

Antimicóticos en niños

Elsa Vásquez del Mercado¹, Roberto Arenas¹.

¹ Sección de Micología, Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México

Dermatol Pediatr Lat 2007; 5(3): 155-164.

Resumen

Las micosis superficiales son padecimientos frecuentes en la infancia y para su manejo se pueden utilizar antimicóticos tanto tópicos como sistémicos. Sin embargo, en las últimas décadas, ha aumentado la población infantil susceptible a infecciones diseminadas o sistémicas por agentes oportunistas que ponen en riesgo la vida. Las principales son la candidosis y la aspergilosis. Se han desarrollado nuevos antimicóticos con espectros más amplios de acción y menor toxicidad, pero la mayoría de los reportes en la literatura se refieren a estudios hechos en adultos, cuyos resultados son extrapolados a la población pediátrica. La presente revisión tiene como objetivo condensar la información referente al uso de antimicóticos en niños, con énfasis en las diferencias farmacocinéticas con respecto a los adultos y las indicaciones principales para su uso.

Palabras clave: Candida; Aspergillus; Dermatofitos; Niños; Antifúngicos.

Abstract

Superficial mycoses are common in childhood, either topical or systemic antifungals can be used for treatment. However, in the past decade, the pediatric population at risk of a disseminated or systemic infection by opportunistic fungi has increased. The most important are candidiasis and aspergillosis. New antifungals, with a wider spectrum of action and less toxicity have been developed, nevertheless, most of the studies and reports of the literature focus on adults and the findings are extrapolated to children. The objective of this paper is to review what has been published on the use of antifungals in the pediatric age, focusing in pharmacokinetic differences regarding adults and current indications for this group of drugs.

Keywords: Candida; Aspergillus; Dermatophytes; Children; Antifungals.

Introducción

Las enfermedades fúngicas en la edad pediátrica no se limitan a las micosis superficiales, cada vez se reconocen más infecciones potencialmente mortales que surgen como complicaciones de los trasplantes de órganos, padecimientos oncológicos, patología neonatal, cirugía pediátrica o diversos estados de inmunosupresión ya sea patológica o iatrogénica. Por ello, es importante que el médico a cargo del cuidado de los niños esté familiarizado con el uso de los antimicóticos

en esta población, ya que en ocasiones la farmacocinética de dichos medicamentos es distinta a la de los adultos y puede conllevar a una falla terapéutica por dosificación inadecuada.

Desafortunadamente, son pocos los estudios de estos medicamentos en niños y la tendencia es extrapolar lo observado en adultos a la población pediátrica.

La intención de la presente revisión es ahondar en los aspectos farmacológicos y toxicológicos

Correspondencia:
Dra. Elsa Vásquez del Mercado,
Calzada Tlalpan 4800, Col. Sección
XVI, C.P. 14080, México, D.F.
Correo electrónico:
rarenas98@hotmail.com
Recibido: 23/08/07
Aprobado: 05/11/07

gicos, así como las indicaciones de los antifúngicos en pediatría, desde los más antiguos como la griseofulvina, hasta los más recientes como las equinocandinas o nuevos derivados azólicos.

Micosis en niños

Micosis superficiales. Las micosis superficiales tienen una alta frecuencia en la población pediátrica, llegando a representar entre un 7 y 15% de la consulta¹. En una revisión del Consenso Nacional de Micosis Superficiales en México² se observó que en las áreas rurales, la micosis superficial más frecuente es la tiña de la cabeza, mientras que en las ciudades es más común la tiña de los pies o la onicomicosis y en las costas la pitiriasis versicolor. En un estudio retrospectivo en la ciudad de México de 620 niños de un área urbana con micosis superficiales se encontró que las dermatofitosis predominan (83%) sobre las candidosis (15%) o la pitiriasis versicolor (2%). La edad juega un papel importante ya que en lactantes es más común la candidosis del área del pañal y la candidosis oral, mientras que en adolescentes lo que predomina es la onicomicosis y la tiña de los pies, en cambio en niños de tres a 12 años predomina la tiña de la cabeza³.

Micosis sistémicas. En cuanto a las micosis sistémicas, las dos más importantes son la candidemia y la aspergilosis:

Candidemia. La frecuencia observada por *C. albicans* es similar en los diferentes grupos de edad, sin embargo *C. parapsilosis* es más frecuente en los menores de un año y *C. glabrata* en los mayores a esta edad. En niños es más común observar complicaciones como choque séptico o meningitis que en los adultos⁴, especialmente a menor edad gestacional o menor peso al nacer y persiste por más tiempo que en adultos. También se han documentado diferencias en la susceptibilidad de las cepas a los antimicóticos encontrando que el fluconazol es menos activo contra *C. glabrata* en niños menores de un año y tiene mayor

actividad en niños mayores aunque en este grupo también se encuentran cepas altamente resistentes probablemente debido a una mayor exposición de los niños mayores al medicamento⁵.

