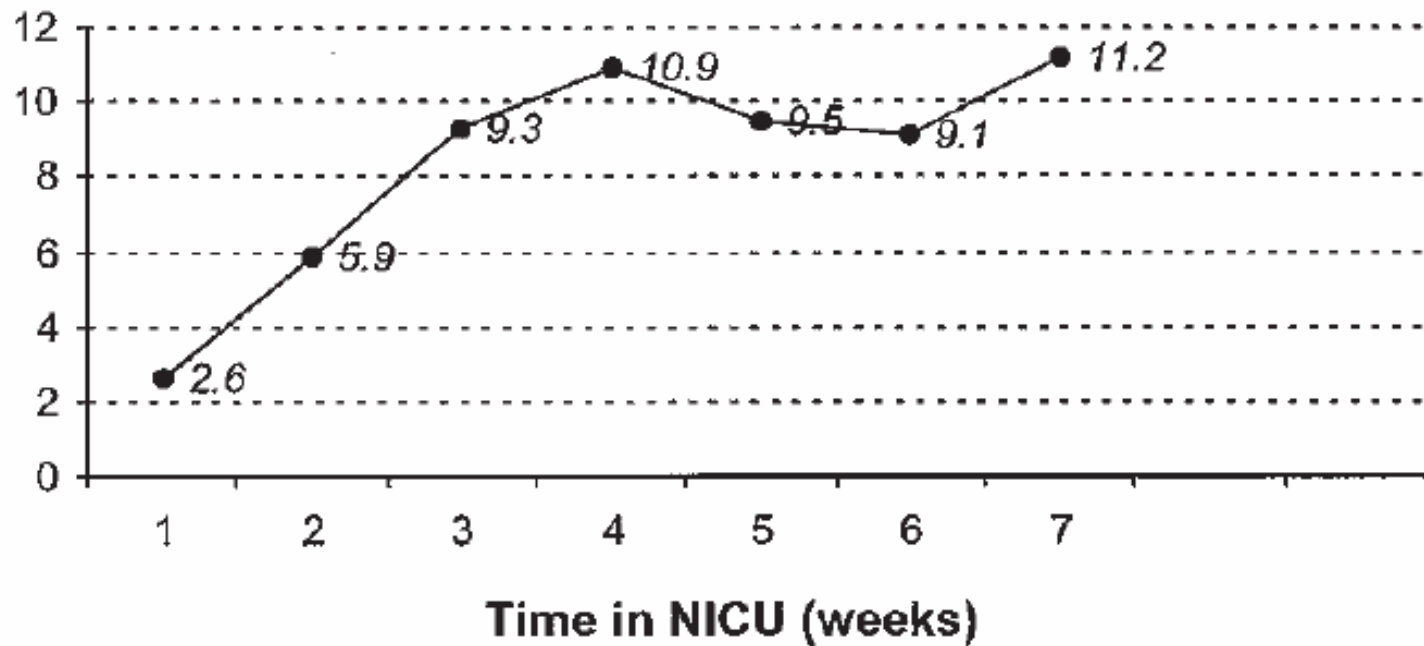
---

- Cándida spp organismo comensal □ que típicamente se recupera de: piel, tracto gastrointestinal, y genitourinario.
- En el tracto GI, la flora comensal se establece temprano en la vida: final 1ª semana.
  - La colonización de estómago es pH dependiente
    - pH ácido 47% colonización
    - pH >3 70% de colonización
    - Rol uso de antagonistas H2
  - Mucosa intestinal principal puerta de entrada para candidiasis invasiva

## Colonización RN

- 67% colonizado antes de las 4 semanas de vida
- C. albicans, C. parasilopsis
- **Generalmente transmisión vertical**, periodo perinatal, tracto genitourinario o GI materno.
- Transmisión horizontal, principalmente C. parasilopsis. (aislado de manos de personal de salud)
- Aumento de cándida en relación a cursos de antibióticos prolongados o de amplio espectro.

Colonización → enf. Invasiva .Estudio longitudinal de un año en 593 RN con estadía > 7 d (Grecia) Evangelia Farmaki, M.D., Ph.D.,



► 1 Percentages of fungal colonization at particular time points during stay of neonates at the Neonatal Intensive Care Unit.

≤ a 5 días :2.5 % con  $1.2 \pm 0.2$  d

**Table 5 Univariate Analysis of Risk Factors for Early Colonization of Neonates\***

Characteristic	Early Colonization		p
	Yes (n = 11)	No (n = 436)	
BW $\pm$ SEM (g)	2,215 $\pm$ 421	2,137 $\pm$ 39	0.8
GA $\pm$ SEM (wk)	33.8 $\pm$ 1.8	33.9 $\pm$ 0.2	0.5
<u>Vaginal delivery (%)</u>	82	40.6	0.01
Maternal factors (%)			
Infection	9	6.2	0.5
Antimicrobial agents	9	12	1
Rupture of membranes	2/11 (18.2)	39/436 (8.9)	0.2
Neonatal factors (%)			
Perinatal asphyxia <sup>†</sup>	0	42.6	0.01
Intubation in delivery room	66	73	0.5
Congenital malformations	9	4.3	0.4

\* First sample of colonization positive. Early colonization was defined as colonization at birth/admission.

➤ 5 días 14.2 % con  $17.6 \pm 1.4$  d

En análisis regresión logística multivariado sólo ser RNMBPN

**Table 6 Significant Risk Factors for Late Colonization of Neonates during Univariate Analysis\***

Characteristic	Late colonization		P
	Yes (n = 61)	No (n = 368)	
BW $\pm$ SEM (g)	1,474 $\pm$ 98.8	2,138 $\pm$ 39	0.0001
GA $\pm$ SEM (wk)	29.9 $\pm$ 0.6	34 $\pm$ 0.2	0.0001
Days in NICU (mean $\pm$ SEM)	39.8 $\pm$ 4.05	20.5 $\pm$ 0.8	0.0001
Days on			
Mechanical ventilation	7.44 $\pm$ 1.3	2.4 $\pm$ 0.3	< 0.0001
Umbilical catheter	2.96 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.1	< 0.0001
Peripheral catheter	11.8 $\pm$ 1.1	7.8 $\pm$ 0.5	< 0.0001
Parenteral nutrition without lipids	8.06 $\pm$ 0.4	5.4 $\pm$ 0.3	< 0.0001
Parenteral nutrition with lipids	1.4 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.07	0.0495
Antimicrobial agents	2.5 $\pm$ 34/46	9.3 $\pm$ 0.4	0.0001
Theophylline (%)	34/46 (74)	187/404 (46)	0.0005
Prior bacterial sepsis (%)	19/48 (40)	54/429 (12.6)	0.0004

\*Second or subsequent sample(s) of colonization positive. Results in parentheses indicate percentages. Late colonization was defined as colonization after 5 days in NICU.

BW, birthweight; SEM, standard error of the mean; GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit.

