



Antifúngico. Pertenece al grupo de los azoles, concretamente a la clase de los triazoles. Su mecanismo de acción reduce la concentración de ergosterol, esencial para la integridad de la membrana citoplásmica fúngica. Su efecto es fungistático. Su espectro de acción incluye: *Candida albicans* y otras especies de *Candida* excepto *C. krusei*, *C. norvegensis*, *C. ciferri* y *C. inconspicua*. El 50% de las cepas de *C. glabrata*, casi un 50% de las de *C. famata* y en torno al 10% de las de *C. tropicalis* son parcial o totalmente resistentes. También es activo frente a *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, dermatofitos y *Malassezia furfur*. Está disponible en formulación intravenosa y oral. Su absorción oral es buena. Tiene una semivida biológica de 18 horas en niños y una fijación proteica baja. Su difusión es satisfactoria incluso al sistema nervioso central en ausencia de meninges inflamadas. Su metabolismo es hepático y su eliminación renal.

USO CLÍNICO

Fluconazol está indicado en neonatos, lactantes, niños y adolescentes (**A**) en:

- Tratamiento de la candidiasis de las mucosas (orofaríngea y esofágica), candidiasis invasiva, meningitis criptocócica y profilaxis de infecciones por *Candida* en pacientes inmunocomprometidos. Fluconazol puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con un alto riesgo de recurrencias.

En prematuros de muy bajo peso (RNMBP) el uso de fluconazol de forma profiláctica reduce el riesgo de colonización y de candidiasis invasiva (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración a utilizar dependerá del estado clínico del paciente y se optará por una u otra vía según el criterio médico. Al cambiar de una vía de administración a otra no es necesario cambiar la dosis diaria. La dosis diaria de fluconazol dependerá de la naturaleza y gravedad de la infección fúngica. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica y micológica. Fluconazol se administrará en una dosis única diaria. No se deberá sobrepasar la dosis máxima diaria de adultos (800 mg/día), aunque la ficha técnica en Pediatría no recomienda superar los 400-600 mg/día.

Según el tipo de infección la posología varía:

Lactantes y niños (28 días a 11 años):

- Candidiasis orofaríngea: 6 mg/kg el primer día seguido de 3 mg/kg/día. Duración mínima: 14 días.
- Candidiasis esofágica: 6 mg/kg el primer día seguido de 3 mg/kg/día. Duración mínima: 21 días y mínimo 14 días después de la resolución del cuadro.
- Candidiasis sistémica: 6-12 mg/kg/día. Duración mínima: 28 días.
- Meningitis criptocócica: 12 mg/kg el primer día seguido de 6 mg/kg/día. Duración 10-12 semanas después de que el cultivo en líquido cefalorraquídeo (LCR) sea negativo. Para evitar recidivas en pacientes con sida, 6 mg/kg/día.
- Para la prevención de infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos con riesgo

debido a neutropenia tras quimioterapia citotóxica o radioterapia, la dosis debe ser de 3-12 mg/kg/día dependiendo del grado y la duración de la neutropenia inducida.

Adolescentes (de 12 a 17 años):

- Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el prescriptor puede necesitar confirmar cuál es la posología más apropiada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de fluconazol superior al observado en adultos. Dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponden a dosis de 3, 6 y 12 mg/kg en niños para obtener una exposición sistémica comparable.

*Neonatos

Candidiasis invasiva

Tratamiento:

- Dosis de carga: 12 mg/kg iv en 30 min o vo
- Dosis de mantenimiento: 6 mg/kg/dosis en 30 min iv o vo
- Profilaxis en RNMBP de riesgo: 3 mg/kg/dosis iv/oral 2 veces a la semana

En neonatos se requieren intervalos entre dosis más largos debido al filtrado glomerular. El intervalo disminuye a medida que aumenta la edad posnatal y el filtrado glomerular.

Intervalos de dosis en candidiasis invasiva:

EPM	días	intervalo
≤29	0-14 >14	cada 72h cada 48h
30-36	0-14 >14	cada 48h cada 24h
37-44	0-7 >7	cada 48h cada 24h
≥45	todos	cada 24h

12mg/kg la primera dosis y posteriormente 6 mg/kg. En las primeras dos semanas de vida se administrará cada 72 horas (dosis máxima 12mg/kg/72 horas). En la tercera y cuarta semana de vida se administrará cada 48 horas (dosis máxima 12 mg/kg/48h).

Insuficiencia renal. Se debe ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina. Si este es <50 ml/minuto se debe reducir la dosis al 50% de la dosis habitual sin modificar el intervalo. Si el aclaramiento de creatinina es <10 ml/minuto, no está recomendada su administración. En el caso de los hemodializados se deberá administrar la dosis habitual después de cada sesión de diálisis.

Insuficiencia hepática. Se debe controlar la función hepática durante el tratamiento e interrumpirlo si

es necesario. Se deberá valorar el beneficio/riesgo del tratamiento.

Candidiasis orofaríngea en RNT:

- ≤ 14 días: 6 mg/kg/dosis el 1º día seguido de 3 mg/kg/dosis cada 24-72 horas durante 14 días.
- > 14 días: 6 mg/kg/dosis el 1º día seguido de 3 mg/kg/dosis cada 24 horas durante 14 días.