Aspergilosis. Puede presentarse a nivel cutáneo o pulmonar. En general las especies más frecuentemente aisladas son *A. fumigatus* y *A. flavus*, seguidos de *A. nidulans* y *A. niger*⁶.

Antimicóticos

Los antimicóticos se clasifican en fungistáticos y fungicidas. Los primeros inhiben el crecimiento fúngico, como la griseofulvina o los azoles; y los segundos causan lisis de los hongos como la anfotericina B, 5 fluorocitosina, terbinafina y equinocandinas⁷. A continuación revisaremos los principales antimicóticos y la experiencia que se ha documentado de ellos en la población pediátrica.

GRISEOFULVINA

Se sintetizó en 1939 a partir del *Penicillium griseofulvum* como un antibacteriano, sin embargo su acción antifúngica se documentó en 1958. Es un medicamento fungistático que actúa contra dermatofitos y en menor grado contra *Sporothrix schenckii*. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la replicación de DNA y la mitosis. La consecuente alteración en la forma de las hifas hace que éstas se enroscuen y por lo tanto no puedan parasitar la queratina. Posee también una acción inmunomoduladora inhibiendo la migración de polimorfonucleares, disminuyendo la respuesta inmune celular y la transformación de linfocitos⁸.

Se absorbe bien por vía oral y su vida media es de 24 horas. Los efectos secundarios son poco frecuentes y generalmente leves como: manifestaciones gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal) y dermatológicas. Es un medicamento hepatotóxico. Se ha reportado depresión de médula ósea, cefalea, visión borrosa, somnolencia y ginecomastia en niños.

Al ser un inductor del citocromo p-450, interactúa con diversos fármacos acelerando su metabolismo o disminuyendo su absorción.

En la actualidad está indicado para dermatofitosis en cualquier localización a excepción de las uñas donde se requieren de tratamientos más largos y las recidivas son frecuentes. Se considera que continúa siendo el tratamiento de elección para la tiña de la cabeza⁹.

La dosis en niños es de 10 a 20mg/kg/día; su absorción mejora si se ingiere con alimentos ricos en grasas.

5-FLUOROCITOSINA

Es un análogo de citosina que se convierte en 5-fluorouracilo (5-FU) dentro de la célula fúngica e inhibe la síntesis de proteínas. Es altamente hidrosoluble y se absorbe bien tras la administración oral. El 90% se elimina a través del riñón.

No tiene actividad fungicida, sólo fungistática contra levaduras y algunos hongos dematiáceos¹⁰. La falla terapéutica, así como el desarrollo de resistencia se han documentado con la monoterapia. Por ello sólo debe utilizarse en combinación con otros antimicóticos, en especial con la anfotericina B ya que tienen una acción sinérgica. Es de especial utilidad en infecciones que afectan sitios donde la anfotericina B no penetra adecuadamente como líquido cefalorraquídeo, válvulas cardíacas o humor vítreo¹¹.

Como efectos colaterales, se presentan manifestaciones gastrointestinales y es capaz de producir supresión de médula ósea al convertirse en 5-FU.

Las indicaciones para su uso son meningitis criptocócica o candidótica.

No se cuenta con mucha información acerca de su uso en niños, sin embargo en recién nacidos parece haber una gran variabilidad interindividual en la farmacocinética compara-

do con lo que sucede en lactantes o niños mayores¹².

AZOLES

Los medicamentos de este grupo inhiben la síntesis de ergosterol, lo que produce una acumulación de sus precursores y como resultado alteración en la permeabilidad de la membrana y en la síntesis de quitina. Actúan a nivel de la 14 alfa esterol-desmetilasa. Se subdividen en compuestos imidazólicos entre los que se incluye al ketoconazol y los compuestos triazólicos como fluconazol e itraconazol, y la segunda generación representada por posaconazol y voriconazol.

Ketoconazol. Tiene un amplio espectro de acción que cubre dermatofitos, levaduras como *Candida* o *Malassezia* y hongos dimórficos causantes de micosis profundas. Tiene también un efecto inmunomodulador. Se absorbe bien por vía oral, especialmente después de los alimentos. Los fármacos que disminuyen la acidez gástrica inhiben su absorción.