- Definen infección invasiva (Ifi) la presencia de hongo en cualquier zona estéril
- La incidencia de Ifi fue 1.1% /100% hemo
- Colonizaciones precoces fueron 2.5% ( Cándida Albicans (vertical) )y tardías 14.2% (Cándida no álbicans/parapsilosis, tropicales (horizontal)
- Colonización más frecuente : rectal y es la asociado más a IFI
- Colonización < 1500 g es 26.1% vs 8.7 % en > 1500g
- Paso a Ifi en las tardías fue de un 6.9% y en los no colonizados 0.76% JUEGA ROL IMPORTANTE
- C.parapsilosis fue más invasivo (ALPAR –CVC)
- Tto Anfotericina B 18.7  $\pm$  2.9 d
  
- OTRO ESTUDIO < 1000 g *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 25, Number 8, August 2006
- La > se coloniza antes de las 2 semanas
- Con C. Albicans y no Albicans
- La C .Albicans coloniza > 1 sitio , esto produce > IFI y > mortalidad
- Sitio predilecto , GI
- En > de 1500g predomina la C parapsilosis

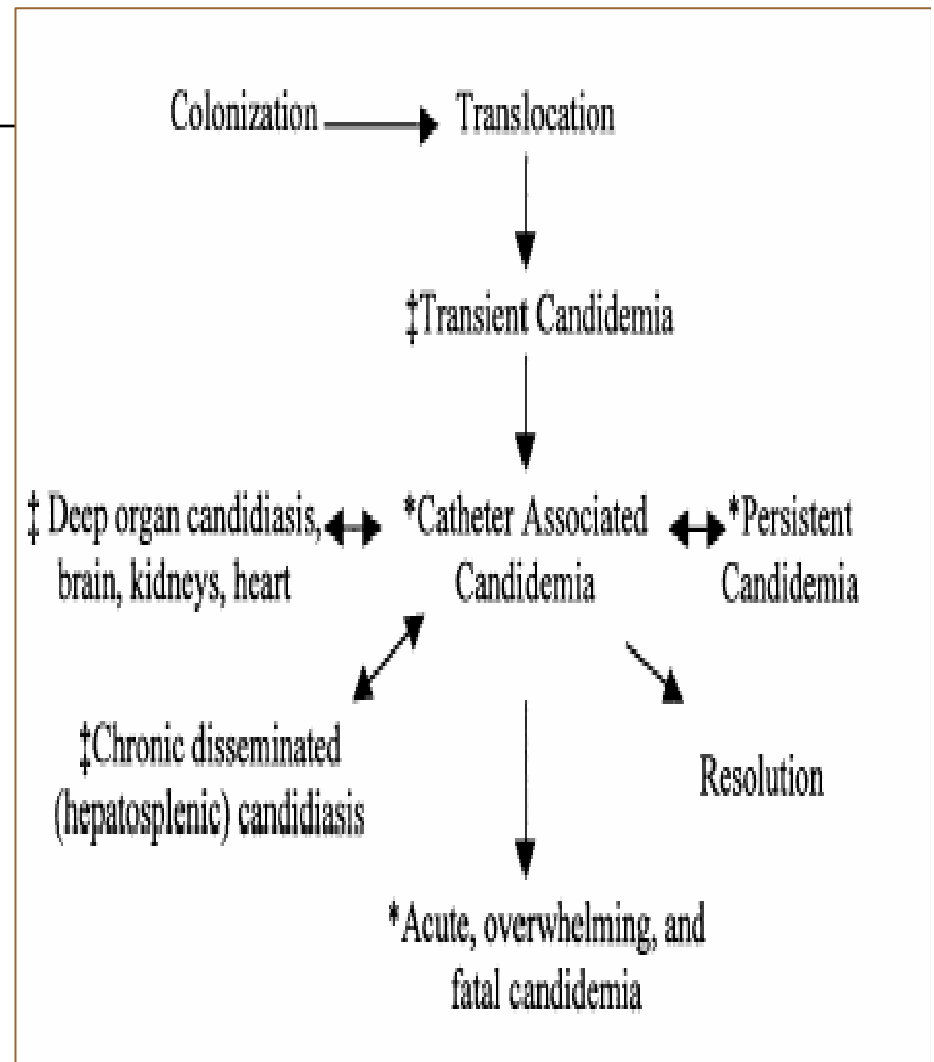


# Candidemia

---

- Candidemia solo un aspecto de la candidiasis neonatal
- Candidemia persistente Hemo + >5-8 d

- Accesos vasculares centrales: rol clave en la patogénesis de la infección por cándida
- Catéter → cuerpo extraño → formación de capa de trombina alrededor de cateter intraluminal donde los microorganismos se introducen y son protegidos de los antimicrobianos y los mecanismos de defensa del huesped.
- Decisivo retirar catéteres dentro de las 1ª 24 horas de informado cultivo (+), evitar compromiso de órganos-muerte.
- Si es imprescindible otro CVC colocarlo en otra extremidad.



---

## □ Factores de riesgo

### ■ Estudios retrospectivos, serie de casos, casos control

- Trombocitopenia
- Catéteres vasculares centrales
- PN
- Edad gestacional
- Ventilación mecánica
- Antibióticos, cefalosporinas 3<sup>a</sup>
- Intolerancia alimentaria
- Esteroides

### ■ Saiman et al( *Pediatr Infect Dis*, 2000)

- PN
- Edad gestacional

## □ Prevención

- Uso de presión positiva vs Ventilación Mecánica
- Accesos periféricos/ accesos centrales
- Alimentación enteral
- Minimizar uso de antibióticos
- Evitar uso de esteroides sistémicos.

## Duration and outcome of persistent candidaemia in newborn infants

Itzhak Levy,<sup>1</sup> Itamar Shalit,<sup>1</sup> Shai Askenazi,<sup>2</sup> Gil Klinger,<sup>3</sup> Lea Sirota<sup>3</sup> and Nehama Linder<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Paediatric Infectious Diseases, <sup>2</sup>Department of Paediatrics and <sup>3</sup>Department of Neonatology, Schneider Children Medical Centre of Israel, Petah Tikvah, Israel

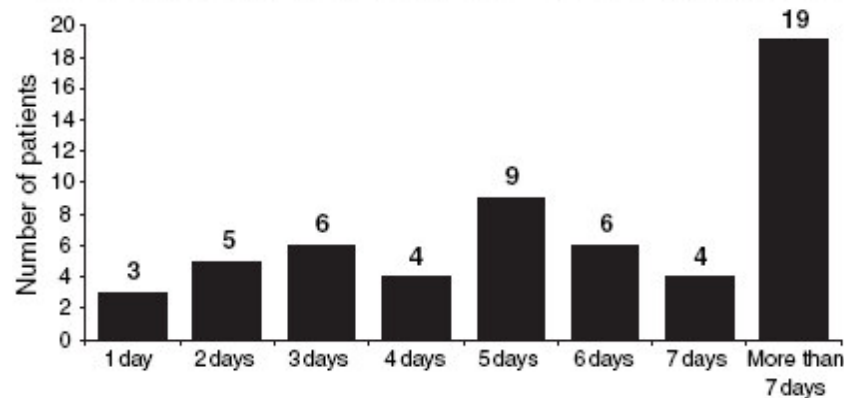


Figure 1 Distribution of the duration of candidaemia.

➤ Estudio de 5 años Definición hemo + por > 5 días

198

➤ N°total 4201, < 1500 g 456, <1000 g 397

➤ Retiran todo CVC-CU

➤ Anfotericina B. Si hemo + a los 10 d. agregan 2° antimicótico (fluconazol o flucytosina)

➤ Rastreo inicial con PL, punción suprapúbica, eco renal, bazo e hígado, Fondo ojo, eco cardio semanal hasta limpiarlo

Candidemia persiste media 6 días, Candidemia persistente en 52 % con mortalidad atribuible 5.3% , EBSA tiende a ser mayor Atribuyen baja mortalidad al inmediato retiro de CVC-CU

Persistent neonatal candidaemia

**Table 1** Characteristics of infants with persistent and non-persistent candidaemia.

	Persistent (n = 29)	Non-persistent (n = 27)	P-value	Mean difference	95% CI of the difference (lower and upper limits)	OR	95% CI of the difference (lower and upper limits)
Gestational age (weeks) <sup>1</sup>	27.72 ± 4.4	27.9 ± 3.75	NS	0.20	-2 to 2.41		
Birthweight (g) <sup>1</sup>	1144.82 ± 675.98	1000.85 ± 453.33	NS	143.98	-166 to 454		
Age at diagnosis (days) <sup>1</sup>	18.93 ± 12.56	19.59 ± 12.98	NS	0.6616	-7.51 to 6.18		
Mechanical ventilation (days)	12.48 ± 9.19	9.55 ± 8.51	NS	2.92	-2.04 to 7.89		
Prior use of CVC (n)	24	22	NS			1.09	0.27-4.28
Prior use of antibiotic therapy (n)	7	11	NS			0.46	0.14-1.45
Bronchopulmonary dysplasia (n)	13	14	NS			0.75	0.26-2.16
Necrotising enterocolitis (n)	14	17	NS			0.54	0.18-1.59
Endocarditis (n)	4	1	NS			4.16	0.43-33.84
Attributable mortality (n)	1	2	NS			1.92	0.16-22.55

NS, non-significant; CI, confidence interval; OR, odds ratio; CVC, central venous catheter.

