

Candidiasis neonatales y tratamiento con anfotericina B liposomal: Nuestra experiencia

P. Carrasco Sánchez, M^a LL. Castillo Montero, A. Bejarano Palma, A. López Sanz, M. Santano Gallinato, C. Sáenz Reguera, L. Durán de Vargas, A. González-Meneses

Resumen. Las infecciones nosocomiales por *Candida* han aumentado en recién nacidos de bajo peso (RNBP). El uso de anfotericina B convencional para tratar las infecciones fúngicas es limitado por los efectos tóxicos. La forma liposomal ha disminuido considerablemente el riesgo de toxicidad incluso a dosis superiores a las habituales.

Objetivo: Valorar la respuesta al tratamiento con anfotericina B liposomal en los recién nacidos (RN) con infección por *Candida*.

Material y método: Se incluyen 15 RN ingresados en la unidad de neonatología y diagnosticados clínica y microbiológicamente de infección por *Candidas* que recibieron tratamiento con anfotericina B liposomal desde junio-94 hasta julio-97. Se analiza duración del tratamiento, negativización de los cultivos, efectos secundarios, complicaciones, medicación concomitante, patología de base y evolución.

Resultados: El 60% de los RN eran pretérminos con una edad gestacional media de 36 ± 6 semanas. La edad media al diagnóstico fue de 13.4 días. 11 presentaban sepsis (1 *Candida* especie (*C. sp.*), 9 *C. albicans*, 1 *C. parapsilosis*), 2 infección del tracto urinario (*C. albicans*) y 2 candidemias (*C. parapsilosis*). Recibieron tratamiento con anfotericina B liposomal comenzando con dosis de 0,5-1 mg/kg/día, hasta un máximo de 4 mg/kg/día, salvo un paciente que presentaba signos de insuficiencia renal previo al diagnóstico (máximo 2 mg/kg/día). A un paciente se le asoció 5-fluoritosina. La negativización media de los cultivos fue a los 13 días, duración tratamiento media de 21,13 días. 7 pacientes presentaron sobreinfección bacteriana. Los hallazgos encontrados durante el tratamiento fueron anemia e hipotensión arterial.

Conclusiones: El tratamiento con anfotericina B liposomal ha sido efectivo en el tratamiento de las candidiasis, sin signos de toxicidad atribuibles únicamente al uso del fármaco.

An Esp Pediatr 1999;51:273-280.

Palabras clave: RN. RNMBP. *Candida*. Sepsis. Anfotericina B liposomal.

NEONATAL CANDIDIASIS. OUR EXPERIENCE LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B AS TREATMENT

Abstract. Objective: Nosocomial Candidiasis in low birth weight (LBW) infants have increased. Toxic side effects limit the use of conventional Amphotericin B for treatment of fungal infections. The

liposomal forms have lowered this risk considerably, even at higher doses. Our aim was to evaluate treatment response to liposomal Amphotericin B in neonates with Candidiasis.

Patients and methods: Fifteen neonates diagnosed both clinically and biologically of Candidiasis infection and who were treated with liposomal Amphotericin B from June 1994 through July 1997 were included. Duration of treatment, when culture became negative, secondary effects, complications, other medication, basal pathology and clinical course were analyzed.

Results: Mean gestational age was 36 ± 6 weeks and 60% were preterm. Mean age at diagnosis was 13.4 days. Eleven patients presented sepsis (1 *C. Sp.*, 9 *C. albicans* and 1 *C. parapsilosis*). They were treated with liposomal Amphotericin B, starting dose 0.5 – 1 mg/kg/day). One patient had associated 5-fluoritosine. Cultures became negative at approximately 13 days and mean duration of therapy was 21.13 days. Seven patients showed additional bacterial infections. Side effects during treatment were anemia and hypotension.

Conclusions: Liposomal Amphotericin B has been effective in the treatment of Candidiasis without toxic signs that can be attributed solely to the medication.

Key words: Newborn. LBW. *Candida*. Sepsis. Liposomal Amphotericin B.

Introducción

En los últimos años, ha aumentado la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (RNMBP) gracias al avance de los cuidados intensivos neonatales. El aumento de técnicas invasivas, nutrición parenteral más prolongada, uso de catéteres y antibioterapia de amplio espectro conlleva a un aumento en el número de infecciones por microorganismos oportunistas, entre ellos la infección por *Candida*. La puerta de entrada suelen ser los catéteres y el sobrecrecimiento gastrointestinal⁽¹⁾. La infección diseminada por *Candida* es una fuente significativa de morbimortalidad en el niño pretérmino en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La incidencia es de un 0,6% de todos los pacientes ingresados en UCI neonatal, en RNMBP (< 1500g) es del 3-5%, y en extremadamente bajo peso (< 800g) del 18-20%, con una mortalidad en estos últimos de 20-55% según los autores^(2,3).

El tratamiento de elección clásico con anfotericina B (AmB) junto con 5-fluoritosina es efectivo en este tipo de patología.

Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
Correspondencia: Pilar Carrasco Sánchez. Avda. Andalucía nº 10, 1ªA.
41005 Sevilla.

Recibido: Diciembre 1998
Aceptado: Mayo 1999

También se han descrito éxitos con el tratamiento con fluconazol. La AmB presenta alto riesgo de nefrotoxicidad, más evidente en individuos inmaduros, como los RNMBP, en los que la filtración renal está disminuida⁽⁴⁾.