Su metabolismo es hepático a nivel del citocromo p-450 por lo que presenta interacción con múltiples medicamentos. Entre los efectos secundarios leves se reportan alteraciones gastrointestinales, cefalea, vértigo, fotofobia o anemia. En adultos, cuando se utilizan dosis altas o por tiempo prolongado, se pueden presentar hepatitis medicamentosa o manifestaciones endocrinas por su efecto antiandrogénico como: ginecomastia, oligospermia o disminución de la libido¹³.

La dosis comúnmente utilizada es de 3-5mg/kg/día dividida en dos dosis, sin embargo existen estudios farmacocinéticos en niños que sugieren que dosis mayores, entre 7-10mg/kg/día, se requieren para alcanzar las concentraciones plasmáticas verdaderamente efectivas¹⁴. Asimismo, la presentación en suspensión tiene mejor absorción que las tabletas trituradas¹⁵.

En la actualidad es una alternativa para tratar micosis superficiales como candidosis, pitiriasis

versicolor o tiñas¹⁶, a excepción de la onicomiosis, ya que otros antifúngicos tienen mayores tasas de curación y menos recidivas¹⁷. Se han realizado estudios para su empleo en candidosis esofágica en niños con SIDA¹⁸ o como profilaxis en pacientes con neutropenia por quimioterapia¹⁹, sin embargo el ketoconazol ha sido reemplazado por los antimicóticos más recientes que cuentan con espectro más amplio y menor toxicidad.

Fluconazol. Este es el caso más representativo de diferencias en la farmacocinética entre niños y adultos. Se trata de un compuesto altamente hidrosoluble que existe en formulación oral e intravenosa. Alcanza concentraciones altas en líquido cefalorraquídeo y humor vítreo. Se elimina por riñón. En los niños la vida media plasmática es aproximadamente la mitad de la de los adultos y la eliminación es más rápida, por ello es necesario el incremento de la dosis para igualar la eficacia terapéutica¹¹. Se ha propuesto que en pacientes mayores de tres meses de edad la dosis se calcule a razón de 6 a 12mg/kg/día. Se debe considerar que el volumen de distribución es mayor en neonatos con una eliminación discretamente menor por lo que también requieren de un incremento en la dosis pero con disminución de la frecuencia de administración: cada 72 horas en las primeras dos semanas de vida y cada 48 horas en las segundas dos semanas⁵.

Inhibe parcialmente la isoenzima CYP3A4, y en forma mínima otras isoenzimas, por lo que si bien puede presentar interacciones medicamentosas, en general son menos frecuentes y relevantes¹⁰. Es un medicamento con una incidencia baja de efectos secundarios. Se puede encontrar una elevación asintomática de enzimas hepáticas que es reversible al suspender el medicamento, manifestaciones gastrointestinales (<10%) y dermatológicas (<2%).

Tiene un amplio espectro de acción que cubre levaduras (*Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*), dermatofitos y hongos dimórficos. No tiene acción contra *Aspergillus*.

En onicomiosis la administración es semanal por un período de tres a seis meses para las

uñas de las manos y de seis a nueve meses para las de los pies²⁰. Así mismo, existe evidencia para su empleo seguro en el tratamiento de la tiña de la cabeza, sin embargo no hay consenso acerca del régimen de dosificación ya que tanto el esquema continuo (diario) como el intermitente (semanal) han dado buenos resultados²¹.

Se considera el tratamiento de elección en meningitis por *Coccidioides immitis*¹⁰.

En el tratamiento de micosis sistémicas hay numerosos reportes de la utilidad de este medicamento en la candidosis invasiva encontrando tasas de respuesta entre 80 y 90% con diferencia significativa en la supervivencia en los neonatos tratados con fluconazol comparándolos con los que recibieron anfotericina B⁵. En los neonatos de alto riesgo con peso menor a un kilo se ha utilizado el fluconazol de forma profiláctica encontrándose una reducción significativa en la frecuencia de colonización o desarrollo de infección sistémica, aunque la mortalidad no se modificó^{22,23}, tampoco se encontró diferencia significativa en la incidencia de retraso en el desarrollo o discapacidad neurológica motora o sensitiva²³. En pacientes trasplantados de médula ósea, el fluconazol profiláctico reduce la incidencia de infección por *Candida* así como la de enfermedad injerto contra huésped¹¹.

Itraconazol. Se trata de un fármaco fungicida con amplio espectro de acción que cubre *Candida*, dermatofitos, hongos dimórficos, algunos dematiáceos y *Aspergillus*, pero no tiene acción contra zigomicetos o *Fusarium*¹⁰. Es un compuesto lipofílico, con alta unión a proteínas. La absorción por vía oral es inconsistente ya que disminuye si el ambiente estomacal no es ácido o si hay pérdida de integridad de las mucosas. Se elimina por vía hepática. Tiene una alta afinidad por la queratina manteniendo concentraciones elevadas en tejidos queratinizados, de ahí su utilidad en onicomiosis y tiña de la cabeza²⁴.