<sup>1</sup>Values are mean ± SD.

---

□ Diagnostico

- Diagnostico standard hemocultivo. Control a los 7 días
  - Estudios autopsias:
  - Altamente especifico
  - 30% de sensibilidad
  - 60% de sensibilidad: 2-3 órganos afectados
  - Sensibilidad aun mas baja en prematuros, muestras para hemocultivos menores

➤ Rastreo inicial con PL, Urocultivo, eco renal, bazo e hígado, Fondo ojo, eco cardio

- No hay relación clara entre cultivos de aspirado traqueal (+) y el desarrollo de candidemia

■ Test moleculares

- Determinación de 1→3 β-D- glucano
  - Sensibilidad, especificidad 85%
- Determinación de D/L-arabinitol
  - Determinación en sangre o en orina
  - Sensibilidad >90%
- PCR
  - Determinación de región 18S RNA ribosomal, común a C albicans, parasilopsis y otras.
  - Interpretación de test (+) /hemocultivo (-)
    - Contaminación 18-35%

- 
- Diagnostico oportuno y la iniciación de una terapia adecuada son cruciales para la sobrevivencia de nuestros pacientes.
  - La alta mortalidad atribuida al retraso en el dg ha significado el uso de antifúngicos empíricos.
  - Se ha propuesto inicio de terapia empírica cuando se ha obtenido hemocultivo en: *Benjamin DK Jr, : Empirical Therapy for Neonatal Candidemia in Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics*

- Edad gestacional 25 semanas
- Trombocitopenia
- Edad gestacional 25-27 semanas y exposición reciente o actual a cefalosporinas de 3ª generación

} 85% sensibilidad - 47% especificidad

¿Qué antifúngicos? Profilaxis???



# Candidiasis neonatal: Compromiso neurológico

---

- Incidencia de compromiso de SNC variable <10-64%.
- Disminución en últimos años?
  - Test de diagnóstico poco específicos y sensibles
  - Cultivo LCR (-)
    - Por baja densidad de candida o por pretratamiento con antifúngico
    - Por compromiso de áreas no relacionadas con LCR
      - Abscesos, calcificaciones, granulomas, vasculitis, infartos
  - PL diferida por inestabilidad hemodinámica

- 
- Mortalidad- morbilidad aumenta en relación al compromiso SNC.
  - No hay estudios que comparen candidemia con comp. SNC vs. candidemia sola.
  - Factores de riesgo
    - Igual que candidemia
    - Defectos del tubo neural
    - Shunt de LCR

- Patogenia
  - Meningitis
  - Abscesos, calcificaciones, granulomas, vasculitis.
  - Complicaciones
    - Hidrocefalia
    - Encefalomalacia
    - trombosis→ infarto
  - Diseminación hematológica, inoculación directa

---

## □ Clínica

- Similar a sepsis de origen bacteriano
- Ocasionalmente
  - Fontanela tensa
  - Aumento de cc
  - Convulsiones
  - Focalización

## □ Diagnostico

- Siempre descartar en candidemia o infección por cándida de otros órganos.
- Cultivo de LCR
  - Gold standard
  - Cándida crecimiento lento→ (+) después de varios días.
  - Sensibilidad ↑ : muestras repetidas.
  - Útil microscopia directa: hifas
- Cambios inflamatorios LCR



---

Estudio radiológico:

- Cultivo LCR (+)
- Cambios inflamatorios LCR
- Candidiasis invasiva / otros órganos
- Alteración examen neurológico

Ecografía

- bolas fúngicas

RNM

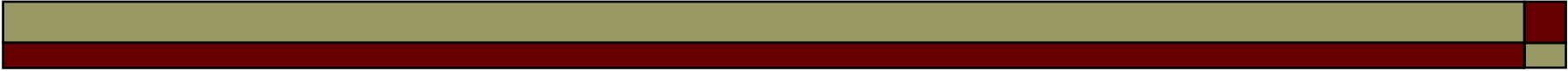
TAC

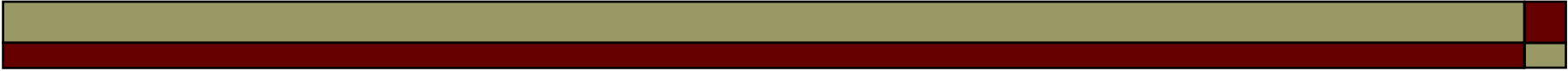


## Candidiasis neonatal: Infección oftalmológica

---

- 1964: Endoftalmitis por cándida.
- Incidencia 6-45%
- Fc. de riesgo: duración de candidemia
  - Noyola (2001) candidemias  $\geq 5$  días  $\rightarrow$  aumentan 37% vs 10% (  $p=0,008$ ) la probabilidad de compromiso oftálmico, renal, cardíaco.

- 
- 
- No aumenta riesgo de infección oftálmica:
    - Asociación con sepsis bacteriana
    - Edad postnatal de presentación de candidemia
    - Aislamiento de cándida en LCR
    - Presencia de CVU al momento de presentación de endoftalmitis
    - N° de días hasta la remoción del catéter
    - Aislamiento de *Cándida albicans* o *Cándida Tropicalis*

- 
- 
- ¿Qué cándidas producen endoftalmitis?
    - **Cándida albicans**
    - **Cándida glabrata**
    - **Cándida tropicalis**

---

□ **Diagnostico:**

- Oftalmoscopia indirecta, búsqueda de lesión ocular característica de endoftalmitis por cándida.
- Se debe realizar en todo paciente con dg o sospecha de candidemia.
- Seguimiento estricto en caso de candidemia persistente



- 
- Lesiones uni o bilaterales, únicas o **múltiples**.
  - Se ubican principalmente en área macular, pero tb en retina periférica.
  - Aspecto similar a colonias aisladas en placas de laboratorio.
  - Otras lesiones: hemorragia retinal, opacidades vítreas con formación de membranas, abscesos cristalino, cataratas, etc.





---

□ ROP y sepsis por cándida.

■ ROP severa asociada a sepsis por cándida.

- Mittal (1998), estudio prospectivo (1994-1996), 253 RN < 1000grs, 22 desarrollaron sepsis por cándida:
  - Aumento de incidencia de ROP (95% vs 69%) en aquellos con sepsis cándida
  - Sepsis por cándida se asocia a aumento de probabilidad de ROP en etapa 3 o necesidad de cirugía láser.
- Otros estudios no demuestran diferencias en incidencia de ROP, solo demuestran asociación entre sepsis-cándida y necesidad de cirugía (láser o crioterapia)

# Infección del tracto urinario por *Candida*

- Prevalencia: 0,5-0,6% de los ingresos NICU
- Candidiasis renal , clásicamente dg por USG
  - Dg 27 -40% por aislamiento de *Candida* en orina
- Patogénesis
  - Diseminación hematológica
  - Candidemia precede infección renal por una mediana de 5 días (2-7 días)
  - Candidemia persistente: factor de riesgo para compromiso renal.