CONTRAINDICACIONES

Fluconazol nunca debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad a los compuestos azólicos o a alguno de los excipientes. Podría existir concomitancia con fármacos que prolongan el intervalo QT y metabolizados por el CYP3A4: cisaprida, astemizol, pimozida, quinidina y terfedina si la dosis de fluconazol es superior o igual a 400 mg.

PRECAUCIONES

Fluconazol se ha asociado a casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. La hepatotoxicidad es normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento. Los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben de ser controlados para evitar el desarrollo de una alteración hepática más grave.

La suspensión oral de fluconazol contiene benzoato, que ha sido implicado al administrarse en altas dosis en neonatos con cuadros de acidosis metabólica, dificultad respiratoria, disfunción del sistema nervioso central, hipotensión y colapso cardiovascular. Benzoato también desplaza la bilirrubina de los sitios de unión proteicos. Por todo ello, conviene utilizarlo siempre, con mucha precaución en neonatos.

EFECTOS SECUNDARIOS

Frecuentes:

- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos.
- Trastornos hepatobiliares: aumento de los niveles de transaminasas (hasta un 12% de los neonatos) bilirrubina y fosfatasa alcalina.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *rash*.
- Trastornos del sistema nervioso central: cefalea.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipopotasemia.
- Trastornos psiquiátricos: insomnio, somnolencia.

En el caso de intoxicación por fluconazol, se han notificado casos de alucinaciones y comportamiento paranoide. Se debe monitorizar al paciente, administrar un tratamiento sintomático y considerar el lavado gástrico si es necesario. Dado que el fluconazol se elimina a nivel renal, la diuresis forzada incrementará su velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis de tres horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente al 50%.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El uso concomitante de cisaprida, terfenadina, astemizol y pimozida con fluconazol está contraindicado y de eritromicina, cloroquina y ciprofloxacino no está recomendado por el riesgo de acontecimientos cardiológicos (*torsades de pointes* y prolongación del intervalo QT) debido al incremento en sus concentraciones plasmáticas.

Se debe extremar la precaución o incluso ajustar la dosis de fluconazol durante su uso concomitante por:

- Efectos de otros medicamentos en fluconazol: hidroclorotiazida (aumenta sus niveles plasmáticos), rifampicina (disminuye sus niveles plasmáticos) y sucralfato (disminuye su absorción).
- Efectos de fluconazol en otros medicamentos: aumenta los niveles plasmáticos de alfentanilo, amitriptilina/nortriptilina, benzodiazepinas, carbamacepina, antagonistas de los canales de calcio, celecoxib, ciclosporina, halofantrina, metadona, antiinflamatorios no esteroideos, rifabutina, saquinavir, sirolimus, tacrolimus, teofilina, alcaloides de la vinca, zidovudina, nevirapina, trimetrexato, budesonida, carvedilol, colchicina, sulfonilureas y citalopram, disminuye la metabolización de busulfán, bosentán y quinidina, disminuye la concentración plasmática de clopidogrel, aumenta el efecto antifúngico de anfotericina B, prolonga el tiempo de protrombina de los anticoagulantes cumarínicos, aumenta los niveles séricos de bilirrubina y creatinina si se usa junto a la ciclofosfamida, prolonga la eliminación de fentanilo, aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, disminuye el efecto hipotensor del losartán, puede afectar a la eficacia de los anticonceptivos orales a dosis altas, disminuye la metabolización hepática de la fenitoína, puede producir insuficiencia adrenal tras su suspensión con el uso concomitante de prednisona, aumenta el riesgo de efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central con vitamina A y puede afectar a la farmacocinética y acción de didanosina.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes

- Solución intravenosa: agua para inyección y cloruro sódico.
- Suspensión: sacarosa, sílice coloidal anhidro (E-551), dióxido de titanio (E-171), goma xantana (E-415), citrato de sodio dihidratado (E-331), ácido cítrico anhidro (E-330), benzoato de sodio (E-211) y aroma de naranja. Cápsulas: lactosa, almidón de maíz, dióxido de sílice coloidal (E-551), estearato de magnesio (E-572), lauril sulfato de sodio (E-470a). La composición de las cápsulas es: gelatina, azul patente V (E-131) y dióxido de titanio (E-171).

Evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes.

Aunque no se han observado incompatibilidades específicas, no se recomienda mezclar fluconazol con otros fármacos antes de su perfusión. La solución intravenosa 2 mg/ml debe perfundirse a una velocidad menor a 5 ml/minuto en niños. Dicha solución es compatible con: glucosa 20%, solución Ringer, solución salina, solución de Hartmann, cloruro potásico en glucosa, bicarbonato sódico 4.2%, y aminofusin. La solución tiene una estabilidad de 24 h a temperatura ambiente.

La forma parenteral contiene 75 mEq/g de sodio. La forma oral no aporta sodio.

Conservación: no se requieren condiciones especiales de conservación, puede mantenerse a temperatura ambiente (<30 °C). La suspensión, una vez reconstituida puede mantenerse a temperatura ambiente durante un periodo máximo de 14 días, tras el cual debe ser desechada.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- Fluconazole: Pediatric drug information. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021. Disponible en: www.uptodate.com
- Guía farmacoterapéutica neonatal. Disponible en: www.segurneo.es
- Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en Pediatría 2010. Barcelona: Prous; 2010.
- Prevention of Candida infection in neonates. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.
- Young TE. Neofax. 24.ª ed. Thomson Reuters; 2011.

Fecha de actualización: diciembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).