La dosis se calcula a 5mg/kg/día. En niños menores de cinco años se alcanzan concentra-

ciones séricas menores que en adultos tras la administración de la suspensión oral, por ello se recomienda dividir la dosis en dos tomas diarias de 2.5mg/kg. Tiene pocos efectos secundarios y en su mayoría son leves, en el 10% se presenta náusea y vómito y en el 5% elevación de transaminasas. Su mayor desventaja son las numerosas interacciones medicamentosas que presenta por ser inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4¹¹.

Aunque no está aprobado por la FDA para el tratamiento de micosis superficiales en niños, se ha reportado éxito en dermatofitosis, candidosis superficiales y pitiriasis versicolor. Para la onicomicosis puede utilizarse en esquema continuo o en pulsos (10mg/kg/día en dos dosis por una semana de cada mes durante tres meses). Tiene buena acción en la tiña de la cabeza causada tanto por *Microsporum* como *Trichophyton*²⁴.

Se considera de elección para la mayoría de las micosis subcutáneas y endémicas en pacientes inmunocompetentes¹⁰. La candidosis orofaríngea y esofágica también presenta buena respuesta, pero no hay estudios bien diseñados para evaluarlo en candidosis sistémica. Es un agente de segunda línea en el tratamiento de aspergilosis invasiva.

El itraconazol se utiliza frecuentemente como tratamiento de mantenimiento en pacientes inmunocomprometidos después de haber padecido una micosis sistémica. También se utiliza como agente profiláctico en pacientes con SIDA⁵, enfermedades hematológicas malignas²⁵ o posterior al trasplante de médula ósea y de forma empírica en pacientes neutropénicos con sospecha de micosis¹⁰.

Voriconazol. Es un compuesto triazólico de segunda generación, fungicida y de amplio espectro. Es fungistático contra *Candida* y fungicida contra *Aspergillus*¹⁰. No tiene acción contra zigomicetos. Su absorción es buena por vía oral, se une parcialmente a proteínas plasmáticas, alcanza buenas concentraciones en líquido cefalorraquídeo, es metabolizado en el hígado y eliminado por orina.

La mutación en el gen que codifica para la isoenzima CYP2C¹⁹, que se presenta en el 5-7% de los caucásicos y en el 20% de los asiáticos, origina una disminución en su metabolismo¹¹. Al ser sustrato e inhibidor de varias isoenzimas está sujeto a numerosas interacciones medicamentosas. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados son elevación de transaminasas, erupciones en la piel o fotosensibilidad. Los efectos secundarios visuales (visión borrosa, fotofobia) son la causa de que no se haya utilizado en neonatos, ya que no se sabe que efecto podría tener en la retina en desarrollo.

Este medicamento tiene una farmacocinética distinta (lineal) en niños que en adultos (no lineal). Los niños tienen una mayor capacidad de eliminación por kilo de peso. Por ello se requieren dosis mayores (4-7mg/kg) para que sean comparables con las dosis en adulto (3-4mg/kg). El régimen recomendado es de una dosis inicial de impregnación de 6mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa el primer día, seguido de 4mg/kg cada 12 horas en los siguientes días. En cuanto sea posible se cambia a vía oral con dosis de 100 ó 200mg dos veces al día en pacientes de menos o más de 40kg respectivamente⁵.

Se reportan tasas de respuesta parcial o completa de 43% para aspergilosis, 50% en candidemia y 63% en infecciones por *Scedosporium*. Se considera el agente de elección para aspergilosis invasiva¹¹, fusariosis, scedosporiosis y tratamiento primario de candidosis sistémica en pacientes no neutropénicos¹⁰.

Varios reportes sugieren su utilidad en las infecciones sistémicas por hongos hialinos o dematiáceos poco comunes y en infecciones micóticas sospechadas o probadas de niños inmunocomprometidos con falla a tratamientos convencionales¹⁰.

Posaconazol. Compuesto triazólico de segunda generación, estructuralmente relacionado al itraconazol, es fungicida. Su espectro de acción incluye dermatofitos, hongos dimórficos endémicos y oportunistas, incluyendo

agentes resistentes al itraconazol como *C. glabrata*, *C. krusei*, *Aspergillus terreus*, *Fusarium* spp y zigomicetos⁵.