Diseminación hematológica

Pielonefritis cortical aguda

Pielonefritis crónica

Papilitis necrotizante

Hidronefrosis

Atrofia renal

Muerte

---

□ Factor de riesgo:

- Prematurez extrema/muy bajo peso al nacer.
- Catéteres venosos centrales
- Antibióticos de amplio espectro
- Lípidos intravenosos-alimentación parenteral
- Corticoides ev.
- Uso de antagonistas R H2
- Malformaciones tracto urinario

□ Clínica:

- Inespecífica
  - Letargia
  - Apnea
  - Fiebre
  - Distensión abdominal
  - Residuos gástricos
  - Falla renal
  - Masa palpable
  - Hipertensión arterial



---

## □ Diagnostico

- ITU por cándida:  $>10^4$  UFC/ml en muestra de orina obtenida por cateterización.
  - Realizar urocultivo en todo paciente en quien se sospeche candidiasis sistémica
- Candiadiasis renal: USG, TAC.
  - USG:
    - Bolas fúngicas: foco anecogénico USG, no específico.
    - Infiltración parenquimatosa: aumento del tamaño renal asociado a aumento de ecogenicidad
    - Realizar en pacientes con urocultivos (+), masa flanco + aumento creatinina, candidemia persistente.



# Todo es empírico y opinión expertos

---

- Tratamiento ocular...
  - Anfotericina B + Fluocitosina oral: Annable (1990), reporta serie de 11 prematuros → sin recurrencias (9 años) , vision 20/40 o mejor en 7. opacidades vítreas y bandas traccion retinal.
  - Duración definido por seguimiento oftalmológico
  - Reporte de casos con falla de terapia sistemica → vitrectomia, anfotericina b intravitrea



---

## □ Tratamiento Candidemia

- Anfotericina B. 1mg/kg/d hasta 14 días después de hemo y urocultivos negativos (AAP)
- Fluconazol + Anfotericina b
  - Cultivos persisten positivos 10 d (siempre consultar micólogo)
  - Intervalo de anfotericina c/48 horas
  - Cándida (albicans) altamente sensible
  - Reporte de casos exitosos con fluconazol como terapia única, excretado (70%) sin modificar a través de riñón
  - Si candidemia persistente dar **Caspofungina** apta también para C. Krusei y glabrata **variconazole (ambos aditivos entre si)**
- Flucitosina nunca monoterapia
  - No usar en caso de deterioro función renal. Hepatotóxico y supresor medular, riesgo Nec
- Quirúrgico



- **Meningitis:** anfotericina B- fluconazol

- ~~Hacer seguimiento con LCR .Duración 14 días con cultivo negativo~~

- **Itu. (Candidiasis renal en 1/3)**

- Anfotericina Si urocultivo persiste positivo los 10 d. agregar fluconazol

- Fluconazol ev. ( C. Krusei y glabrata son resistentes)

- Duración :7-14 d cultivos negativos

- Cirugía en abscesos y obstrucción

# TERAPIAS ANTIFUNGICAS

---

**Table I. Classes of antifungals and their mechanisms of action**

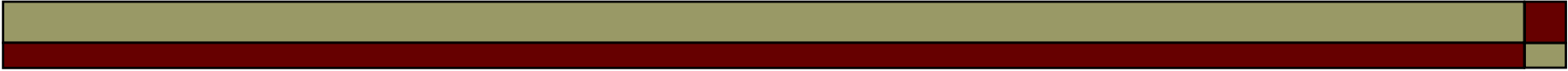
Class	Representative drugs	Mechanism of action
Polyene macrolides	Amphotericin B Nystatin Candicidin Pimaricin Mepatricin	Binding to sterol component of fungal cell membrane, leading to increased permeability
Azoles	Imidazoles: miconazole ketoconazole clotrimazole econazole Triazoles: fluconazole itraconazole posaconazole ravuconazole tetraconazole voriconazole	Inhibition of sterol 14- $\alpha$ -demethylase Erg11p, impairing ability of the fungal cell to produce ergosterol for the cell membrane
Fluorinated pyrimidines	Flucytosine	Inhibition of both DNA and protein synthesis
Echinocandins	Anidulafungin Caspofungin Micalungin	Interference with (1,3)- $\beta$ -glucan synthesis, leading to loss of fungal cell wall integrity



# Anfotericina B

---

- Descubierta por Gold en 1956.
  - Producido por cepa de *Streptomyces nodosus*
- Antimicrobiano antifúngico de la clase Macrólidos polienicos
- Se une a los esteroides (ergosterol) presentes en la membrana celular fúngica → ↑ permeabilidad → muerte celular.
- Afinidad con colesterol → toxicidad.

- 
- 
- ❑ No existe absorción GI de Anfotericina B
  - ❑ Administración parenteral , unida a deoxicolato.
  - ❑ 90% se une a proteínas séricas ( $\beta$ -lipoproteína )
  - ❑ Amplia distribución en tejidos: hígado y bazo→ vida media de eliminación prolongada (15 días en adultos).
  - ❑ Eliminación no afectada por enfermedades renales o hepáticas
  - ❑ Pobre penetración en LCR, SNC (uso IT), vítreo
  - ❑ 2 estudios de farmacocinética en RN (Starke 1987, Baley 1990)→ vida media + prolongada en RN comparado a adultos y niños mayores.

## Susceptibilidad esperada de especies de *Cándida* a agentes antifúngicos

	<i>Anfotericina B</i>	<i>Fluconazol</i>	<i>Voriconazol</i>	<i>Caspofungina</i>
<i>C albicans</i>	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+
<i>C krusei</i>	+/-	-	+	+
<i>C tropicalis</i>	+	+	+	+
<i>C glabrata</i>	+/-	+/-	+	+
<i>C lusitaniae</i>	-*	+	+	+

+: 85% o mas de susceptibilidad in vitro

-: 50% o menos de susceptibilidad in vitro

+/-: pattern de susceptibilidad variables (50-90%)

\*: Controversias acerca de suceptibilidad tanto en estudios clínicos e in vitro.

---

□ Dosis de anfotericina b?

- 0,5-1,5mg/k

□ Duración de terapia?

- Donowitz 1995; estudio retrospectivo en 30 pacientes pediátricos (10 prematuros) →18/31 (58%) éxito en el tto con 7-14 días de anfotericina B (0,5 mg/k) desde el ultimo hemocultivo (+)

□ Gran variabilidad farmacocinética individual

□ Eficacia?

- Mayoría de estudios solo muestran evidencia de tipo III
  - Reporte de casos o series, opinión de expertos, resultados preliminares de estudios en curso.
  - Driessen 1996 estudio prospectivo, randomizado de anfotericina + Fluconazol
- Evaluación de anfotericina + Flucitosina

Table VII. Efficacy of amphotericin B (with and without flucytosine co-treatment)

Study	Number in study	Location of infection	Dosage (mg/kg/day)	Flucytosine dosage (mg/kg/day)	Duration of treatment (days)	Complications	Survival rate [number of patients (%)]	Comments on survival rate
Faix <sup>[65]</sup>	27 (19 VLBW)	Systemic	0.1 increased to 0.5–1 <sup>a</sup>	150 (some)	Varied		18/27 (67) <sup>a</sup>	
Smego & Perfect <sup>[66]</sup>	17 (7 neonates)	Meningitis	0.5–1 <sup>a</sup>	90–200	39–120		14/17 (82)	Eight patients were untreated All deaths were premature neonates Two infants who received only IT amphotericin B died
Johnson et al. <sup>[64]</sup>	5	Systemic (two with meningitis as well)	0.1	Not stated		Intracardiac catheter infection	5/5 (100)	
Hall et al. <sup>[67]</sup>	5	Systemic	0.5	None	>30		3/5 (60)	
Loke et al. <sup>[68]</sup>	22 VLBW	Systemic/ pneumonia	0.1, increased to 0.3–0.5	100			18/22 (82)	
Butler et al. <sup>[69]</sup>	36	Systemic	0.25, increased to 1	None		Catheter-associated infection	28/36 (78)	All deaths were in the catheter-associated group Only two deaths were considered related to the <i>Candida</i> infection
Leibovitz et al. <sup>[70]</sup>	25	Systemic	0.5–0.6 <sup>b</sup>	50–100	13–44		20/25 (80)	Three deaths attributed to candidiasis
Glick et al. <sup>[71]</sup>	36	Systemic	0.5 or 1 <sup>c,d</sup>		25		30/36 (83)	
Donowitz & Hendley <sup>[72]</sup>	30 children (10 premature)	Systemic	0.5		7–14 after last positive culture		18/30 (60)	Only four of ten premature infants were successfully treated in this manner
Driessen et al. <sup>[64]</sup>	12	Systemic	1	None	7–31		6/11 (54)	
Fernandez et al. <sup>[73]</sup>	23	Meningitis	0.25, increased to 1	75–100 <sup>e</sup>			14/23 (65)	Only three deaths were attributed to <i>Candida</i> infection
Zenker et al. <sup>[74]</sup>	3	Endocarditis	1	100	42–74		2/3 (67)	Death not attributed to <i>Candida</i> infection
Sanchez et al. <sup>[75]</sup>	3	Endocarditis	0.75–1	150	47–75		3/3 (100)	

a Some received IT therapy as well.

b One patient received 1 mg/kg/day.

c Dosage stratified by weight: under 1kg received 0.5 mg/kg/day; over 1kg received 1 mg/kg/day.

d After cultures were negative, the dosage was administered every other day.

e Received by five subjects.

