

F. Baquero Artigao, S. Salas Hernández,  
J. Quero Jiménez

*An Esp Pediatr* 1996;45:209-212.

### Introducción

La incidencia de infecciones fúngicas en neonatos de bajo peso al nacimiento ha aumentado considerablemente en los últimos años<sup>(1,2)</sup>. Este aumento está en relación con el desarrollo de técnicas más agresivas para aumentar la supervivencia en estos niños, como la intubación endotraqueal, la cateterización venosa o arterial central, la antibioterapia prolongada o la alimentación parenteral<sup>(3)</sup>. Asimismo, los neutrófilos en el prematuro tienen menos capacidad de quimiotaxis y destrucción intracelular de *Candida*, la vía alterna del complemento es poco eficaz y la tasa de anticuerpos es menor que en el recién nacido a término<sup>(2)</sup>.

El tratamiento de elección en la infección micótica diseminada es la combinación de anfotericina B y flucitosina. Sin embargo, el tratamiento con anfotericina B está limitado por la elevada incidencia de efectos secundarios: fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, anemia, hipocalemia, hipomagnesemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad e incluso cardiotoxicidad dosis dependiente<sup>(4)</sup>.

En un intento de resolver estos problemas, se formuló la anfotericina B liposomal (AmBisome, Vestar Inc., USA). Los liposomas son vesículas esféricas formadas por una bicapa lipídica rodeando un núcleo acuoso. El AmBisome está constituido por liposomas unilamelares con un diámetro entre 55 y 75 nm. La anfotericina B está incorporada en la bicapa lipídica, compuesta por fosfatidilcolina, diesteoilfosfatidilglicerol y colesterol.

Presentamos el caso de un prematuro de 33 semanas de edad gestacional que fue tratado con éxito de una infección candidiásica sistémica mediante el uso de anfotericina B liposomal.

### Caso clínico

Recién nacido de sexo femenino de 33 semanas de edad gestacional y peso al nacimiento de 2.150 g (P<sub>50</sub>). Una ecografía intraútero practicada a las 31 semanas de edad gestacional demostró polihidramnios e imagen quística abdominal compatible con atresia yeyunal. Parto espontáneo, cefálico. Amniorraxis una hora antes del parto. Buen estado al nacer. Apgar 7/8. Frotis de

## La anfotericina B liposomal (AmBisome) en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas en el neonato. A propósito de un caso

superficie al nacimiento estéril.

Tras confirmarse radiológicamente el diagnóstico de atresia yeyunal tipo I al nacimiento, es intervenida quirúrgicamente el primer día de vida, realizándose remodelaje del asa intestinal y anastomosis terminoterminal. Tras la cirugía se mantiene con fluidoterapia intravenosa, e inicia alimentación parenteral vía venosa central percutánea a los 3 días de vida, con aportes máximos de glucosa de 18 g/kg, proteínas de 3 g/kg y lípidos (solución intralipid 20%) de 2,5 g/kg. Se inicia también tratamiento antibiótico postquirúrgico con ampicilina, gentamicina y clindamicina, que se mantiene 7 días.

A los 20 días de vida sufre un empeoramiento clínico, con decaimiento, mala coloración y perfusión periférica, mayores restos biliosos por sonda nasogástrica y hepatoesplenomegalia marcada, presentando también febrícula con picos febriles aislados.

**Hemograma:** 7.100 leucocitos (25% N, 55% L, 9% M, 1% E, 1 cayado). Hb: 11,9 g/dl. 74.000 plaquetas. **Ionograma:** Na: 138 mmol/L, K: 4,9 mmol/L, Cl: 100 mmol/L, Ca: 9,5 mmol/L. **Bioquímica:** GOT: 248 U/L, GPT: 188 U/L, fosfatasa alcalina (FA): 1.162 UL/, bilirrubina total/bilirrubina directa (BT/BD): 5,35/3,13 mg/dl, BUN: 10 mg/dl, creatinina: 0,5 mg/dl. Hemocultivo y urocultivo: se aísla *Candida parapsilosis*. LCR: estéril. Fondo de ojo normal. El estudio ecocardiográfico renal y cerebral y la radiografía de tórax no mostraron evidencia de lesiones fúngicas.