Las nuevas presentaciones de AmB han disminuido el riesgo de toxicidad. La AmB liposomal (AmB L) consiste en la inclusión del principio activo en liposomas compuestos de colesterol y fosfolípidos en sus membranas, que permite la unión selectiva del fármaco con el ergosterol presente en las membranas del hongo, liberándose en el lugar de acción. Esto permite el uso de mayores dosis con menor toxicidad sistémica⁽⁵⁾. Por lo tanto, se ha incluido como tratamiento de elección para la infección diseminada por *Candida* en el neonato, especialmente en el RNMBP.

El objetivo de nuestro trabajo es determinar la efectividad del tratamiento con AmB L en los RN con infección por *Candida*, valorando la respuesta al mismo y la toxicidad del fármaco.

Material y método

Diseño del estudio: estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Universitario Virgen Macarena durante el período de tiempo comprendido entre junio-1994 y julio-1997, en tratamiento con anfotericina B liposomal, para valorar la eficacia y tolerancia.

Pacientes de estudio: 15 niños con infección por *Candida*, ingresados en la unidad de neonatología, independientemente de la edad gestacional y el peso, en tratamiento con anfotericina B liposomal (AmB L).

Método: se describe la infección diseminada por *Candida* (IDC) como la obtención de cultivos positivos de sangre, LCR o 2 urocultivos positivos (obtenidos por punción suprapúbica o sondaje estéril), con clínica compatible, descartando las sospechas clínicas no documentadas mediante cultivo y las contaminaciones. La candidemia se define como la obtención de hemocultivo positivo para *Candida*. Por último, la infección del tracto urinario (ITU) es la obtención de un urocultivo positivo, con hemocultivo negativo.

El primer día del diagnóstico se tomó como el día en que se tomó la muestra para los cultivos.

Se analizan los factores de riesgo predisponentes (patología del embarazo, características del parto, prematuridad, técnicas invasivas, alimentación parenteral, catéteres, antibioterapia y otros tratamientos previos y ventilación mecánica), tipo de infección, etiología y diagnósticos concomitantes. Se valora la clínica y se analizan los datos de laboratorio de bioquímica, hematología y microbiología al diagnóstico.

AmB L se suministra de forma liofilizada, se reconstituye con agua estéril y se diluye en una solución de dextrosa al 5% antes de infundirse. La infusión se hizo de forma lenta en 30-60 minutos, sin mezclarse con otros fármacos ni con electrolitos. Las dosis utilizadas fueron de 0,5-4 mg/kg/día, aumentando 0,5 mg/kg/día hasta alcanzar la dosis deseada, en un paciente no se sobrepasó los 2 mg/kg/día y en otro 1 mg/kg/día, por alteración de la función renal previa al diagnóstico. Se asoció fluci-

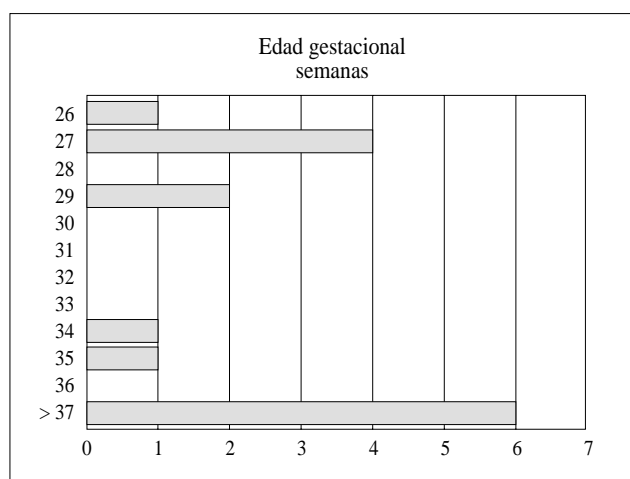


Figura 1. Distribución por edad gestacional (semanas).

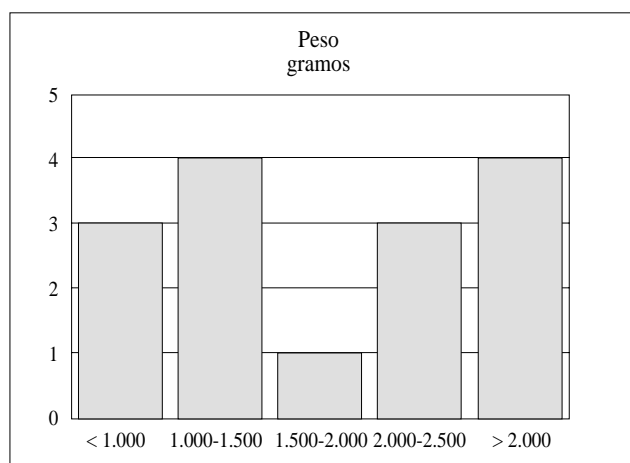


Figura 2. Distribución por peso (gramos).

tosina a un paciente que persistía hemocultivo positivo y no se obtenía mejoría clínica. Se detalla la duración del tratamiento, negativización del cultivo, efectos colaterales y evolución del paciente a lo largo del tratamiento, valorándose mediante exploración clínica diaria y controles analíticos semanales, salvo que la situación clínica del paciente los requiriese más frecuentemente. Los efectos adversos que se producen durante la infusión del fármaco se valoran mediante el control clínico, toma de temperatura y tensión arterial antes y después de su administración.

