

# Manejo Actual de la Candidiásis Sistémica Neonatal con Fluconazol

## Informe de dos casos

### Current Management of Sistemic Candidiasis with Fluconazole in Newborn

#### Report of two cases

---

*Dra. Lizeth García Amador\**; *Dr. Ernesto Dala Sierra\*\**; *Dr. Jorge Villacorta\*\*\**

---

**RESUMEN.** Presentamos dos casos de recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer, que requirieron manejo especial en la unidad de cuidados intensivos, con ventilación mecánica, antibióticos de amplio espectro, monitoreo invasivo que desarrollaron candidiasis sistémica. Se les trató con fluconazole a dosis convencional aprobada por la Administración Federal de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos, con excelentes resultados y sin reacciones secundarias. Este enfoque de manejo ofrece una buena alternativa en el tratamiento de ésta patología.

*Palabras clave: Candidiasis neonatal, Fluconazole.*

**SUMMARY.** We present two cases of preterm newborn infants with a very low weight at birth, that deserve a special management in the intensive care unit with mechanical ventilation, broad

spectrum antibiotics, invasive monitoring, whom developed systemic candidiasis, They were treated with fluconazole at conventional doses approved by the FDA, with excellent results and without secondary reactions. This approach of management offers a good alternative in the treatment of this pathology.

*Key Words: Neonatal candidiasis, Fluconazole.*

#### INTRODUCCIÓN

Las infecciones por gérmenes oportunistas o poco habituales, es uno de los aspectos que deben vigilarse en las unidades de cuidados intensivos, máxime en los pacientes con un sistema inmaduro o debilitado como ocurre con los recién nacidos prematuros.

La determinación de su ocurrencia será útil para nuestro paciente **en la** medida que se trate de identificar, la candidiasis sistémica en sus etapas iniciales.

Antes de la década del 90, la única droga disponible para resolver el problema era la anfotericina-B, la cual lamentablemente resultaba muy tóxica, aún en

---

Médico-Pediatra, adscrito al Servicio de Recién Nacidos de la Unidad Materno Infantil, del Instituto Hondureño de Seguridad Social (UMI-IHSS), Tegucigalpa, M.D.C.  
Médico Pediatra-Neonatólogo Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, del Servicio de Recién Nacidos, UMI-IHSS, Tegucigalpa, M.D.C, Honduras,  
Médico Residente del Postgrado de Pediatría UNAH-IHSS, Secretaría de Salud Pública.

pacientes adultos. Sin embargo, el surgimiento de nuevos antimicóticos como el fluconazol, ha venido a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

La importancia del presente informe radica en ser la primera comunicación en nuestro medio de la ocurrencia de candidiasis sistemática y del empleo del fluconazol con buen suceso en recién nacidos, ya que los primeros informes de su empleo en niños datan de 1993 (medline)

## CASO1

### ANTECEDENTES PRENATALES:

Madre de 23 años de edad, procedente de Tegucigalpa, casada, universitaria con historia gineco-obstétrica de 31 semanas de gestación por amenorrea; controlado en dos ocasiones en el I.H.S.S. Tipo Sanguíneo B positiva complicada con ruptura prematura de membranas de 21 horas de evolución y placenta previa sangrante por lo que se le practicó cesárea tipo Keer, obteniéndose producto vivo masculino con APGAR de 7 y 8 al minuto y 5 minutos respectivamente. Había recibido previamente inductores de madurez pulmonar, peso 1500 gramos y se clasificó, por Dubowitz para 35 semanas.

Se ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con los diagnósticos de:

- 1) Recién Nacidos pretérmino, pequeño para edad gestacional, muy bajo peso al nacimiento
- 2) Sepsis potencial por ruptura prematura de membrana de 12 horas de evolución.

Se inició cobertura antimicrobiana con cefotaxima, oxacilina, líquidos intravenosos a 80 mg por kilo día.

