

J. Díez-Delgado Rubio, M. González-Ripoll Garzón, A.R. Sánchez Vázquez, I. Ortiz López

An Esp Pediatr 1997;46:296-298.

Introducción

En los últimos años, los avances realizados en los Cuidados Intensivos Neonatales han permitido aumentar la supervivencia, tanto de grandes prematuros, como de recién nacidos con patologías de carácter quirúrgico. Esto ha supuesto también un aumento en la morbilidad de tipo nosocomial y dentro de ella, cabe destacar la mayor incidencia de infecciones micóticas⁽¹⁾.

La necesidad de poliantibioterapia, la utilización de catéteres venosos centrales y los tratamientos con corticoides, se unen a la existencia de inmunodeficiencia transitoria del recién nacido como factores predisponentes de las infecciones micóticas en estos pacientes.

El agente etiológico más frecuente es la *Candida* y dentro de ella, la *Candida albicans* (97%), aunque para algunos autores este porcentaje sería sensiblemente menor en beneficio de otras especies, especialmente *C. parapsilosis*⁽²⁾. En el período neonatal la forma habitual de infección es la candidemia, existiendo un alto riesgo de meningitis^(2,3).

El tratamiento clásico ha sido la anfotericina y su asociación con fluocitosina; sin embargo, su alta toxicidad ha hecho necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas que van desde la utilización de tandas más cortas de tratamiento, hasta la incorporación de nuevos fármacos como el fluconazol y la anfotericina liposomal^(4,5).

Presentamos dos casos de infección por *Candida albicans*, en recién nacidos a término con patología de tipo quirúrgico, que debutaron como un cuadro de insuficiencia renal aguda de tipo obstructivo, siendo la orina la única localización demostrada. En el tratamiento se optó por el fluconazol por vía intravenosa frente a otras opciones más clásicas.

Caso clínico 1

Recién nacido, niña de 38 semanas de edad gestacional y un peso al nacimiento de 3.000 g, afecta de mielomeningocele lumbosacro, intervenida a las 24 horas de vida. Presentaba malformación Chiari tipo II en los complementarios de neuroimagen. Ecografía renal normal y en la cistografía se apreciaba vejiga de carácter hipertónico. No reflujo. Se trata con sondaje intermitente

Insuficiencia renal obstructiva por *Candida*. Fluconazol como alternativa válida a la terapéutica clásica

dada la existencia de una hipertonia uretral concomitante. Recibe cobertura antibiótica (cefotaxima + vancomicina) protocolizada por el Servicio de Neurocirugía.

A los 13 días de vida presenta cuadro de oligoanuria, con una analítica compatible con cuadro de insuficiencia renal aguda (IRA): sodio, 130 mEq/L; potasio, 6,1 mEq/L; creatinina, 2,1 mg/dl y urea, 79 mg/dl. La ecografía renal evidenció una ureterohidronefrosis bilateral, con imágenes hiperecogénicas en el interior de vejiga, que se interpretaron como bolas fúngicas. En orina se aisló *C. albicans*; la búsqueda de *Candida* en sangre y LCR fue negativa. El examen oftalmológico fue también negativo.

Se indicó tratamiento con diuréticos y se instauró fluconazol a dosis de 5 mg/kg/día en dosis única, durante 10 días, evolucionando satisfactoriamente a nivel clínico y ecográfico.

Caso clínico 2

Recién nacido a término de bajo peso para la edad gestacional (2.400 g), gemelar, varón, afecto de mielomeningocele sacro y extrofia vesical. Intervenido a las 24 horas de vida. Neuroimagen sin hallazgos. Ecografía renal sin hallazgos. Vejiga hipertónica en cistografía.

Sondaje vesical continuo. A los 19 días de vida se instaura tratamiento para infección urinaria por *E. coli*.

En el día 23 de vida presenta disminución de la diuresis hasta entrar en anuria, con aumento de la tensión arterial (90/55), edema y patrón bioquímico de IRA. Potasio: 6,7 mEq/L; creatinina, 2,7 mg/dl; urea, 89 mg/dl.

La sonda urinaria aparece obstruida por un material mucoso, que analizado resultaron ser hifas de *C. albicans*. En la ecografía renal se aprecia ureterohidronefrosis bilateral, con bolas fúngicas en vejiga. Búsqueda en sangre y LCR de *Candida* (-). Examen oftalmológico: sin hallazgos. Tratamiento: se fuerza diuresis, se instaura sondaje intermitente y se pauta fluconazol a la misma dosis y con la misma duración que en el caso anterior, evolucionando de forma favorable. En la ecografía de control no se objetivaron hallazgos patológicos.