Resultados

Se incluyen 15 RN ingresados en la unidad de neonatología durante el período analizado.

La edad gestacional media es de 33 ± 6 semanas (26-40), con dos grupos bien diferenciados como se puede apreciar en la figura 1, con un total de 7 niños de menos de 29 semanas y 6 de más de 37 semanas. El peso medio al nacimiento fue de 1.877

Tabla I Factores obstétricos y de riesgo

Paciente	EG	Peso	Rotura bolsa	Líquido amniótico	Patología embarazo
1	27	940	> 48 H	claro	ITU
2	29	1.200	< 24 H	claro	preeclampsia
3	40	3.250	< 24 H	des	no
4	40	2.600	< 24 H	meconio	no
5	27	1.000	> 48 H	des	no
6	27	710	> 48 H	meconio	DIU
7	40	2.170	< 24 H	meconio	no control
8	29	1.330	des	sangre	metrorragia
9	34	2.120	des	des	ITU metrorragia
10	26	840	> 48 H	infectado	no
11	40	2.300	< 24 H	claro	metrorragia
12	27	1.135	24-48 H	infectado	gemelar
13	40	4.140	< 24 H	claro	fiebre DG
14	35	1.900	< 24 H	claro	gemelar
15	38	2.520	< 24 H	claro	DG

EG: edad gestacional (semanas). Peso (gramos) ITU: infección del tracto urinario. DIU: dispositivo intrauterino. DG: diabetes gestacional. Des: desconocido. H: horas.

± 987 g (710-4.140), también se puede apreciar esta diferencia en dos grandes grupos en la figura 2: 7 RN < 1.500 g y 7 > 2.000g. En cuanto a la distribución por sexo no hay predominio entre hombres y mujeres (8 / 7).

Antecedentes obstétricos y parto: edad materna media: 31 \pm 6 años (17-40). Paridad media: 2 (1-5). El 40% fueron primíparas. En cuanto a la patología del embarazo se describe en la tabla I, destacar que sólo 4 no presentaron patología. Hubo dos embarazos gemelares, y existía antecedente de enfermedad previa materna en 3 casos.

Destacar el alto número de cesáreas con un 33% (5 casos), el 53% (8 casos) fueron partos espontáneos, y en dos se utilizó algún tipo de instrumentación. 5 casos tuvieron rotura prolongada de membranas, en 2 se desconocía cuando se produjo. Las características del líquido amniótico se describen igualmente en la tabla I.

Reanimación del RN: 4 niños precisaron intubación y 3 oxígeno con presión positiva intermitente (PPI). La puntuación media y rango del Apgar fue de 5 (3-9), 7 (3-10) y 8 (4-10) al 1º, 5º y 10º minutos respectivamente.

Factores de riesgo: todos los niños recibieron nutrición parenteral con una media de 11,4 días, recibieron proteínas 12 (80%), y lípidos 8 (53%). Sólo 3 niños habían recibido alimentación oral, 10 recibieron alimentación por sonda nasogástrica (SNG) y dos por sonda nasoyeyunal (SNY).

Todos recibieron antibioterapia intravenosa, 6 niños recibieron más de 4 tipos de antibióticos, con una media de 10 días (1-27). entre ellos se utilizó ampicilina, tobramicina, cefotaxima, amikacina, cloxacilina, vancomicina y clindamicina. 10

Tabla II Otros factores de riesgo conocido

Vías	C. Epicutáneo: 9 (60%) C.U. Arterial: 8 (53,3%) C.U. Venoso: 6 (40%) C. Epicraneal: 5 (33,3%)
Respiración	V. Mecánica: 10 (66,7%) Surfactante: 7 (46,7%) Cambio TET: 4 (26,7%)
Sondaje	SNG: 12 (80%) S. Vesical: 1 (6,7%) Otras sondas: 2 (13,3%)

C: catéter. U: umbilical. V: ventilación. S: sonda
SNG: sonda nasogástrica. TET: tubo endotraqueal

niños recibieron transfusiones de concentrados de hematíes y 2 de plasma fresco. 1 paciente fue sometido a recambio parcial de la volemia. 1 paciente precisó cirugía digestiva por perforación intestinal. Otros factores de riesgo se detallan en la tabla II.

Todos los RN presentaban patologías asociadas que necesitaban tratamientos enérgicos. Se detallan en la tabla III.

La edad media al diagnóstico fue de 13,4 (0-46) días, con un peso medio de 1.877 g. La mayoría de los niños, 8, se infectaron en la 2ª semana de vida, 3 casos fueron diagnosticados en la primera semana, infecciones connatales. Los otros 4 se diagnosticaron en la 3ª semana o posterior. (Tabla III).