A las 12 horas de vida presentó apnea y francos signos de bajo gasto cardíaco, por lo que se colocó en ventilación mecánica y se iniciaron aminas vasoactivas por espacio de 48 horas, se le realizó venodisección yugular externa colocándose catéter central, su evolución desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio fue hacia la mejoría, sin embargo, el proceso séptico no se controlaba y presentó ictericia generalizada que se catalogó como colestásica y se realizó cambio de antibióticos a los cinco días de vida, con vancomicina y clindamicina continuándose la cefotaxima, nuevamente ameritó

el uso de aminas vasoactivas las cuales se omitieron cuatro días después; a los 24 días de vida, siempre lucía séptico persistía leve dificultad respiratoria, hemograma con granulocitopenia con neutrófilos absolutos menores de 360, no había ganancia ponderal y se reportó cultivo de punta de catéter central positiva por *Cándida albicans* así como examen microscópico de orina seriada (No. 3) que demostraron hifas, por lo que se inició tratamiento con fluconazole a 6 miligramos por kilo días dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 24 horas a cinco mg kilo día por 10 días.

Posterior a esto su evolución fue hacia la mejoría con resolución de su proceso infeccioso y colestásico, ganancia de peso adecuada. No presentó ninguna reacción adversa al medicamento, las pruebas de función hepática alteradas ya por su hepatitis colestásica multifactorial, no se modificaron más.

Egresó 10 días después sin complicaciones siendo controlado en forma periódica.

## CASO 2

Madre de 18 años de edad, procedente de El Paraíso, casada, educación primaria, primigesta, con dos controles prenatales en centro de salud, complicándose a las 28 semanas de gestación con ruptura prematura de membranas de 7 días de evolución, ingresando con ésta; historia y en trabajo de parto al IHSS. Obteniéndose por parto vía vaginal producto masculino, único, vivo, con peso de 1.020 gramos y con APGAR de 6 y 8 al minuto y 5 minutos respectivamente, ingresándose a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con los siguientes diagnósticos:

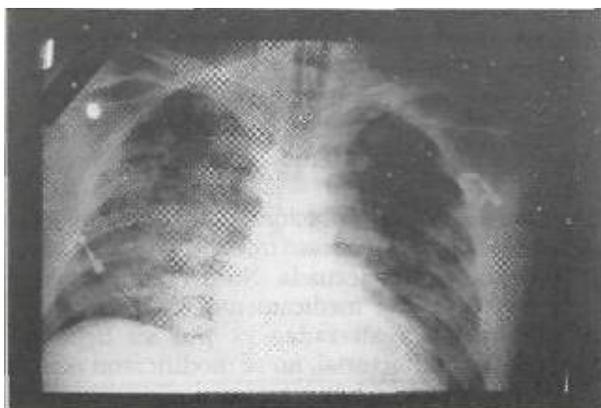
- 1) Recién nacido pretérmino, pequeño para edad gestacional, muy bajo peso al nacimiento.
- 2) Retardo del crecimiento intrauterino
- 3) Sepsis potencial por ruptura prematura de membrana de 7 días de evolución.
- 4) Síndrome de dificultad respiratoria severa, secundaria a enfermedad de membrana hialina G. III.

Se manejó con cobertura antibiótica de amplio espectro, ventilación mecánica convencional, monitoreo invasivo, necesario, permaneciendo por 12 días en ventilación mecánica, evolucionando satisfactoriamente, trasladándose a cuidados intermedios; a los 17 días de vida inicia apneas y dificultad

respiratoria, a la vez presentaba lesiones típicas de candidiásis en región bucal y genital no había aumento de peso y una radiografía de tórax evidenció infiltrado intersticial difuso generalizado similar al observado en la Figura 1.

Fig. 1 La radiografía de tórax muestra múltiples infiltrados pulmonares difusos bilaterales producidos por *Candida*.

Hemograma con neutropenia, 500 neutrófilos totales y dos cultivos de punta de catéter central en diferente localización que reportaron crecimiento de *Candida albicans*, el examen microscópico de orina demostró hifas; ante esto se concluyó que cursaba con una candidiásis sistémica por lo que se inició terapia con fluconazole a dosis



de 6 miligramos Kg/día.