IT = intrathecal; VLBW = very low birth weight.



---

## □ Toxicidad

### ■ Nefrotoxicidad

- Acumulativa
- Poliuria, resistente a ADH
- Acidosis tubular renal
- Hipokalemia
- Falla renal
- AB se une a colesterol de membrana → incremento de Ca intracelular de células musculares arteriales → vasoconstricción

### ■ Cardiotoxicidad

- Disminución de activación de canales de Ca lentos y ↑ de la salida de Na.

Table XIII. Toxicity of amphotericin B in studies in neonates

Study	Number in study	Location of infection	Dosage (mg/kg/day)	Flucytosine dosage (mg/kg/day)	Duration of treatment (days)	Number of patients with				Adverse event rate (number (%) of patients)
						hypokalaemia	elevated BUN/Cr	decreased urine output	hepatotoxicity	
Baley et al. <sup>[124]</sup>	10	Systemic	0.1, increased to 1	Varied		7	7		5	7/10 (70) <sup>a</sup>
Tumer et al. <sup>[125]</sup>	13	Systemic	0.4-1	10-54		6 (transient)	6 (transient)			6/11 (54)
Baley et al. <sup>[26]</sup>	13	Systemic	Varied (mean 0.54)	Varied (mean 55.4)		5				5/13 (38)
Butler et al. <sup>[69]</sup>	36	Systemic	0.25, increased to 1				4 (transient) <sup>b</sup>			4/36 (11)
Glick et al. <sup>[71]</sup>	36	Systemic	0.5-1							0/36 (0)
Kingo et al. <sup>[24]</sup>	18	Systemic				2		2		4/18 (22)
Fernandez et al. <sup>[72]</sup>	23	Meningitis	0.25, increased to 1		9-52 (median 31)		7 <sup>c</sup>			7/23 (35)

a Six patients died

b Eight patients had similar elevations before therapy.

c Three patients had abnormal values before therapy, others normalised after a dosage change.

BUN = blood urea nitrogen; Cr = creatinine.

# Formulaciones lipídicas de Anfotericina B

---

- Intento por disminuir toxicidad de A B - deoxicolato
- Tres formulaciones:
  - Anfotericina B liposomal
  - Anfotericina B complejo lipídico (ABLC)
  - Anfotericina B de dispersión coloidal (ABLD)
- Menos efectos adversos?
  - Liberación de AB de complejos lipídicos mediados por lipasas producidas por células inflamatorias
  - Cargas eléctricas matrix lipídica
  - SRE aumenta clearance de complejos lipídicos

Table XIV. Toxicity of amphotericin B lipid formulations in studies in neonates

Study	Number of patients	Dosage (mg/kg/day)	Other treatment	Duration of treatment (days)	Number of patients with			Adverse event rate [number (% of patients)]
					hypokalaemia	elevated BUN/Cr	hepatotoxicity	
Lackner et al. <sup>[127]</sup>	2	1.5, increased to 5						0/2 (0)
da Silva et al. <sup>[100]</sup>	2	1.25					1 (transient)	1/2 (50)
al Arishi et al. <sup>[101, 102]</sup>	2	3 and 5	Fluconazole <sup>a</sup>				2 (transient) <sup>b</sup>	2/2 (100)
Scarcella et al. <sup>[103]</sup>	44	1, increased to 5		7-49 (mean 22)	16			16/44 (36)
Weitkamp et al. <sup>[5]</sup>	21	1-5 (median 3.8)		11-79 (median 28)	3 (reversible) <sup>c</sup>			3/21 (15)
Juster-Reicher et al. <sup>[104]</sup>	24	2.5-7 (median 6)		2-31 (median 21)			1	1/24 (4) <sup>d</sup>
Adler-Shohet et al. <sup>[98]e</sup>	11	3.2-6.5 (mean 4.9)						0/11 (0)
López Sastre et al. <sup>[99]</sup>	110 (81 liposomal; 29 ABLC) <sup>f</sup>	2.1 ± 1.7, increased to 3.8 ± 1.1 (liposomal); 2.6 ± 1.5, increased to 2.1 ± 1.0 (ABLC)		19 ± 8 (liposomal); 15 ± 6 (ABLC)	14 (10 liposomal; 4 ABLC)	6 (5 liposomal; 1 ABLC)		>33/110 (30%) [overall rate not given]

a In one patient.

b Temporally related to parenteral nutrition.

c Seven patients had hypokalaemia before treatment.

d Three infants who developed hypokalaemia on deoxycholate had normalisation of potassium levels when switched to the liposomal formulation.

e Used amphotericin B lipid complex. Others used the liposomal formulation.

f 23/81 (28%) of the lipid complex and 10/29 (34%) of the ABLC groups had thrombocytopenia.

ABLC = amphotericin B (AMB) lipid complex; BUN = blood urea nitrogen; Cr = creatinine.

No es posible comparar AB deoxicolato con AB lipídica:

- Estudios pequeños retrospectivos,
- grupos diferentes,
- dosis diferentes,
- tto previo con AB



---

□ Eficacia:

- Estudios prospectivos demuestran eficacia 70-92% de erradicación de la infección.

□ Dosis?

- 3-5 mg/k c/24 hr

□ Cuando usarlos?

- Anfotericina B generalmente bien tolerada , de menor costo, sin diferencias en eficacia, toxicidad responde a disminución de dosis o aumento de intervalo de uso.
- Indicado en pacientes con falla renal previa, o en aquellos que no responden a Anfotericina B, y se benefician de aumento de la dosis.

# Fluconazol

- Triazol de 1ª generación
- Inhibe la 14- $\alpha$  demetilasa Erg 11p, alterando la producción de ergosterol (componente de las membranas celulares fúngicas).
- Se acumula metilesterol lo que altera la interfase de fosfolípidos, y ciertas ATPasas y Ez de la cadena transportadora de electrones.
- Actúa como fungistático.



- Resistencia *Cándida* spp. a fluconazol por mutación del gen de la 14- $\alpha$  demetilasa
  - *C. krusei*, *glabrata* innata resistencia a fluconazol, MIC altas.
  - *C. albicans* MIC bajas
  - Rango intermedio: *C. lusitaniae*, *parasilopsis*, *tropicalis*.

---

□ Farmacocinética:

- Completamente absorbido por vía GI, no afectado por alimentación o pH gástrico.
- Administración parenteral, con unión baja a proteínas plasmáticas
- Rápida distribución en todos los fluidos corporales, incluido LCR
- Eliminado por riñón (90%), falla renal determina cambio en dosificación, dializable.
  - Tto de ITU por *Candida*

□ Parámetros farmacocinéticos más estables en neonatos en relación a AB.

□ Eficacia?

- Estudios no controlados o retrospectivos demuestran eficacia 67-90%
- Driessen (*Pediatr Infect Dis* 1996) Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: A prospective randomized trial.
  - Eficacia similar, < RAM fluconazol

□ Dosis?

