Profilaxis con fluconazol en candidiasis invasora y mortalidad en prematuros.

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

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

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 las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con alta tasa de infecciones por *Candida* spp.; sin embargo, no está claro aún su rol en disminuir la mortalidad asociada a CI. Esta estrategia no ha sido adoptada por todas las UCIN, debido a su baja incidencia y a la controversia existente sobre seguridad y riesgo de resistencia antifúngica.

El objetivo de este estudio fue 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 entre noviembre de 2008 y enero de 2011. Se enrolaron 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.

Fueron excluidos aquellos RN que presentaron CI, candidiasis congénita o elevación de las transaminasas o creatinina.

Se realizó seguimiento, con evaluación neurocognitiva de los participantes, entre los 18 y 22 meses de edad gestacional corregida (EGC).

Se evaluó como *outcome* primario compuesto, la muerte o CI probada o probable hasta una semana después de finalizada la profilaxis con fluconazol (49 días). Se definió CI probada a la presencia de un cultivo positivo a *Candida* spp. de un sitio estéril y CI probable como aquel RN que recibió más de cinco días de terapia antifúngica asociado a trombocitopenia < 150.000/mm³ y con un cultivo positivo a *Candida* spp. de un sitio no estéril.

Los *outcomes* secundarios y de seguridad fueron: función hepática, infección bacteriana, tiempo de hospitalización, hemorragia intracraneana, leucomalacia periventricular, enfermedad pulmonar crónica, ductus arterioso persistente o retinopatía del prematuro que requiere cirugía, enterocolitis necrosante y perforación intestinal espontánea. Como medida de eficacia se evaluó la alteración del desarrollo neurocognitivo definido como al menos uno de los siguientes criterios: score de Bayley

menor de 70, ceguera, sordera o parálisis cerebral a los 18 a 22 meses de edad corregida.

Resultados: Se enrolaron 362 pacientes: 188 recibieron fluconazol y 173 placebo. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a edad gestacional (EG), peso de nacimiento (PN), sexo, raza, uso de corticosteroides antenatales y parto por cesárea.

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. Del total, 84% de los pacientes completaron el seguimiento a los 18 a 22 meses, no encontrando 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.

Discusión y comentario: En este estudio no se encontró diferencias en el *outcome* primario compuesto, de muerte o CI, pero sí una disminución de la CI por sí sola en < 750 g con fluconazol profiláctico por 42 días. No hubo diferencias en mortalidad ni en el desarrollo neurológico posterior entre ambos grupos.

Cabe destacar que la incidencia de CI ha ido disminuyendo en E.U.A en la última década, situación que ha sido explicada, pero no del todo, por el uso de fluconazol. Este fenómeno se ha atribuido también, al uso racional de antimicrobianos, como restricción del uso de cefalosporinas de tercera generación y a adecuados programas de control de infecciones en las UCIN.

La importancia de este estudio es que es el primer reporte multicéntrico en el cual no se encuentra un real beneficio de la profilaxis en relación a disminución de la mortalidad o secuelas a largo plazo.

El uso de profilaxis con fluconazol sigue siendo una medida controversial en las UCIN de baja incidencia de CI debido a su bajo impacto.

Giannina Izquierdo

Hospital Exequiel González Cortés
Comité Consultivo de Infecciones Neonatales