Se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal (AmBisome) a dosis de 1 mg/kg/día, aumentando 1 mg/kg al día hasta una dosis máxima de 5 mg/kg/día. La vía venosa central se retiró durante 2 días al inicio del tratamiento, aislándose *Candida parapsilosis* de su punta. Existió una mejoría clínica evidente desde el inicio del tratamiento, con normalización del estado general, desaparición de los picos febriles y disminución importante de la visceromegalia. Los cultivos de sangre y orina se negativizaron a partir de los 10 días de iniciado el tratamiento. El tratamiento con AmBisome se mantuvo 18 días, con una dosis total acumulada de 178 mg.

Durante el tratamiento con AmBisome se objetivó un empeoramiento del patrón colestático, con cifras máximas de BT/BD de 8,65/5,52 mg/dl y aumento de FA a 3.493 U/L. La GGT sufrió un aumento moderado llegando a 72 U/L el último día de tratamiento. Los determinantes antigénicos del VHB y VHC, así como la IgM anti-CMV fueron negativos. Alfa-1 antitripsina

Servicio de Neonatología. Hospital Infantil «La Paz». Madrid.  
Correspondencia: Sofía Salas Hernández. Servicio de Neonatología.  
Hospital Infantil «La Paz». Pº. de la Castellana, 261. 28046 Madrid.  
Recibido: Julio 1995  
Aceptado: Febrero 1996

normal. Cuerpos reductores en orina negativos. Ecografía abdominal: hígado de ecogenicidad homogénea. Vesícula libre. Vía biliar normal. Tras la suspensión del tratamiento con AmBisome existió una disminución progresiva de los valores alterados, con normalización de los mismos a partir del segundo mes de vida.

## Discusión

Con el progresivo perfeccionamiento de técnicas más agresivas en las unidades de cuidados intensivos neonatales se ha incrementado la incidencia de infecciones fúngicas, sobre todo en los neonatos de muy bajo peso al nacimiento<sup>(1-3)</sup>. *Candida albicans* origina un 75% de las infecciones neonatales, pero el resto de las especies son cada vez más frecuentes, en especial las asociadas a la colonización de catéteres intravasculares: *Candida tropicalis* (10%) y *Candida parapsilosis* (6%)<sup>(2)</sup>.

El tratamiento de elección, la asociación de anfotericina B (0,5-1 mg/kg/día) y flucitosina (100-150 mg/kg/día), tiene un alto índice de efectos secundarios<sup>(4)</sup>. La nefrotoxicidad es el principal obstáculo a su utilización clínica en neonatos. En el recién nacido, la filtración glomerular está disminuida como consecuencia del aumento de la resistencia vascular renal y los bajos valores de tensión arterial. Asimismo, la función tubular está deprimida, con menor secreción de creatinina por los túbulos inmaduros. La nefrotoxicidad asociada al uso de la anfotericina B está mediada por vasoconstricción renal y toxicidad tubular directa<sup>(5)</sup>. Estos mecanismos incidirían de una manera especial en el neonato, principalmente en el pretérmino. Aunque los estudios farmacocinéticos de anfotericina B indican una gran variabilidad entre los recién nacidos, la toxicidad renal es claramente dosis dependiente<sup>(4)</sup>. Durante su uso clínico debe monitorizarse cuidadosamente la función renal. El inicio de la nefrotoxicidad se caracteriza por el aumento de la creatinina sérica, oliguria e hipotasemia, y su desarrollo lleva frecuentemente a la interrupción del tratamiento.

La anfotericina B liposomal (AmBisome, Vestar Inc.), un nuevo preparado en el que la anfotericina B se incorpora en la bicapa lipídica de pequeñas vesículas esféricas o liposomas, ha surgido en un intento de reducir los efectos secundarios de la anfotericina B convencional, manteniendo su eficacia terapéutica. El AmBisome se suministra en forma liofilizada. Debe reconstituirse con agua esterilizada y diluirse en una solución de dextrosa al 5% antes de infundirse. El tiempo de infusión recomendado es de 30 a 60 minutos, no debiendo mezclarse con otras drogas o electrolitos. El pico sérico se alcanza 1-3 horas después de la infusión, obteniéndose unos niveles de 10-35 µg/ml después de dosis de 3 mg/kg y 25-60 µg/ml después de dosis de 5 mg/kg<sup>(6)</sup>.