Discusión

Las infecciones por *Candida* son frecuentes en las Unidades Neonatales y habitualmente aparecen en pretérminos de bajo peso, sometidos a vías centrales venosas, multiantibioterapia, hiperalimentación, etc. La candidiasis sistémica en recién nacidos

Unidad Neonatal, Servicio de Pediatría. Hospital «Torrecárdenas». Almería.
Correspondencia: Javier Díez-Delgado Rubio. Unidad Neonatal, Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Paraje Torrecárdenas, s/n. 04009 Almería.
Recibido: Enero 1996
Aceptado: Noviembre 1996

a término es excepcional⁽⁵⁾. Sin embargo, y tal y como ocurre en nuestro caso, pacientes en situaciones especiales pueden verse infectados. La existencia de alteraciones urinarias que precisan de manipulación -sondaje-, junto a la antibioterapia, actuaron como factores predisponentes de una infección por *Candida* sin afectación sistémica⁽⁶⁾, originando un cuadro de insuficiencia renal obstructiva.

La relación entre funguria y sondaje vesical es recogida en los trabajos de Ukleja y cols.⁽⁷⁾ y Fong⁽⁸⁾. Existen también casos neonatales de micosis urinaria que han originado un cuadro de insuficiencia renal debida a obstrucción pélvico-ureteral por bolas fúngicas⁽⁹⁾, pero habitualmente estas situaciones se establecen dentro de candidiasis sistémicas.

En nuestra experiencia se trató de forma sintomática, se sustituyó el sondaje⁽¹⁰⁾ y se decidió utilizar fluconazol, tras obtener el consentimiento informado de los padres.

La mayoría de las *C. albicans* (97%) son sensibles tanto a fluconazol como a anfotericina B. Clásicamente el tratamiento de la infección por *Candida* en neonatos se ha basado en la anfotericina B en asociación con 5-fluocitosina, dejando el fluconazol como fármaco de segunda línea⁽¹⁰⁾. La alta toxicidad (dosis-dependiente) de la anfotericina B -cardíaca, hepática y sobre todo renal- se acentúa en los pacientes neonatales, especialmente en los pretérminos. La aparición en el mercado de la anfotericina liposomal, con una efectividad equiparable a la anfotericina B, pero con unos efectos secundarios mucho menores, tanto en frecuencia como en entidad clínica, ha abierto una opción efectiva y segura en el tratamiento de las candidiasis⁽¹¹⁾. Aun así, existen trabajos recientes con series lo suficientemente amplias de neonatos, en los que se utiliza el fluconazol como tratamiento inicial. Fasano y cols.⁽¹²⁾, en un estudio multicéntrico tratan un total de 40 neonatos y lactantes -desde 2 días hasta 3 meses de edad- con pesos comprendidos entre 500 y 5.200 gramos, obteniendo una respuesta clínica favorable y la erradicación del germen en el 97% de los casos. El trabajo de Saporito y cols.⁽¹³⁾ se desarrolla sobre 40 recién nacidos en un período de tres años y administran fluconazol vía parenteral, enteral y en cavidad peritoneal en períodos de tiempo que oscilan entre 5 y 21 días. La negativización de cultivos se consigue en el 100% de los casos y no refieren la presencia de efectos secundarios. Presterl y Brammer^(14,15) incluyen también neonatos en sus series, que confirman la eficacia y seguridad del tratamiento con fluconazol de la candidiasis neonatal.

Sus resultados son muy alentadores y la incidencia de efectos secundarios (elevación de transaminasas, de fosfatasa alcalina, LDH y bilirrubina) ha sido mínima; 5 y 0% en las series de Fasano y Saporito, respectivamente.

El tratamiento habitual propuesto para los cuadros de funguria aislada en adultos, ha sido la anfotericina B⁽¹⁶⁾ utilizándola en forma de irrigación tópica a concentraciones entre 5 y 10 mg/L durante períodos de dos horas, una o dos veces al día, no más de dos días. Autores como Fisher y cols.⁽¹⁷⁾, proponen la utilización de una sola dosis de anfotericina B a nivel sistémico (0,3 mg/kg) con alternativa. Sin embargo, el ACWP

(Antimicrobial Chemotherapy Working Party) considera que la penetración de la anfotericina B en orina es pobre y propone el fluconazol como tratamiento de elección en las candidiasis del tracto urinario⁽¹⁰⁾. Esta tesis viene confirmada por trabajos con los de Fan Havard y cols.⁽¹⁸⁾ que obtienen igual eficacia terapéutica en tratamientos orales con fluconazol y en irrigaciones vesicales con anfotericina B.