Carga y dosis de mantenimiento a 5 mg/kg/día por kilo una dosis diaria por espacio de 10 días, el paciente evolucionó en forma satisfactoria con evidente mejoría clínica, aclaramiento de imagen radiológica, aumento de granulocitos y ganancia ponderal, no presentó ningún tipo de reacción adversa al medicamento, sus pruebas de función hepática y renales se mantuvieron dentro de límites normales.

Posteriormente se trasladó a cuidados intermedios para una vigilancia de ganancia de peso, evolucionando satisfactoriamente.

#### DISCUSIÓN

La candidiásis sistémica, ha surgido como una seria infección nosocomial en recién nacidos de muy bajo

peso al nacer. Se reporta que hasta un 3% de los recién nacidos menores de 1.500 mg. de peso desarrollan candidiásis sistémica.

- 1.- En nuestro reporte ambos neonatos tenían peso inferior a 1.500 mgs. Factores de riesgo incluyen el uso prolongado de antibióticos, alimentación parénteral, ventilación mecánica asistida, uso de prótesis plásticas o sintéticas (catéteres profundos)<sup>(1,2,3)</sup>.

La *Candida albicans* permanece como el patógeno más común.

- 2.- Pero también existen otras especies que deben ser consideradas. Generalmente su ocurrencia se sospecha cuando hay un proceso infeccioso en el que no se identifican patógenos bacterianos y no hay respuesta a la terapia antibiótica<sup>(3-4)</sup>. La sepsis por *Candida* puede resultar en meningitis, artritis, endoftalmitis, neumonitis y bronquitis obstructiva.
- 3.- Los hemocultivos son importantes pero pueden ser negativos hasta en un 60%<sup>(1,3)</sup>.
- 4 - Los cultivos de LC y de orina pueden ser valiosos en identificar al recién nacido con candidemia, otras ayudas diagnósticas incluyen el examen microscópico de orina y el Buffy-Coat en sangre, así como la determinación de los niveles séricos de antígeno *Candida*; el examen oftalmológico, la radiografía de tórax y la ultrasonografía renal<sup>(13)</sup>.

El tratamiento de la candidiásis sistémica ha consistido en Anfotericina B la que tiene una alta toxicidad y muy poca tolerancia en los pacientes; entre sus efectos adversos tenemos: anemia, proteinuria, acidosis tubular, convulsiones, cianosis, fiebre tromboflebitis etc., ameritando un control estricto de hemograma, electrolitos y pruebas de funcionamiento renal.

La combinación de Anfotericina B y Flucitosina es sinérgica, es recomendada, particularmente cuando hay compromiso del Sistema Nervioso Central. La mortalidad asociada a candidiásis sistémica y toxicidad por el uso de anfotericina B se reporta hasta en un 60% y se está reportando ya en la actualidad resistencia a este medicamento lo que ha obligado

a buscar otras alternativas con menores efectos secundarios y mayor efectividad, teniendo entre estos el fluconazole recientemente aprobado por la F.D.A. para el tratamiento de candidiásis sistémica en neonatos (4-5) medicamento con **muy** buena tolerancia y leves efectos adversos. Es un agente antimicótico de la clase de los Triazoles, con una potente actividad antimicótica contra *Cándida SP*, *Aspergillus SP* y *Criptococos SP*<sup>(567)</sup>.

Se absorben bien tanto vía oral como intravenoso, generalmente es bien tolerado, con muy buena penetración al líquido cefaloraquídeo. Su mecanismo de acción es inhibir; concentración de Citocromo P. 450 dependiente de la síntesis de Ergosterol.<sup>(718f)</sup> Se excreta principalmente por vía renal. Se administra de la siguiente forma: DOSIS CARGA. 6 mg/ kg vía oral o intravenosa en infusión por bomba en 30 minutos.

Dosis de mantenimiento de 3-6 mg/Kg/día V.O. ó I.V. por bomba de infusión en 30' y su comienzo 4 horas después de la dosis carga<sup>4)</sup>.