Los niveles tisulares más elevados se encuentran en el hígado y en el bazo, siendo los niveles renales considerablemente menores que los obtenidos cuando se utiliza la anfotericina B convencional<sup>(7)</sup>.

Los liposomas vehiculan la anfotericina B integrada en la bicapa lipídica a la superficie del hongo, donde penetran a tra-

vés de su pared e interactúan con la membrana celular<sup>(8)</sup>. La afinidad de la anfotericina B por el ergosterol es mayor que su afinidad por el colesterol, por lo que es extraída desde el liposoma e integrada en la membrana celular del hongo<sup>(9)</sup>. El contacto con la membrana del hongo deteriora su función de barrera, con pérdida masiva de protones, cationes y otros constituyentes celulares. Asimismo, a altas concentraciones, la anfotericina B induce una cascada oxidativa que ocasiona la muerte celular.

Los estudios in vitro han demostrado una actividad antifúngica similar entre el AmBisome y la anfotericina B libre convencional<sup>(10)</sup>.

Desde 1990 se han publicado numerosos artículos que demuestran la eficacia de la anfotericina liposomal en el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos, oncológicos o postrasplantados con infecciones fúngicas sistémicas en los que el tratamiento con anfotericina B había fracasado o había sido interrumpido por el desarrollo de nefrotoxicidad<sup>(11,12)</sup>.

También se dispone de una amplia experiencia en el uso del AmBisome en el campo pediátrico<sup>(13,14)</sup>. Todos los trabajos publicados indican una eficacia similar a la anfotericina B convencional en el tratamiento de las infecciones fúngicas en los niños inmunodeprimidos, con una toxicidad sensiblemente menor, incluso con dosis de 6 mg/kg/día<sup>(13)</sup>. Esta reducción de la toxicidad puede deberse a distintos mecanismos. En primer lugar, el AmBisome es muy estable en solución acuosa. En un estudio, menos del 5% de la droga se disoció de los liposomas durante un período de incubación de 72 horas en plasma humano<sup>(9)</sup>. Además, la anfotericina B unida a los liposomas es farmacológicamente inactiva. Sólo al alcanzar la membrana celular del hongo, rica en ergosterol, es capaz de liberarse y ejercer su acción fungicida. Por último, el AmBisome es captado principalmente por órganos ricos en células reticuloendoteliales como el hígado, el bazo y los pulmones. La endocitosis de los liposomas por los macrófagos del sistema reticuloendotelial podría jugar también un importante papel en la reducción de la toxicidad de la anfotericina liposomal<sup>(7)</sup>.

En 1992, Lackner y cols. publican por primera vez la utilización de la anfotericina liposomal en dos neonatos de muy bajo peso al nacimiento<sup>(15)</sup>. Dos recién nacidos de 24 y 29 semanas de edad gestacional y con pesos al nacimiento de 710 y 1.020 gramos fueron tratados con éxito de septicemia por *Candida albicans* y aspergilosis diseminada con AmBisome a dosis de 5 mg/kg/día, sin encontrarse efectos adversos. Posteriormente Pereira da Silva y cols. consiguen excelentes resultados en otros dos casos de septicemia por *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* en dos prematuros de 31 semanas de edad gestacional a dosis de 1,25 mg/kg/día<sup>(16)</sup>. Más recientemente, la anfotericina liposomal asociada a la flucitosina se ha utilizado en el tratamiento de una meningitis por *Candida* en un prematuro en el que había fracasado el tratamiento con fluconazol<sup>(17)</sup>. El último trabajo publicado demuestra la eficacia del AmBisome en monoterapia en el tratamiento de una infección diseminada por *Candida* con encefalitis y osteoartritis en un prematuro de 31 semanas<sup>(18)</sup>.