Clínica: la sintomatología que presentaron los niños al diagnóstico fue inespecífica, destacando fiebre, empeoramiento del

Tabla III Patología asociada y clínica al diagnóstico

Paciente	EG	Edad	Patología	Clínica	Diagnóstico
1	27	18	Perforación intestinal	Bradycardia. Retención alimento. Hipoactivo	ITU
2	29	19	EMH III	Distensión abdominal. Terroso-ictérico	Sepsis
3	40	13	RGE. Hematemesis	Fiebre. Rechazo alimento. Irritabilidad. Quejido. Piel marmorata	Sepsis
4	40	6	Asp. meconial	Distrés respiratorio	Sepsis
5	27	11	EMH III. DBP		
6	27	1	Hemorragia pulmonar	Distensión abdominal. Oliguria. Hidronefrosis.	Sepsis
7	40	9	EMH III. DBP	Distrés respiratorio. Hipotensión	Sepsis
8	29	14	Asp. meconial	Desnutrición. Bradycardia. Distrés respiratorio	Sepsis
9	34	9	EMH II. DPB	Dependencia respirador	Sepsis
10	26	8	EMH IV	MEG. Esclerodermia. Exantema. Desaturaciones	Sepsis
11	40	16	EMH II. DBP	Bradycardias, apneas	Sepsis
12	27	14	Neumotórax	Fiebre	Sepsis
13	40	11	Sd. Prader-Willi	Bradycardia. IRA. Hiperglucemia	ITU
14	35	46	EMH IV. DBP. IRA	Fiebre, vómitos, anorexia	Candidemia
15	38	6	Sepsis stafilococo	Fiebre, palidez, piel marmorata	Sepsis
			Pseudoclusión	No	Candidemia
			ECN. DAP. Sepsis enterococo		
			Ictericia/exanguino		

EG: edad gestacional (semanas). Edad: días. EMH: enfermedad de membrana hialina. RGE: reflujo gastroesofágico. Asp: aspiración. DBP: displasia broncopulmonar. Sd: síndrome. IRA: insuficiencia renal aguda. ECN: enterocolitis necrotizante. DAP: ductus arterioso persistente. MEG: mal estado general.

estado general, alteraciones en la función respiratoria y situación hemodinámica y los cambios de coloración. Tabla III.

Las alteraciones analíticas al diagnóstico se exponen en la tabla IV, destaca la aparición de anemia y trombopenia en 7 casos, leucocitosis en 6, leucopenia en 3 y neutrofilia absoluta o relativa en 7. El ionograma fue normal en 10 de los casos, 3 casos con hiponatremia y destacar alteraciones analíticas compatibles con insuficiencia renal que sufrían dos de los pacientes previas a la infección por *Candida* (Pacientes 5 y 12).

Microbiología: se obtuvo hemocultivo positivo para *Candida* en 13 casos (86,7%), urocultivo y cultivo de catéter central en 5 casos (40%) respectivamente, cultivo de tubo endotraqueal (TET) en 2 (13,3%). Destacar la negatividad del cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) en los casos en los que se obtuvo. También se aislaron esporas en orina en 8 sedimentos, de ellos en 5 se cultivó *Candida* (C) posteriormente.

Gérmenes aislados: *C. albicans*: 11, *C. parapsilosis*: 3, *C. especie*: 1 (Tabla IV).

Tratamiento: la dosis total acumulada no sobrepasó los 80 mg/kg/días. La duración del tratamiento media fue de 21,13 días, oscilando desde 10 hasta 30 días. La negativización media del cultivo fue de 13 días, aunque la recuperación clínica fue más precoz. Los dos casos diagnosticados de candidemia se suprimió el tratamiento a los 10 y 12 días respectivamente, tras la negativización del cultivo y dada la buena evolución clínica. Se asoció 5-fluorocitosina al tratamiento de un paciente que persistía el hemocultivo positivo y no se obtenía mejoría clínica. La evolución tras el tratamiento fue: mejoría clínica y bacterioló-

gica en 9 pacientes, 4 pacientes evolucionaron de forma más tórpida, hubo dos exitus postratamiento por displasia broncopulmonar (DBP) severa. Hubo 1 caso con insuficiencia renal aguda (IRA) por obstrucción vías urinarias con hidronefrosis secundaria por patología no infecciosa que normalizó los parámetros analíticos tras el tratamiento, este paciente falleció a los 71 días de vida por DBP (Paciente 12).

Incidencias durante el tratamiento: la anemia fue la alteración analítica más frecuentemente observada, generalmente, en niños con muy bajo peso para la edad gestacional. Otro gran grupo lo ocupan las sobreinfecciones, las más frecuentes ocasionadas por estafilococos, también destacan sobreinfecciones por *Pseudomonas* e infecciones urinarias por *E. coli*. 4 pacientes no presentaron ninguna alteración durante el tratamiento. Así mismo, destacar que muchos de estos pacientes recibían otras medicaciones concomitantemente. En la figura 3 se puede apreciar la aparición de incidencias clínico-analíticas durante el tratamiento según el peso. La distribución según el momento de aparición a lo largo del tratamiento es variable, no existiendo una relación entre la observación de estas manifestaciones y la duración del tratamiento o la dosis acumulada (Tabla IV).