- 5-6 mg/kg/d

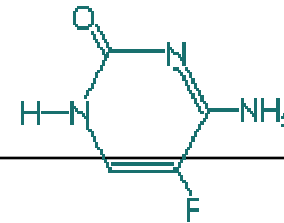
**Table XV.** Toxicity of fluconazole in studies in neonates

Study	No. pts	Dosage (mg/kg/day)	Duration of treatment (days)	Number of patients with					Adverse event rate [no. (%) of pts]
				elevated transaminase/ GGT	elevated bilirubin	anaemia	elevated BUN/Cr	eosinophilia	
Fasano et al. <sup>[112]</sup>	32	1–16 (mean 5.3)	2–80 (mean 26)	1 (transient)				1 (transient)	2/32 (5)
Merchant et al. <sup>[115]</sup>	6	7.5	42						0/6 (0)
Wainer et al. <sup>[116]</sup>	17	5	3–57 (mean 25)	8	4			6	9/17 (53)
Driessen et al. <sup>[117]</sup>	21	5		7 (transient)					7/21 (33)
Huttova et al. <sup>[118]</sup>	40	6		2 (transient)				2 (transient)	4/40 (10)

**BUN** = blood urea nitrogen; **Cr** = creatinine; **GGT** =  $\gamma$ -glutamyl transferase; **pts** = patients.

- Toxicidad?
  - Raras
  - Lo mas frecuente: nauseas vómitos
  - Hepatotoxicidad: elevación transitoria de transaminasas, excepcional falla hepática

# Flucitosina



$C_4H_4FN_3O$

Flucitosina

- Pertenece a la familia de pirimidinas fluoradas.
- Inhibe la síntesis DNA de hongos, a través de su demetilación hasta 5-fluorodesoxiuridílico poderoso antimetabolito
- Activo contra cándidas.
- Mecanismo de resistencia mediado por falla Ez.
- Desarrollo rápido de resistencia al usarlo como monoterapia.
- Series de casos de uso como monoterapia en infantes.

- Se absorbe en forma completa y rápida en vía GI.
- Se distribuye muy ampliamente en el cuerpo, y su volumen de distribución es similar al del agua corporal total. Apenas se une a proteínas plasmáticas.
- Excreción sin modificaciones por la orina (80%) , vida media se prolonga en falla renal.
- La Flucitosina aparece en el LCR en concentración de 65 a 90%. También penetra en humor acuoso.



---

## □ Toxicidad

- Datos en adultos.
- Toxicidad relacionada con concentración plasmática, monitorear en falla renal
  - Neutropenia, trombocitopenia→ mielosupresion
  - Elevación de Ez hepáticas.

# Nuevos antifúngicos

---



# Caspofungina

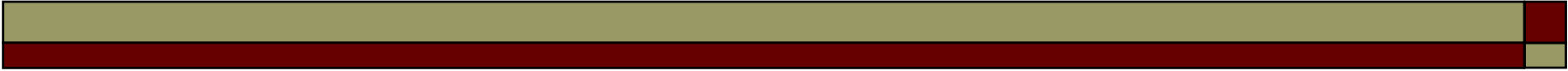
---

- 1<sup>a</sup> Equinocandina aprobada por FDA para uso en adultos.
- Interfiere con la biosíntesis de la pared celular por inhibición no competitiva de 1,3 $\beta$ -D-glucansintetasa, enz presente en hongos pero no en células de mamíferos.
- Activa contra todas las especies de Cándida clínicamente significativas, incluidas las especies Fluconazol resistente.
- Fungicida para casi todas las especies de Cándida, solo existe controversia en rol fungistático en C. parasilopsis.
- Fungistático para Aspergillus

---

## □ Farmacocinética

- Evaluada en niños mayores y adultos.
- Baja biodisponibilidad por vía oral. Solo administración ev.
- Dosificación c/24 horas, vida media 10-15 horas
- Se unen a proteínas (>95%), amplia distribución en tejidos incluido cerebro, aunque concentración en LCR baja.
- Metabolizada por hígado, solo modificar dosis en insuficiencia hepática moderada
- Eliminación renal lenta, sin embargo no es necesario modificar dosis en falla renal, droga no es removida por hemodiálisis.
- Dosis recomendada: 70mg/m<sup>2</sup> seguir con 50mg/m<sup>2</sup>/día. Dosis de 1mg/k/ día subóptima
- Interacción con drogas: fenitoína, carbamazepina



---

□ Efectos adversos escasos:

- 8 vs 25% de pacientes tratados con AB
- Aumento de transaminasas hepáticas
- Náuseas
- Cefalea
- No se ha reportado nefrotoxicidad
- Embriotóxico

□ Mora-Duarte (2002), caspofungina es similar en eficacia a anfotericina B en el tto de candidiasis invasivas.

- 73% de éxito grupo caspofungina vs 62% grupo anfotericina B ( $p=0,09$ )



# Caspofungin Therapy of Neonates With Invasive Candidiasis

*Carla M. Odio, MD,\*§ Roberto Araya, MD,† Luis E. Pinto, MD,† Carlos E. Castro, MD,†  
The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 23, Number 12, December 2004*

---

- Evaluar la eficacia de caspofungina en candidiasis invasiva refractaria a anfotericina B (10 casos) y /o Fluconazol (2 casos) en RN.
  - 9 RNPT (EG 31-35 sem)
  - 1 RNT (37 sem)
  - Etiología:
    - C. Albicans (n=4)
    - C. parapsilosis (n=3)
    - C. tropicalis (n=2)
    - C. glabrata (n=1)

- 
- Todos
    - catéteres venosos centrales, removidos al dg.
    - Alimentación parenteral al inicio de terapia con caspofungina
    - Cándida spp, aislada
  - 1 paciente C. albicans aislada en sangre periférica, LCR y orina, bola fúngica renal.
  - 1 paciente con C. parasilopsis aislada en sangre + vegetación intracardiaca.

- Razones para cambio a caspofungina
  - Hemocultivo periférico persistentemente (+) en ausencia de catéteres, dosis acumuladas de AB deoxicolato 9-38 mg/k.
  - Candidiasis diseminada progresiva
  - Toxicidad por AB deoxicolato

**TABLE 1.** Characteristics of Neonates With Invasive Candidiasis Treated with Caspofungin

Patient	GA (wk)	CA (Days)	Wt (kg)	Isolate	Sites of Infection	Cumulative Dose (mg/kg)		Outcome			Months of Follow-up and Status
						Ampho*	Caspo	Cure	Relapse	Death	
1	33	105	1.15	<i>Candida parapsilosis</i>	Blood, heart	42	56	X			35
2	35	13	1.82	<i>C. parapsilosis</i>	Blood	31.5	30	X			34
3	35	57	1.83	<i>Candida albicans</i>	Blood, CSF, urine, kidney	38	38			x <sup>†</sup>	NA <sup>‡</sup>
4	31	23	2.2	<i>C. albicans</i>	Blood	18.6 <sup>§</sup>	30		X <sup>  </sup>		11
5	32	35	1.18	<i>C. albicans</i>	Blood	34.5	30	X			26
6	33	33	1.25	<i>C. albicans</i>	Blood	33	30	X			38
7	33	41	1.37	<i>C. parapsilosis</i>	Blood	35	20	X			14
8	32	32	1.62	<i>Candida tropicalis</i>	Blood	29	30	X			10
9	34	27	1.31	<i>C. tropicalis</i>	Blood	5	30	X			8
10	37	14	2.61	<i>Candida glabrata</i>	Blood	7	30	X			3

\*Cumulative amount of amphotericin B (Ampho) administered before caspofungin.

<sup>†</sup>Died from *Klebsiella pneumoniae* septicemia, after negative cultures for candida in blood, CSF, urine

<sup>‡</sup>Not applicable

<sup>§</sup>Toxicity to amphotericin B

<sup>||</sup>Relapsed four days after discontinuation of caspofungin; sterilized blood culture after the 3<sup>rd</sup> dose of a 2<sup>nd</sup> course of caspofungin

GA indicates gestational age; CA, chronologic age; Caspo, caspofungin.