Los factores predisponentes para la aparición de una candidiasis sistémica en nuestro caso fueron el uso de antibioterapia de amplio espectro, la utilización de una vía venosa central durante un largo período de tiempo y la administración de alimentación parenteral con solución de intralipid. Weese-Mayer y cols. sugieren que este último factor es el principal responsable de la aparición de candidiasis en neonatos, no influyendo la duración de la cateterización venosa central<sup>(9)</sup>. La incidencia de candidiasis diseminada tampoco disminuye con el uso de catéteres venosos periféricos como vía para la alimentación parenteral, como demuestra un reciente estudio<sup>(19)</sup>.

La sepsis neonatal por *Candida parapsilosis* está aumentando considerablemente en los últimos años. Un estudio ha comparado la infección entre *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* en una unidad de cuidados intensivos neonatales<sup>(20)</sup>. La sepsis por *Candida parapsilosis* tiene un índice de mortalidad mucho menor y está asociada con mayor frecuencia a la presencia de catéteres intravasculares en el momento del diagnóstico.

La retirada de la cateterización venosa debe ser, por tanto, el primer paso antes de iniciar el tratamiento antimicótico. En nuestro caso el catéter venoso central fue retirado al inicio del tratamiento, restableciéndose dos días después como vía para la alimentación parenteral.

El deterioro del estado general, la febrícula mantenida y la hepatoesplenomegalia marcada fueron los signos clínicos más llamativos. Analíticamente destacaba la presencia de una trombopenia leve y un patrón de colestasis moderado, con normalidad en la fórmula y recuento leucocitario.

El tratamiento con anfotericina B liposomal se estableció a una dosis inicial de 1 mg/kg/día, alcanzándose la dosis máxima de 5 mg/kg/día en 5 días. El tratamiento se mantuvo 18 días, interrumpiéndose 8 días después de la negativización de los cultivos. Durante el tratamiento se observó un empeoramiento del patrón colestásico, con aumento de la bilirrubina conjugada y aumentos moderados de la GGT y fosfatasa alcalina. La función renal y el estudio hidroelectrolítico no sufrieron modificaciones, con cifras de creatinina de 0,4 mg/dl y potasio 5,1 mmol/L al final del mismo.

Los factores que contribuyeron al desarrollo de colestesis antes de iniciar el tratamiento con AmBisome fueron la prematuridad, la alimentación parenteral prolongada, la falta de aportes enterales y la propia septicemia por *C. parapsilosis*. Coincidiendo con el inicio de la terapéutica antifúngica se instauró tratamiento con fenobarbital y suplementos de vitaminas liposolubles.

Sin embargo, a pesar de la resolución del cuadro séptico, la disminución del aporte calórico en la alimentación parenteral (con reducción de los aportes de proteínas y glucosa), el inicio de la alimentación enteral a los 25 días de vida y el tratamiento con fenobarbital, los niveles de bilirrubina conjugada sufrieron un aumento moderado (de 3,13 a 5,52 mg/dl). Tras haberse descartado otras causas estructurales, metabólicas e infecciosas de colestasis, ésta puede ser atribuible al tratamiento con anfotericina B liposomal. Tras la suspensión del AmBisome las cifras

se normalizaron en un mes.

La colestasis asociada al uso de anfotericina B liposomal ha sido descrita en tres adultos trasplantados<sup>(11)</sup> y en un niño de 14 años portador de un trasplante de hígado<sup>(14)</sup>. En este último trabajo los autores atribuyen la aparición de colestasis al rechazo del órgano trasplantado, si bien no excluyen que el AmBisome pudiera haber contribuido a su presentación.

Sólo existe un caso de colestasis neonatal leve asociado al uso de anfotericina B liposomal en la literatura<sup>(16)</sup>. Se trata de un niño prematuro de 31 semanas de edad gestacional con una sepsis mixta por *C. parapsilosis* y *S. epidermidis* que presentó incrementos moderados de bilirrubina conjugada, GGT, FA, GOT y GPT. La dosis máxima de AmBisome administrada fue de 1,25 mg/kg, normalizándose los valores alterados 1 mes después de finalizado el tratamiento. Cuando la anfotericina B liposomal se ha utilizado a dosis de 5 mg/kg/día, los estudios publicados hasta la fecha en neonatos no muestran ningún efecto adverso, con excepción de un leve incremento en la GGT<sup>(18)</sup>.

