

Fluconazol para la prevención de las infecciones micóticas: estudie, decida y sea precavido

A pesar de los datos prometedores presentados por Manzoni et al¹, en mi opinión, y contra mis deseos, no hay pruebas suficientes para recomendar el uso sistemático del fluconazol como medio profiláctico contra las infecciones micóticas sistémicas en los lactantes de bajo peso al nacer. La búsqueda de medios para prevenir las infecciones nosocomiales ha prevalecido en la mente de los clínicos desde que surgió la disciplina de neonatología-perinatología. Lamentablemente, la historia de esta especialidad está marcada por los desastres inesperados que siguieron a los intentos bienintencionados de prevenir las infecciones en los lactantes pretérmino. Por ejemplo, al tratar de evitar las infecciones nosocomiales en estos niños con una combinación de penicilina y sulfamidas, Silverman² observó que fallecían más pacientes por ictericia nuclear. Este autor señaló que “no siempre podemos mejorar a nuestros pacientes, pero siempre podemos empeorarlos”. En otras iniciativas para prevenir las infecciones se emplearon el cloranfenicol (que provocó el síndrome del lactante gris), las tetraciclinas (que teñían permanentemente los dientes y los huesos) y los baños con pHisoHex (que originaron lesiones quísticas cerebrales). Han tenido éxito los programas profilácticos contra la oftalmía *neonatorum* (gonococo), la hepatitis B y, más recientemente, el estreptococo del grupo B. Sabemos muy bien que, en medicina neonatal-perinatal, el lapso potencialmente prolongado entre la intervención y la detección de los efectos perjudiciales puede originar grandes catástrofes. La norma definitiva para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones candidásicas está dificultada por la carencia de ensayos multicéntricos a gran escala, controlados y de distribución aleatoria. La profilaxis sistémica no se recomienda actualmente para ninguna población neonatal.

No hay duda de que las infecciones nosocomiales constituyen un problema importante. Durante su hospitalización inicial, más del 20% de los lactantes pretérmino de muy bajo peso al nacer (< 1.500 g) contrae una infección sistémica grave^{1,3,4}. A pesar de los múltiples avances logrados en los cuidados intensivos neonatales y de la introducción de nuevos antimicrobianos, la mortalidad es hasta 3 veces mayor en estos niños si desarrollan una sepsis, en comparación con los niños que no la desarrollan durante su hospitalización⁴. Además del aumento de morbilidad y mortalidad y la mayor duración de la hospitalización, las infecciones nosocomiales se relacionan con un aumento de los trastornos del neurodesarrollo⁵.

Las infecciones micóticas constituyen una parte importante de estas infecciones nosocomiales. La inciden-

cia de candidiasis ha aumentado en las unidades de cuidados intensivos neonatales y la mortalidad debida a la candidiasis sistémica puede llegar al 20%⁴. Para reducir la morbilidad y la mortalidad es importante conocer más a fondo la incidencia, el diagnóstico, el tratamiento clínico y la profilaxis de esta infección. Para este plan conjunto es necesario perfeccionar los diagnósticos moleculares y complementarios, para descubrir más precozmente la colonización y la infección invasiva. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son prometedoras en los pacientes recién nacidos⁶ y se están valorando en un estudio prospectivo a gran escala realizado por la NICHD Network, en el que se incluye también un análisis del β -glucano (el β -D-glucano es un componente importante de la pared celular micótica) y la cromatografía de gases-espectrometría de masas para el D-arabinitol (el D-arabinitol es un metabolito importante de la mayoría de especies de *Candida*).

Un ejemplo de la aplicación de la PCR es el trabajo de Sarvikivi et al⁷ en una unidad neonatal de Finlandia. Estos autores utilizaron la genotipificación con una sonda compleja para la identificación genética del ADN, con el fin de descubrir la aparición de una cepa de *Candida parapsilosis* con sensibilidad disminuida al fluconazol. Este determinado microorganismo era responsable de infecciones cruzadas que habían causado sepsis en la unidad de cuidados intensivos neonatales durante un período de 12 años. Por tanto, ante el empleo generalizado del fluconazol, hemos de conocer la posible aparición de cepas de *Candida* sp. resistentes.

Hay pruebas evidentes de que la profilaxis con fluconazol es eficaz en los adultos y lactantes inmunocomprometidos, pero en pocos estudios se ha abordado este tema en los lactantes pretérmino. En la revisión realizada en Cochrane sobre esta cuestión, Austin y Darlow³ identificaron tan sólo tres ensayos elegibles⁸⁻¹⁰. Los autores concluyeron que no hay pruebas suficientes para apoyar el uso oral profiláctico de los agentes antifúngicos en los recién nacidos con muy bajo peso, y recomendaron efectuar ensayos controlados de distribución aleatoria para afrontar este problema. Nosotros estamos de acuerdo con ello.

A esta serie de datos se puede añadir ahora el trabajo de Manzoni et al¹, y aunque estoy animado por las cifras que aportan, mi recomendación sería la de esperar a que se efectúen ensayos multicéntricos a gran escala, de distribución aleatoria, para reproducir sus resultados, antes de iniciar un programa de uso sistemático del fluconazol en los niños prematuros. Evidentemente, debe haber pruebas de que no se producen efectos perjudiciales ni

surgen microorganismos resistentes. Mi entusiasmo por sus notables resultados viene atemperado por el hecho de que se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo, de intervención no distribuida aleatoriamente, con controles por las historias clínicas. Este diseño del estudio disminuye el valor de las pruebas aportadas, las cuales indican que el fluconazol redujo significativamente la incidencia de infecciones micóticas sistémicas, demostradas y presuntas, y evitó 1,9 fallecimientos esperados.

Después de revisar el estado actual de nuestros conocimientos y las pruebas disponibles, usted puede llegar a diferentes conclusiones. Si lo hace, mi ruego es que registre cuidadosamente los datos, de tal modo que pueda documentar las tasas de colonización, la incidencia de infecciones sistémicas, los microorganismos que causan las infecciones y los patrones de sensibilidad a los agentes antifúngicos.

AUROY A. FANAROFF, MD

Gertrude Lee Chandler Tucker Professor and Chair, Department of Pediatrics. Case Western Reserve University y Rainbow Babies & Children's Hospital of University Hospitals of Cleveland. Cleveland. Ohio. Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics*. 2006;117(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/1/e22
2. Silverman W. Human experimentation: a guided step into the unknown. Oxford: Oxford University Press; 1985.
3. Austin NC, Darlow B. Prophylactic oral antifungal agents to prevent systemic *Candida* infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003478.
4. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110: 285-91.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004; 292:2357-65.
6. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:638-80.
7. Sarvikivi E, Lyytikainen O, Soll DR, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2729-35.
8. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001;345:1660-6.
9. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 2001;107:293-8.
10. Sims ME, Yoo Y, You H, Salminen C, Walther FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 1988;5:33-6.