---

□ Dosis de Caspofungina

- 0,5→1 mg/k/d
- 1→2 mg/k/d
- 9-14,5m<sup>2</sup> →18-29mg/m<sup>2</sup>.

□ Resultados:

- Todos los casos de candidemia persistente fueron resueltos con el uso de caspofungina, 4.3 días desde inicio antimicótico
- 1 recurrencia, con resolución con un nuevo curso de caspofungina
- Resolución de vegetación , bola fúngica renal
- No hubo efectos adversos clínicos o de laboratorio reportados.

# Micafungina

---

- Equinocandina
- Actúa inhibiendo la síntesis de pared celular
- Fungicida contra *Cándida*, fungistático contra *Aspergillus*
- Vida  $\frac{1}{2}$  12 horas
- Altas concentraciones detectadas en pulmón, hígado, bazo y riñón. Bajos niveles en LCR , tejido neural, humor vítreo.
- Aprobada para uso en Candidiasis esofágica y profilaxis de infecciones por *Cándida* en pacientes trasplante medular (FDA)
- Estudios de farmacocinética en curso en neonatos.  
*Heresi GP, Pharmacokinetic study of micafungin in premature neonates [abstract]. In: Pediatric Academic Societies Meeting; 3-6 May 2003; Seattle.*



---

## □ RAM

- Generalmente bien tolerados, estudios en adultos y niños mayores.

## □ Eficacia?

- International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia.

[Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Oct;24\(10\):662-4.](#)

- Incluye neonatos
- Eficacia 83-93% según spp *Cándida*

## □ Dosis 1-3 mg/k/d



# Voriconazol

---

- Triazol de 2<sup>a</sup> generación, derivado sintético de Fluconazol.
- Combina la actividad amplio espectro de Itraconazol con la amplia biodisponibilidad de Fluconazol.
- Ha demostrado ser estadísticamente superior a AB deoxicolato como terapia de elección en aspergilosis invasiva.
  - Activo contra todas las especies de Aspergillus, incluido A. terreus el que es resistente a AB.

---

□ Es efectivo en el tto de la infección por Cándida

- Estudio en pacientes no neutropénicos, revela 40% de éxito en el tto de candidiasis invasiva, similar al uso de AB deoxicolato seguido de Fluconazol. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1-4 May 2004; Prague.
- Activo contra *C glabrata* y *krusei* que son resistentes a fluconazol

□ Mecanismo de acción

- Inhibición citocromo P450, paso vital en la síntesis de ergosterol de la membrana celular fúngica.

□ Niños requieren dosis mayores que adultos, para mantener similares concentraciones plasmáticas.

- Dosis recomendada en niños 11mg/k c/12 hr.



---

## Efectos adversos:

- Generalmente bien tolerada, <5% RAM
  - Elevación de Ez hepáticas
  - Rash
  - Toxicidad ocular.
- Escasos estudios en neonatos
- Muldrew (2005, *Pharmacotherapy*) reporta RNPT con candidiasis persistente, tratado con AB liposomal, 52 días, con éxito al añadir Voriconazol por 19 días

# Estrategias de prevención de candidiasis neonatal

---

- 
- Transmisión vertical
    - 25-46% de colonización vaginal durante el embarazo
    - Corioamnionitis por *Cándida*: raro
    - Tto de candidiasis genital

- Transmisión horizontal
  - 29% de personal salud portan *Cándida* spp → *C. parasilopsis*.
  - **Lavado de manos**

- Evitar uso de:
  - Antagonistas R H2
  - Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación
  - Esteroides.
- Propiciar alimentación con Leche materna.
  - Hylander( *Pediatrics* 102:38, 1998) disminución de sepsis y meningitis por cualquier organismo en niños alimentados con leche materna vs formula (19,5% vs 32,6% p<0,04)



# Profilaxis... Fundamentos

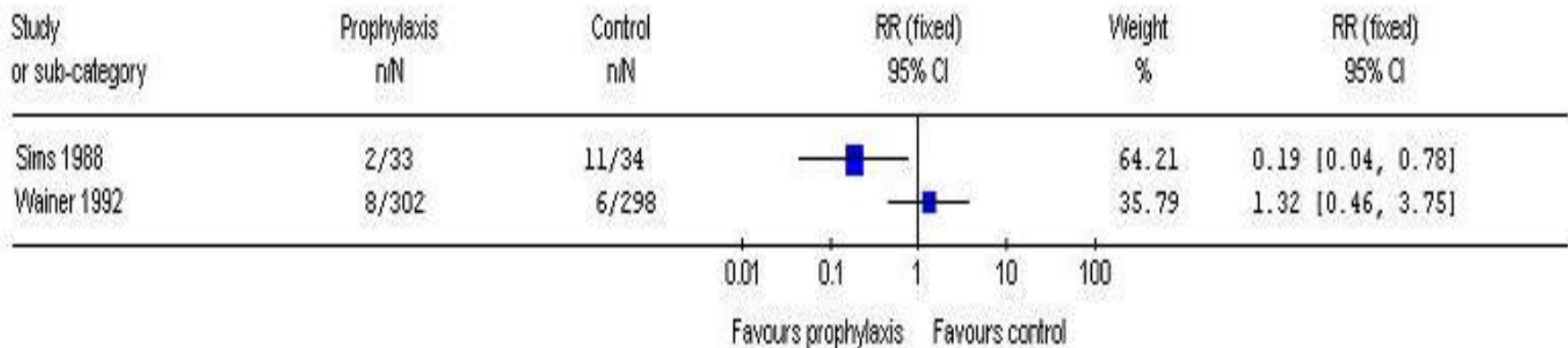
---

- Medida probada en paciente adulto y pediátrico con inmunodeficiencia y /o cáncer
- El RNMBP tiene inmadurez inmunológica y en su soporte usualmente es un paciente muy invadido

# Profilaxis...

- **Prophylactic oral antifungal agents to prevent systemic candida infection in preterm infants** Austin NC, Cochrane Neonatal Review Group 2004

Review: Prophylactic oral antifungal agents to prevent systemic candida infection in preterm infants  
 Comparison: 01 Oral antifungal prophylaxis vs placebo or nothing  
 Outcome: 01 Systemic fungal infection

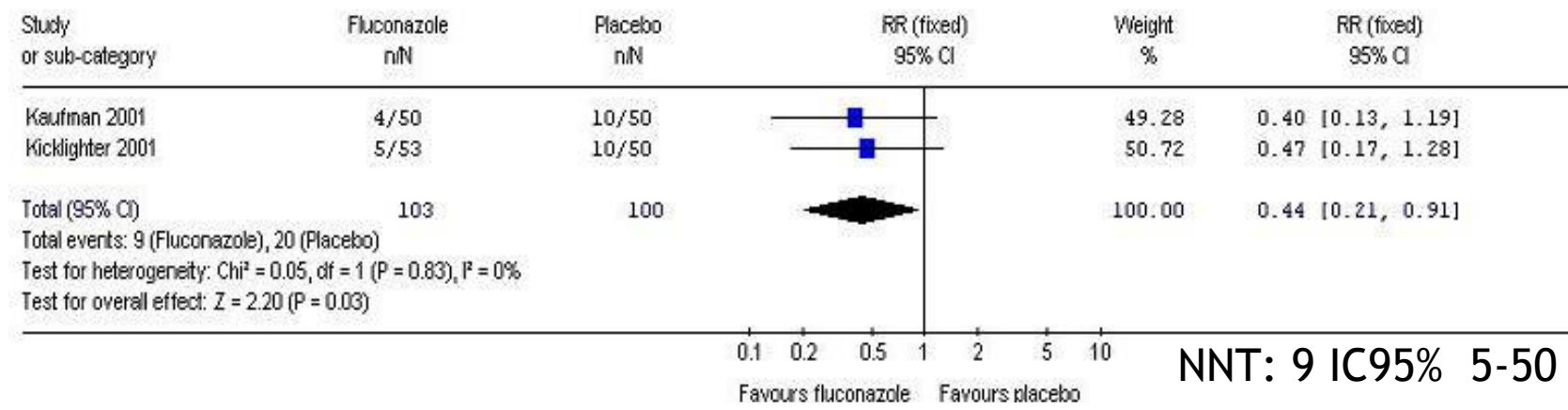


SIMS, 1988. Nistatina oral 100.000 UI c/6 hr, 67 RNPT 500- 1250 grs.