Discusión

La progresiva mejora de las técnicas de cuidados intensivos neonatales, ha aumentado la supervivencia de RNMBP, y con ello las infecciones por gérmenes oportunistas, a la cabeza de los cuales figura *Candida*. El 75% de ellas están producidas por

Tabla IV Pruebas complementarias. Tratamiento

Paciente	EG	Analítica	Cultivo	Germen	Dosis total	Días tto.	Evolución	Incidenias
1	27	anemia, neutrofilia, trombopenia	UC	<i>Candida albicans</i>	52,5	21	favorable	sobreinfección alt. PA hipertermia arritmia
2	29	anemia, neutrofilia, trombopenia	HC	<i>Candida especie</i>	67,5	26	favorable	anemia vómitos
3	40	leucocitosis, neutrofilia	HC, CC	<i>Candida albicans</i>	52,5	21	tórpida	sobreinfección flebitis
4	40	trombopenia	HC	<i>C. parapsilosis</i>	52,5	21	favorable	vómitos
5	27	leucocitosis, neutrofilia, anemia	HC, UC	<i>C. albicans</i>	61,5	24	tórpida	anemia alt.PA, uremia hipopotasemia
6	27	leucocitosis, neutrofilia, anemia	HC	<i>C. albicans</i>	52,5	21	Exitus a los 30 días de vida	anemia sobreinfección alt. PA
7	40	leucopenia	HC, TET	<i>C. albicans</i>	52,5	21	Favorable	
8	29	no	HC, TET	<i>C. albicans</i>	79,5	30	Tórpida	sobreinfección
9	34	no	HC, UC, CC	<i>C. albicans</i>	73,5	28	Tórpida	anemia sobreinfección hipopotasemia trombocitopenia
10	26	leucocitosis, anemia, trombopenia	HC, UC, CC, TET	<i>C. albicans</i>	70,5	27	Favorable	anemia, uremia hiponatremia
11	40	no	HC	<i>C. albicans</i>	52,5	21	Favorable	sobreinfección
12	27	leucocitosis, neutrofilia, anemia	UC, E.ocular	<i>C. albicans</i>	31,5	14	Tórpida Exitus a los 71 días de vida	anemia sobreinfección uremia trombocitopenia hiperglucemia
13	40	leucocitosis	HC, CC	<i>C. parapsilosis</i>	22,5	10	Favorable	
14	35	leucopenia, neutrofilia, anemia, trombopenia	HC, CC	<i>C. albicans</i>	49,5	20	favorable	hipertermia
15	38	leucopenia, anemia, trombopenia	HC	<i>C. parapsilosis</i>	28,5	12	favorable	anemia

EG: edad gestacional (semanas). UC: urocultivo. HC: hemocultivo. CC: cultivo de catéter. TET: cultivo de tubo endotraqueal. E: exudado. C: candida. Dosis total: mg/kg. Alt. PA: alteración de la presión arterial..

C. albicans, pero hay un aumento de la incidencia por *C. tropicalis* (10%) y *C. parapsilosis* (6%). En nuestra serie sigue siendo la *C. albicans* la más frecuente, y en 3 casos se aisló *C. parapsilosis*, coincidiendo con lo publicado en la literatura⁽⁶⁾.

Con respecto a la distribución por edad gestacional tenemos un alto número de pacientes RN a término con peso superior a

2.500 g que habían sido sometidos a técnicas agresivas debido a su patología de base. Así, destacamos un paciente sometido a exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia. Otro paciente presentó una hemorragia digestiva y deshidratación grave procedente de su domicilio con dos días de vida. 2 niños con síndrome de aspiración meconial que requirieron ventilación mecánica, una pseu-

dooclusión intestinal, y un síndrome de Prader Willi. Rabalais⁽⁶⁾ describe la afectación sistémica por *Candida* en niños > 2.500g, la incidencia se estima en un 0,6% de los niños ingresados en UCI neonatal, el 76% en relación a malformaciones congénitas mayores, con alta mortalidad debido a la patología de base. El resto de los pacientes eran RNMBP los cuales habían sido sometidos a diversas terapias intensivistas, todas relacionadas con aumento de la incidencia de infecciones oportunistas.

En cuanto a los factores de riesgo que presentaron los pacientes para la infección por *Candida* destacar que todos recibieron nutrición parenteral, antibioterapia y tuvieron catéteres centrales, el 80% transfusión de hemoderivados, el 66% intubación endotraqueal, el 53% tenían lípidos en su nutrición parenteral, y un niño había sido sometido a cirugía gastrointestinal. Todos estos factores están relacionados con la infección por *Candida* y han sido descritos ampliamente en la literatura^(2,3,7). Otros factores de riesgo que se han relacionado con la infección por *Candida* son erosiones en piel, parto vaginal, desnutrición, hiperglucemia, esteroides, aminofilina, colonización mucocutánea y gastrointestinal precoz y la hipotermia, situaciones que ocurren frecuentemente en niños sometidos a cuidados intensivos. Según Baley, la colonización intestinal por *Candida* en la UCI es de un 26,7% de RNMBP. La hipotermia debilita la respuesta inmune ya mermada en estos niños, afectando a la motilidad de los leucocitos, la fagocitosis y a la transformación de los linfocitos, también disminuye la capacidad asesina del leucocito para *Candida*^(1,8,9).

La mayoría de las infecciones diseminadas por *Candida* son asintomáticas, la fungemia puede ser la única manifestación de enfermedad invasora. Las manifestaciones clínicas de la IDC incluyen dificultad respiratoria, apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, hipotensión arterial, distensión abdominal, sangre oculta en heces e intolerancia a carbohidratos, que coincide con la presentada por nuestros pacientes (Tabla III). Las manifestaciones cutáneas se describen hasta en el 50-60% de los casos (rash difuso, dermatitis del pañal, abscesos pericatéter), sólo uno de los niños presentó un rash generalizado⁽²⁾. La infección meníngea ocurre en un 44% de los casos según Faix, la mayoría sin síntomas o signos neurológicos⁽¹⁰⁾. También se puede presentar afectación renal, endocarditis, osteoartritis, endoftalmía, neumonía y peritonitis. Destacamos ausencia de afectación del LCR en los casos analizados, por otra parte, no se le hizo punción lumbar a todos los pacientes dada la escasez de sintomatología neurológica, por lo que el número de afectación meníngea podría variar. Sólo un paciente presentó neumonía, y dos pacientes presentaron en el momento del diagnóstico alteraciones compatibles con fallo renal agudo. Se aisló *Candida* en el urocultivo de 5 pacientes (33,3%). El urocultivo positivo se asocia en un 57% de lactantes con IDC⁽¹¹⁾. En nuestra serie tenemos dos niños que presentaron urocultivo positivo con hemocultivo negativo para *Candida*, dos niños fueron diagnosticados de candidemia y el resto presentaron IDC.