Su vida media sérica es de aproximadamente 17 horas en niños y durante su administración se deben monitorizar las funciones renales y hepáticas<sup>14,8)</sup>

Las tasas de curación reportadas en casos de candidiásis sistémica oscilan entre 85 y 99%<sup>189y 10)</sup>.

Pueden presentarse efectos adversos al tratamiento hasta en un 6% de los casos y estos incluyen, diarrea, vómitos, sordera, anemia, elevación de las transaminasas, dolor abdominal, rash<sup>51,11,13)</sup>. También se ha descrito su eficacia para prevenir infecciones sistémicas, por *candida albicans* IS.KÍ

#### REFERENCIAS

- 1.- Cloberty J. Stark: A. Manual of Neonatal Care 3th Edition Iittlebrown 1995 Pag. 164-165.
- 2.- Fasano C, O'Keeffee J, and Gilbbs D. Fluconazole Treatment of Neonates With severe Fungal Infections not treatable with conventional Aments E or J. Clin. Microbiol. Infec Dis. 1994; (314): 344-9.
- 3.- Sola August. Urman Jorge: Cuidados Intensivos Neonatales. Editorial. Buenos Aires Argentina 1990.
- 4.- Yount T., Mauguan B., Neofax 1994. Manual of Drugs used in Neonatal Care. 7, Ed. Columbus Ohio - Rose Lab. 1994. 5.- Cap Jet al. Fluconazol in Children: First experience with prophylaxis in chemotherapy - Induced Neutropenia in Pediatric Patients with Cáncer. Chemotherapy 1993; 39 (16): 438-42. 6.- Fujji R. et al. A Clinical Study of Fluconazole, Granules and Injectable in Pediatric Patients with Deep Seated Mycosis. JPN. J. Antibiot. 1993; 46(8): 654-85. 7.- Makigudihi et al. Fluconazole Therapy for Pediatric Patients with Severe Candida infections. JPN. J. Antibiol 1994; 47 (3): 306-803. 8.- Sugita M. et al. Pharmacokinetic and clinical evaluations of Fluconazole in Pediatrics Patients. JPN, J. Antibiotic 1994; 47 (3): 296-303. 9.- Hernández Samphelaya I. Fluconazole vrs. Ketoconazole Treatment of Oropharyngeal Candidiásis in H.I. V. infection children Multicentric study groups. Eur. J. Clin Microbio. Infect. Dis. 1994; 13 (4): 340-44.
10. Marchisio P y Principi N. Treatment of Oropharyngeal Candidiásis in H.I.V. Infected Children with Oral Fluconazole. Eur. J. Clin. Microbiol. infec. Dis. 1994; 13 (4): 338-40.
11. Preslerl E., Grovinger M., Efficacy and safety of Fluconazole In the treatment of sistemic fungal infections in Pediatric Patients. Multicentric study group. Eur. J. Clin. Microbio. Infect. Dis. 1994; 13 (4): 347-51.
12. Iskikawa Y; Shimizu et al. Clinical study of Fluconazole in the treatment of Sistemic Mycosis associated with inmunocumpromised children JPN J. Antibiot 1994; 47 (3): 268-71.
13. Cesaro S. Et. al., Fluconazole Prophylaxls and Candida Fungemia in Neutropenia childrens with Malignancies hematologic 1993; 78 (4): 249-51.
14. G.C. et al. Fluconazole resistant Candidiásis in an H.I.V. Cohort A.I.D.S. 1994; 8 (6): 787-92.
15. Butler K. M. Candida, and increasingly important pathogen in the nursery. Ped. Clin, of North America. 1988; 35: 543-60.
16. Baley J. E. Disseminated Fungal infections in very low birth weight infants: Clinical Manifestations and Epidemiology Pediatrics 1984; 73: 144-52.
17. Katayama K. et al. Successful therapy in children with active hepatoesplenic candidiásis. Int. J. Hematol. 1994; 59(8): 125-30.