Weiner, 1992. Miconazol 0,75 ml c/8r, 600 RNPT < 1750grs.

□ **Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants** McGuire W, Cochrane Neonatal Review Group, 2003

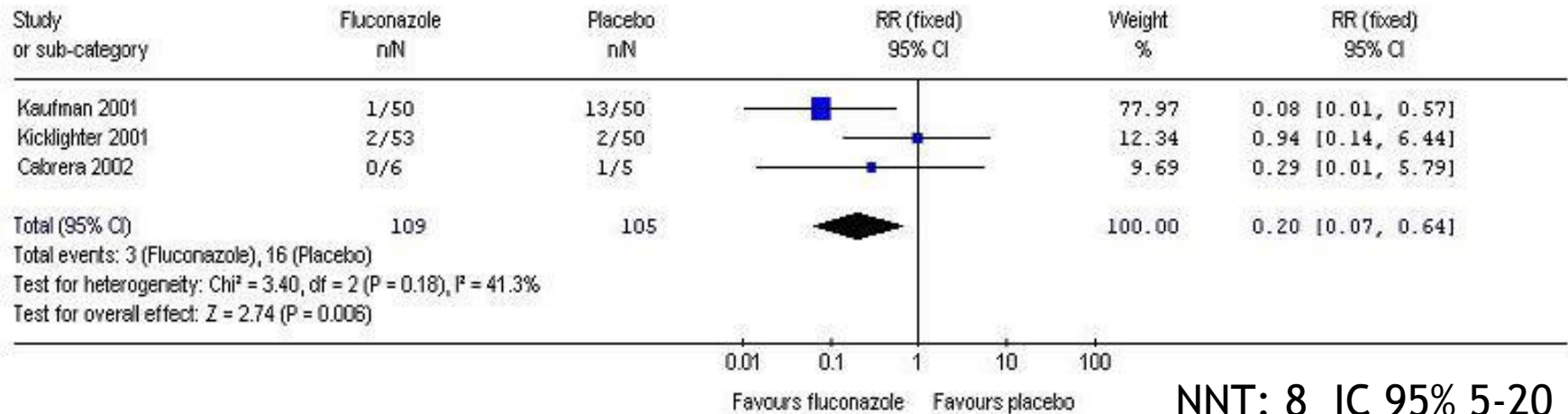
Review: Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants  
 Comparison: 01 Fluconazole versus placebo  
 Outcome: 01 Death prior to hospital discharge



**Kaufman 2001**, Fluconazol 3mg/kg c/3 días x 2 sem; c/2 días 3 y 4<sup>a</sup> sem, diario 5 y 6<sup>a</sup> sem. 100 RNPT <1000grs y < 5 días.

**Kicklighter 2001**, 6mg/k c/3 días 1<sup>a</sup> semana, diario 2-3 y 4<sup>a</sup> semana. 103 RNPT <1500grs y <3 días de vida.

Review: Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants  
 Comparison: 01 Fluconazole versus placebo  
 Outcome: 02 Invasive fungal infection prior to discharge



**Cabrera 2002**, Fluconazol 6mg/k, intervalo desconocido, duración: hasta no requerir acceso vascular central. 11 RNPT < 1500 grs, con colonización comprobada: oro-faríngea, traqueal, rectal

**REDUCING *CANDIDA* INFECTIONS DURING NEONATAL INTENSIVE  
CARE: MANAGEMENT CHOICES, INFECTION CONTROL,  
AND FLUCONAZOLE PROPHYLAXIS**

The Journal of Pediatrics August 2005

**Table I. Characteristics of study populations and fluconazole dosing in studies of fluconazole prophylaxis**

Study type	Study population	Fluconazole dose	Fluconazole duration	
Kicklighter et al <sup>1</sup>	Prospective, randomized, placebo-controlled, blinded	All <1500 g (med. 919, 992 g)	6mg/kg/dose q 72 h → DOL 7; then qd	DOL 28 (IV or enteral)
Kaufman et al <sup>2</sup>	Prospective, randomized, placebo-controlled, blinded	All <1000 g if IV access or intubation	3mg/kg/dose q 72 h → DOL 14; then q 48 h → DOL 28; then q 24 h	DOL 42 (IV) or shorter if IV access not necessary
Kaufman et al <sup>3</sup>	Prospective, randomized, controlled, blinded	All <1000 g if IV access or intubation	Kaufman et al 1 vs 3mg/kg/dose twice weekly	DOL 42 (IV) or shorter if IV access not necessary
Bertini et al <sup>4</sup>	Longitudinal, observational, pre/post policy change	All <1500 g if IV access (88% <1000 g)	6mg/kg/dose q 72 h → DOL 7; then qd	DOL 28 (IV or enteral)
Healy et al <sup>5</sup>	Longitudinal, observational, pre/post policy change	Discretionary <1000 g if IV access	Kaufman et al 1	DOL 42 (IV) or shorter if IV access not necessary

*DOL*, day of life; *IV*, intravenous; *q*, every, *qd*, once daily.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates

Paolo Manzoni, M.D., Ilaria Stolfi, M.D., Lorenza Pugini, M.D., Lidia Decembrino, M.D., Cristiana Magnani, M.D., Gennaro Vetrano, M.D., Elisabetta Tridapalli, M.D., Giuseppina Corona, M.D., Chiara Giovannozzi, M.D., Daniele Farina, M.D., Riccardo Arisio, M.D., Franco Merletti, M.D., Ph.D., Milena Maule, M.D., Fabio Mosca, M.D., Ph.D., Roberto Pedicino, M.D., Mauro Stronati, M.D., Michael Mostert, M.D., and Giovanna Gomirato, M.D.,  
for the Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections and the Italian Society of Neonatology

- N:322 < 1500 g en 15 meses /8 centros
- Fluconazol profiláctico 30 días en < de 1500g y 45 d. en < de 1000 g
- 6mg/Kg/coloniza 9.8%/IFI 2.7%
- 3mg/Kg Coloniza 7.7%/IFI 3.8%
- Placebo coloniza 29.2%/IFI 13.2%
- N<sup>a</sup> necesario tratar 8
- Conclusiones:
- Disminuye colonización
- No impide paso desde colonizado a IFI
- No produjo aumento de resistencia
- Planteable profilaxis en <de 1000 g en centros de altas tasas



# Conclusión de profilaxis micosis

---

- La profilaxis con fluconazol reduce la incidencia de colonización e IFI del RNMBP, esto especialmente en el < de 1000 g
- Las diferencias están asociadas a las tasas basales de cada institución
- Hasta el momento no se han visto grandes efectos colaterales
- Están apareciendo reportes de aumento de resistencia



# Por resolver....

---

- ❑ ¿Conozco la colonización en mi centro?
- ❑ ¿Cuál régimen de profilaxis es el óptimo?
- ❑ ¿Cuánto debe durar?
- ❑ ¿ Profilaxis de rutina en NICU, modifica la resistencia antifúngica? . No se sabe a mediano y largo plazo con certeza , el efecto sobre la sensibilidad y selección de cepas.
- ❑ ¿Es Fluconazol ev, la única forma de hacer profilaxis?
- ❑ Faltan estudios de costo efectividad



## Por venir....

---

- las micosis es un problema nuevo y en crecimiento en nuestra realidad
- No tenemos esquemas absolutamente probados.
- Nuestros tratamientos son por consenso.

**FIN**