Desde 1950, el tratamiento de elección para la candidiasis neonatal es la anfotericina B, la asociación de anfotericina B (AmB) (0,1-1 mg/kg/día) con flucitosina o 5-fluorocitosina (100-

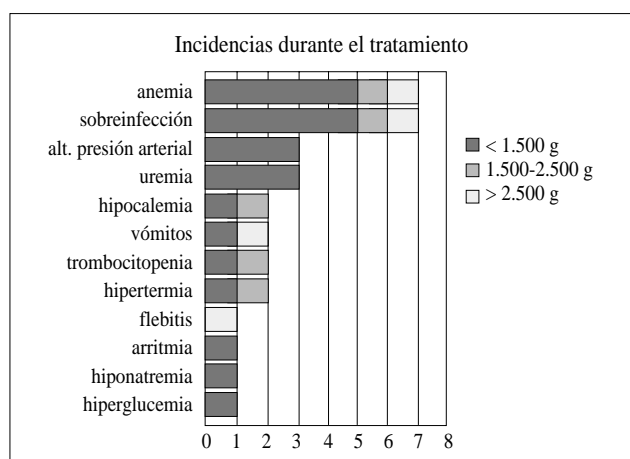


Figura 3. Incidencias durante el tratamiento según el peso.

150 mg/kg/día) es efectivo pero tienen un elevado número de efectos secundarios (hiperpirexia, hipotensión y lesión tubular renal)^(7,4). La nefrotoxicidad es el efecto más importante que limita su empleo clínico. Wiest y cols. describen un caso de un RN de 28 semanas de gestación y 900 g de peso en tratamiento eficaz con fluconazol intravenoso⁽¹²⁾. Bhardari describe otro caso en tratamiento con itraconazol oral⁽¹³⁾.

En el RN la filtración glomerular está disminuida como consecuencia del aumento de la resistencia vascular renal y los bajos valores de tensión arterial. También la función tubular está deprimida, con menor secreción de creatinina. La nefrotoxicidad asociada a AmB está mediada por vasoconstricción renal y toxicidad tubular directa. Esta nefrotoxicidad es dosis dependiente, aunque existe una gran variabilidad en los RN, sobre todo en los prematuros. El inicio de toxicidad se caracteriza por el aumento de creatinina sérica, oliguria e hipopotasemia, y su desarrollo lleva frecuentemente a la interrupción del tratamiento.

La anfotericina B es un macrólido poliénico de procedencia natural. Agente antifúngico de amplio espectro producido por ciertas cepas de *Streptomyces nodosus*. Su concentración mínima inhibitoria (CMI) oscila entre 0,03-2 µg/ml *in vitro*, activo frente a la mayoría de las cepas de hongos. Es insoluble en muchos solventes y su naturaleza química tiende a que resulte destructiva para las membranas de bicapa o a formar en estas membranas poros, lo cual constituye la base, tanto de su actividad letal contra las membranas fúngicas, como de su toxicidad. En los años 80, muchas investigaciones incorporaron anfotericina B en vehículos lipídicos para disminuir la toxicidad con similar eficacia. La AmB liposomal, consiste en la inclusión de la molécula de AmB en una doble capa lipídica de pequeñas esferas con un núcleo acuoso formando liposomas. Esto disminuye su toxicidad y aumenta su biodisponibilidad. Los liposomas son unilamelares con un tamaño de < 100 nm. La AmB se integra en la membrana bicapa del liposoma mediante la asociación no covalente con los fosfolípidos (fosfatidilcolina y diestearoilfosfatidilglicerol) y el colesterol que componen la membrana. Estudios

in vitro demuestran que las CMI de AmB L son comparables a las del fármaco libre, y la actividad fungicida de ambos fármacos no difieren significativamente⁽¹⁴⁾. La AmB provoca efectos deletéreos importantes sobre la función celular fagocitaria en el ser humano, con AmB L se necesitarían dosis muy superiores para provocar estos mismos efectos⁽⁵⁾. AmB L es muy estable en plasma, con una disociación demostrada *in vitro* < 5% durante un período de incubación de 72 horas⁽¹⁵⁾. Se acumula en los lugares de infección fúngica y se adhiere a la pared celular del hongo. Aquí libera la AmB que interactúan con la membrana celular del hongo uniéndose al ergosterol de su membrana, (por el que tiene mayor afinidad que por el colesterol de las membranas celulares humanas), deteriora la función de barrera con pérdida de protones y cationes de la célula, llevando a una disrupción metabólica y muerte celular. Sobre *Candida albicans* induce una cascada oxidativa que ocasiona la muerte celular. También destruye los hongos fagocitados por macrófagos⁽¹⁶⁾. Los niveles tisulares más elevados se encuentran en el hígado y bazo, siendo los niveles renales considerablemente menores que los obtenidos cuando se utiliza la AmB clásica. El volumen de distribución del fármaco es 4 veces menor que AmB clásica, con menor aclaramiento renal, ya que los liposomas no pueden ser filtrados por el glomérulo debido a su mayor tamaño, este mismo tamaño lo hacen escapar en una primera fase del sistema mononuclear fagocítico (SMF), con aumento de la vida media. A altas dosis se ha asociado a hepatotoxicidad en experimentación animal.