Por tanto, parece que la eficacia del fluconazol es similar a la de la anfotericina clásica; pero con las ventajas de disminuir de forma ostensible los efectos secundarios y la duración del tratamiento⁽¹²⁻¹⁴⁾. La dosis aceptada en neonatos es de 5 mg/kg/día^(10,12), aunque estudios efectuados en adultos parecen sugerir que dosis mayores podrían obtener aún mejores resultados^(10,19). Desgraciadamente, la duración del tratamiento no está bien definida hasta el momento.

En nuestros casos, la no existencia de candidemia, junto con la valoración negativa que se hizo de la utilización de la anfotericina B, tanto en forma de irrigación como a nivel sistémico dados sus efectos nefrotóxicos y la posibilidad de disminuir la duración del tratamiento e incluso continuarlo de forma oral en su domicilio, nos inclinaron por la utilización del fluconazol. La duración del tratamiento se decidió de forma arbitraria, tras comprobar la asepsia de la orina.

Creemos, en definitiva, que el fluconazol puede ser una alternativa válida para pacientes neonatales en los supuestos de profilaxis y prevención del ACWP e incluso en el tratamiento empírico de las sospechas de candidiasis⁽¹⁰⁾.

Bibliografía

- 1 Butler KM. *Candida*: an increasingly important pathogen in the nursery. *Pediatr Clin North Amer* 1988; **35**:543-560.
- 2 Wenzel RP, Pfaller MA. *Candida* species: emerging hospital bloodstream pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; **12**:523-524.
- 3 Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; **15**:414-421.
- 4 Leigh G, Owen J. Breve tanda de tratamiento con anfotericina B en pacientes pediátricos con candidemia. *Pediatrics* (ed esp) 1995; **39**:379-382.
- 5 Romero MC, Fernández F, Poyato JL, Párraga MJ, Huertas MD, Guzmán J, Zapatero M. Candidiasis sistémica neonatal en los novenata. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:257-261.
- 6 Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988; **148**:2642-2645.
- 7 Hsu CCS, Ukleja B. Clearance of *Candida* colonizing the urinary bladder by a two-day amphotericin B irrigation. *Infection* 1990; **18**:280-282.
- 8 Fong IW, Cheng PC, Hinton NA. Fungicidal effect of amphotericin B in urine: in vitro study to assess feasibility of bladder washout for localization of site candiduria. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; **35**:1856-1859.
- 9 Bergman KA, Meis JF, Horrevorts AM, Monnens L. Acute renal failure in a neonate due to pelviuretic *Candida* bezoars successfully treated with long-term systemic fluconazole. *Acta Paediatr* 1992; **81**:709-711.

- 10 British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994; **20**:522-528.
- 11 Baquero F, Salas S, Quero J. La anfotericina B liposomal (AmBisome) en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas en el neonato. A propósito de un caso. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:209-212.
- 12 Fasano C, O'Keeffe J, Gibbs D. Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; **13**:351-354.
- 13 Saporito N, Tina LG, Betta P, Sciacca A. The use of fluconazole in low-weight neonates with candidiasis. *Pediatr Med Chir* 1994; **16**:263-267.
- 14 Presterl E, Graninger W. Efficacy and safety of fluconazole in the treatment of systemic fungal infections in pediatric patients. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; **13**:347-351.
- 15 Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; **13**:325-329.
- 16 Sanford JP. The enigma of candiduria: evolution of bladder irrigation with amphotericin B for management - from anecdote to dogma and lesson from Machiavelli. *Clin Infect Dis* 1993; **16**:145-147.
- 17 Fischer JF, Hicks BC, Dipiro JT, Venable J, Fincher RME. Efficacy of a single intravenous dose of amphotericin B in urinary tract infections caused by *Candida* (carta). *J Infect Dis* 1987; **156**:685-687.
- 18 Fan-Havard P, O'Donovan C, Smith SM, Oh J, Bamberger M, Eng RH. Oral fluconazole versus amphotericin B bladder irrigation for treatment of candidal funguria. *Clin Infect Dis* 1995; **21**:960-965.
- 19 Graninger W, Presterl E, Schneeweiss B, Teleky B, Georgopoulos A. Treatment of *Candida* fungaemia with fluconazole. *J Infect* 1992; **26**:133-146.