En conclusión, aunque la anfotericina B liposomal se muestra muy efectiva en el tratamiento de las infecciones fúngicas en el pretérmino, la dosis más eficaz, así como la duración óptima del tratamiento, está aún por establecerse. La aparición de colestasis neonatal a dosis elevadas, aunque reversible, podría agravar una colestasis preexistente, sobre todo en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento que requieren alimentación parenteral durante períodos prolongados de tiempo.

## Bibliografía

- 1 Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984;**73**:144-152.
- 2 Baley JE. Neonatal candidiasis: the current challenge. *Clin perinatol* 1991;**18**:263.
- 3 Weese-Mayer DE, Wheller Fondriest D, Broulette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:190-196.
- 4 Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990;**116**:791-797.
- 5 Heyman SN, Clark BA, Kaiser N y cols. In vivo and in vitro studies on the effect of amphotericin B on endothelin release. *J Antimicrob Chemother* 1992;**29**:69.
- 6 Janknegt R, De Marie S, Bakker-Woudenberg IAJM, Crommelin DJA. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. *Clin Pharmacokinetic* 1992;**23**:279-291.
- 7 Proffitt R, Satorius A, Chiang S, Sullivan L, Adler-Moore J. Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rodents. *J Antimicrob Chemother* 1991;**28**(Suppl B):49-61.
- 8 Adler-Moore JP, Proffitt RT. Development, characterization, efficacy and mode of action of AmBisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. *J Liposome Res* 1993;**3**:429-450.
- 9 Adler-Moore JP, Fujii G, Lee MJA y cols. In vitro and in vivo interactions of AmBisome with pathogenic fungi. *J Liposome Res* 1993;**3**:151-156.

- 10 Anaissie E, Paetznick V, Proffitt R, Adler-Moore J, Bodey GP. Comparison of the in vitro antifungal activity of free and liposome-encapsulated amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;**10**:665-668.
- 11 Tollemar J, Ringden O, Tyden G. Liposomal amphotericin B (AmBisome) treatment in solid organ and bone marrow transplant recipients. Efficacy and safety evaluation. *Clin Transplant* 1990;**4**:167-175.
- 12 Ringden O, Meunier F, Tollemar J y cols. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1991;**28**(Suppl B):73-82.
- 13 Zoubek A, Emminger W, Emminger-Schmidmeier W y cols. Conventional vs. Liposomal Amphotericin B in immunosupressed children. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;**9**:187-190.
- 14 Ringden O, Tollemar J. Liposomal amphotericin B (AmBisome) treatment of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Mycoses* 1993;**36**:187-192.
- 15 Lackner H, Schwinger W, Urban C y cols. Liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low birth weight. *Pediatrics* 1992;**89**:1249-1261.
- 16 Pereira da Silva L, Videira Amara JM, Cordeiro Ferreira N. Which Is de Most Appropriate Dosage of Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for the Treatment of Fungal Infections in Infants of Very Low Birth Weight?. (Letter). *Pediatrics* 1993;**6**:1217-1218.
- 17 Houmeau L, Monfort-Gouraud M, Boccara JF, Badoual J. Méningite à Candida, chez un prématuré, traité par amphotéricine B liposomale et flucytosine. *Arch Fr Pediatr* 1993;**50**:227-230.
- 18 Sievers R, Neubauer AP, Natzschka J. Therapie mit liposomalem Amphotericin B bei neonataler Pilzepsis mit enzephalitischer und osteoarthritischer Beteiligung. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994;**142**:266-268.
- 19 Leibovitz E, Iuster-Reicher A, Armitai M, Mogilner B. Systemic Candidal Infections Associated with Use of Peripheral Venous Catheter in Neonates: A 9-Year Experience. *Clin Infect Dis* 1992;**14**:485-491.
- 20 Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: comparison of albicans and parapsilosis infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:88-93.