Se han descrito algunos trabajos en los que se demuestra la eficacia clínica del tratamiento con AmB L, las primeras publicaciones datan de 1990, haciendo referencia a pacientes inmunocomprometidos, oncológicos y afectos de SIDA, tanto en adultos, como en niños⁽¹⁷⁻²⁰⁾. En neonatología también se ha utilizado la AmB L. En 1992, se publica por primera vez la utilización de AmB L en dos RNMBP por septicemias por *Candida albicans* y aspergilosis diseminada, utilizando dosis de hasta 5 mg/kg/día sin efectos adversos⁽²¹⁾. Posteriormente, han aparecido otras publicaciones con tratamiento eficaz con AmB L en RN, sin efectos colaterales⁽²²⁾.

El primer artículo publicado en España relacionado con el uso de AmB L data de 1993⁽²³⁾, describe el tratamiento en 12 niños con edades entre 1 mes y 8 años, sin efectos secundarios atribuibles al uso del fármaco.

El tratamiento con AmB L está indicado ante la sospecha clínica de infección fúngica en el neonato, sin esperar los resultados de microbiología, para poder salvar la vida del paciente hay que actuar con rapidez. Las dosis utilizadas oscilan de 0,5-4 mg/kg/día. Para el tratamiento de meningitis por *Candida* se debe asociar flucitosina al tratamiento con AmB L y completar con fluconazol oral al menos 4 semanas⁽²⁴⁾. En nuestra serie, las dosis utilizadas máximas fueron de 4 mg/kg/día, con una dosis total acumulada máxima de 80 mg/kg, no sobrepasando las publicadas por otros autores de hasta 300 mg/kg⁽¹⁸⁾. Las ventajas del uso de AmB L respecto a la AmB clásica, son el menor tiempo de infusión y el uso de mayores dosis con menores efectos

secundarios al actuar selectivamente en el lugar infectado por el hongo, evitando su toxicidad sistémica, sobre todo en el riñón.

Los efectos secundarios descritos con el uso del AmB L son generalmente, de menor importancia y de más fácil manejo que los observados con el uso de anfotericina B: escalofríos, hiperpirexia, malestar general, hipotensión, hipocaliemia, aumento de la fosfatasa alcalina, tromboflebitis, dilatación cardíaca, disnea, confusión, anemia, trombopenia, hepatitis, colecistitis, náuseas, vómitos, flebitis local, lesión tubular renal reversible. Se han descrito casos de reacción anafiláctica, hipotensión, eritema y broncoespasmo, probablemente relacionado con los liposomas⁽²⁵⁻²⁷⁾ y un caso de toxicidad cardiopulmonar en adulto⁽²⁸⁾. Hay, concluye en su estudio que AmB L tiene una baja toxicidad aguda y pocos cambios renales⁽²⁹⁾. En nuestra serie las alteraciones encontradas durante el tratamiento son leves y en la mayoría de los casos no son atribuibles únicamente al uso del fármaco, puesto que se asocian, generalmente, a la propia prematuridad, como son la anemia y las alteraciones hemodinámicas. Otro capítulo importante son las sobreinfecciones que aparecen en pacientes sometidos a tratamientos antifúngicos, las cuales no han ensombrecido el pronóstico de la propia infección por *Candida*. Resaltar el aumento de urea con alteraciones hidroelectrolíticas encontradas en 3 de los pacientes, y que en ningún caso nos hizo suprimir el tratamiento, salvo disminuir la dosis utilizada y una vigilancia clínico analítica más frecuentes con evolución posterior favorable. Dos de esos pacientes presentaban fallo renal previo, uno de estos pacientes presentaba previamente hidronefrosis secundaria y respondió eficazmente al tratamiento. El otro paciente no tenía factores de riesgo para presentar aumento de creatinina y urea, por lo que se atribuyó al uso de AmB L. Otras alteraciones menores encontradas fueron vómitos, flebitis, trombocitopenia, hipertermia, hiponatremia, hipopotasemia, e hiperglucemia. 4 pacientes no presentaron ninguna alteración clínico-analítica. La mayoría de los hallazgos se encontraron en RNMBP, cuyo organismo al ser más inmaduro es también más vulnerable a las agresiones externas.

En una reciente publicación se destaca el tratamiento con AmB L en un pretérmino, observándose como efecto colateral un empeoramiento del patrón colestático previo, con dosis de 5 mg/kg/día, que desapareció al retirar el tratamiento⁽³⁰⁾. En nuestra serie no hemos observado alteraciones colestáticas.

Tollemar y cols., analizan la efectividad coste beneficio de las distintas formulaciones lipídicas con anfotericina B, comparándola con la convencional. Llegan a la conclusión de que existe una mayor experiencia con AmB L frente a las otras formulaciones, con un aumento de la tasa de supervivencia con menores efectos secundarios. También es efectivo en la profilaxis tras trasplante de médula ósea y hepático. No hay datos de su uso como profilaxis en RN⁽²⁷⁾.

Bibliografía

- 1 Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal Colonization in the Very Low Birth Weight Infant. *Pediatrics* 1986; **78**:225-232.

- 2 Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, Baer SC, Baker CJ. Invasive fungal dermatitis in the <=1000 gram neonate. *Pediatrics* 1995; **95**:682-687.
- 3 Botas CM, Kurlat I, Young SM, Sola A. Disseminated candidal infections and intravenous hydrocortisone in preterm infants. *Pediatrics* 1995; **95**:883-887.
- 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 Pediatrics* 1990; **116**:791-797.
- 5 Pallister CJ, Johnson EM, Warnock DW et al. In vitro effects of liposome-encapsulated amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B-deoxycholate (Fungizone) on the phagocytic and candidacidal function of human polymorphonuclear leucocytes. *J Antim Chemother* 1992; **30**:313-320.
- 6 Rabalais GP, Samiec TD, Bryant KK, Lewis JJ. Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:348-352.
- 7 Butler KM, Baker CJ. Candida: un microorganismo patógeno de importancia cada vez mayor en las casas cuna. *Pediatr Clin North Am* 1988; **3**:589-611.
- 8 Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Mucocutaneous and Invasive Candidiasis among Very Low Birth Weight (<1500 grams) Infants in Intensive Care Nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1989; **83**:101-107.
- 9 Kaplan M, Eidelman AI, Dollberg L, Abu-Dalu K. Necrotizing Bowel disease with Candida peritonitis following severe Neonatal Hipotermia. *Acta Paediatr Scand* 1990; **79**:976-979.
- 10 Faix RG. Systemic candida infections in infants in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement. *J Pediatr* 1984; **105**:616-622.
- 11 Ocete E, Loscertales M, Ruiz A, Carreño J, Mantas JA, Narbona E. Incidencia de infecciones por *Candida* en el recién nacido de muy bajo peso. Importancia de un diagnóstico precoz y valoración de las actitudes terapéuticas. *An Esp Pediatr* 1993; **39**:58-60.
- 12 Wiest DB, Fowler SL, Garner SS, Simons DR. Fluconazol in neonatal disseminated candidiasis. *Arch Dis Child* 1991; **66**:1002.
- 13 Bhandari V, Narang A. Oral itraconazol therapy for disseminated candidiasis in low birth weight infants. *J Pediatr* 1992; **120**:330.
- 14 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.
- 15 Adler-Moore JP, Fujii G, Lee MJA et al. In vitro and in vivo interactions of AmBisome with pathogenic fungi. *J Liposome Res* 1993; **3**:151-156.
- 16 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.
- 17 Zoubeck A, Emminger W, Emminger-Schmidmeiner W et al. Conventional vs. Liposomal Amphotericin B in immunocompromised children. *Pediatr Hemat Oncol* 1992; **9**:187-190.
- 18 López-Berestein G, Bodey GP, Fainstein V, Keating M, Frankel LS, Zeluff B, Gentry L, Mehta K. Treatment of systemic Fungal Infections with liposomal Amphotericin B. *Arch Intern Med* 1989; **149**:2533-2536.
- 19 Ringden O, Meunier F, Tollemar J, et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1991; **28**:73-82.
- 20 Ringdén O, Tollemar J, et al. High cure rate of invasive fungal infections in immunocompromised children using AmBisome. *Transplantation Proceedings* 1994; **26**:175-177.
- 21 Lackner H, Schwinger W, Urban C et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome) for treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low birth weight. *Pediatrics* 1992; **89**:1249-1261.
- 22 Sievers R, Neubauer P, Natzschka J. Liposomal amphotericin B in the treatment of a disseminated candida infection with encephalitis and osteoarthritis in a preterm neonate. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994; **142**:266-268.
- 23 Recuenco I, Ruano M, Torrecilla A, Sosa P, Recuero R, Alonso E, Jiménez ME. Experiencia en el uso de anfotericina B Liposomal en un hospital pediátrico. *Farm Clin* 1993; **10**:158-164.
- 24 Houmeau, Monfort-Gouraud M, Boccara JF, Badoual J. Méningite à *Candida*, chez un prématuré, traité par Amphotericine B liposomale et flucytosine. *Arch Fr Pediatr* 1993; **50**:227-230.
- 25 Laing RBS, Milne LJR, Leen CLS, et al. Anaphylactic reactions to liposomal amphotericin. *Lancet* 1994; **344**:682.
- 26 Aguado JM, Hidalgo M, Moya I, et al. Ventricular arrhythmias with conventional and liposomal amphotericin. *Lancet* 1993; **342**:1239.
- 27 Tollemar J, Ringdén O. Lipid formulations of Amphotericin B. Less toxicity but at what economic cost?. *Drug Safety* 1995; **13**:207-218.
- 28 Levine SJ, Walsh TJ, Martínez A, Eichacker PO, López-Berestein G, Natanson Ch Cardiopulmonary Toxicity after Liposomal Amphotericin B Infusion. *Ann Intern Med* 1991; **114**:664-666.
- 29 Hay RJ. Liposomal amphotericin B, AmBisome. *J Infect* 1994; **28**:35-43.