La farmacocinética en niños parece ser similar a la de adultos. Tiene un amplio volumen de distribución con eliminación lenta, su vida media es de 18 a 24 horas y se elimina en las heces¹¹. Es un inhibidor del CYP3A4 pero no de otras isoenzimas por lo que tiene un menor índice de interacciones medicamentosas. Sólo existe la formulación vía oral y la dosis recomendada es de 400mg cada 12 horas. Entre los efectos secundarios, se reporta náusea, vómito, cefalea, dolor abdominal y diarrea.

En la actualidad está aprobado para tratamiento de primera línea en aspergilosis y fusariosis, de segunda línea en zigomicosis, cromoblastomycosis e infecciones fúngicas con falla a tratamientos previos, sobre todo coccidioidomicosis¹⁰. En niños se ha documentado su eficacia en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica²⁶ y la respuesta a posaconazol en pacientes con zigomicosis se ha reportado del 70%⁵. En pacientes con trasplante de médula ósea y enfermedad injerto contra huésped, el empleo de posaconazol reduce la incidencia de infección fúngica sistémica, especialmente de aspergilosis disminuyendo así el riesgo de muerte²⁷ por lo que es una buena opción para la profilaxis a dosis de 200mg tres veces al día.

TERBINAFINA

Este antimicótico fungicida pertenece al grupo de las alilaminas, que inhiben la epoxidación del escualeno impidiendo así la síntesis de lanosterol y ergosterol. Se absorbe bien por vía oral y es afín por los tejidos queratinizados. Su metabolismo es hepático, eliminándose principalmente por riñón. Su espectro de acción cubre dermatofitos, *Sporothrix schenckii*, *Scopulariopsis*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *P. carinii* y agentes de cromoblastomycosis^{7,28}.

Habitualmente se prescribe en dosis de 62.5mg/día para niños menores de 20kg y a

125mg/día para los que pesan entre 20 y 40kg. Sin embargo, en un estudio de niños con tiña de la cabeza, tratados con terbinafina, se encontró que este régimen produce concentraciones plasmáticas inferiores a su equivalente en adultos, por lo que se sugieren dosis de 125mg para niños menores de 25kg y de 187.5mg para los que pesan 25-40kg²⁹.

Es poco frecuente que se presenten efectos secundarios y en su mayoría son leves como: cefalea, somnolencia, náusea y vómito. La trombocitopenia, neutropenia y pancitopenia son más raros y se han reportado casos de lupus eritematoso subagudo medicamentoso. Tiene menos interacciones medicamentosas que los azoles.

Se trata de un medicamento efectivo y seguro, útil en el tratamiento de todas las tiñas²⁸. Es de segunda línea en el caso de tiña de la cabeza⁹, donde puede tener poca respuesta en casos originados por *M. canis*. En onicomicosis da buenos resultados utilizándose en esquema continuo en niños con o sin patologías asociadas como: diabetes, síndrome de Down e inmunodeficiencia³⁰.

ANFOTERICINA B

Junto con la nistatina, pertenece a la familia de los polienos. Su mecanismo de acción es la unión al ergosterol, lo que produce poros a través de la membrana, incrementando su permeabilidad y por ende permitiendo la fuga de nutrientes esenciales¹¹. Tiene buena actividad contra casi todos los hongos patógenos, aunque se ha reportado resistencia de agentes como *A. terreus*, y algunas especies de *Trichosporon*, *Scedosporium* o *Fusarium*¹⁰. La acción fungicida depende de su concentración en el sitio de infección. No penetra adecuadamente a líquido cefalorraquídeo. Su toxicidad viene de la unión a las membranas celulares humanas. En niños, la eliminación es más rápida, por ello es menor el índice de toxicidad glomerular que en adultos, no sucede así con la toxicidad tubular e hipocalcemia que pueden ser graves en la población pediátrica⁵. Es

común que se presenten efectos secundarios relacionados con su infusión como: fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, náusea, vómito y cefalea, por lo que se recomienda una infusión lenta y/o premedicación con hidrocortisona y acetaminofén.

Las nuevas formulaciones se unen preferentemente a lipoproteínas de baja densidad, son liberadas más lentamente al riñón y por eso son menos tóxicas¹¹.

A pesar de su antigüedad, la dosis óptima y la duración del tratamiento con anfotericina B no han sido establecidas. En la práctica, esto depende de la enfermedad subyacente, extensión de la infección o factores de riesgo. Habitualmente se inicia con 0.7-1 mg/kg/día, reduciéndola si se presenta nefrotoxicidad.

El desarrollo de nuevos y más seguros antifúngicos ha ido desplazando a la anfotericina B convencional (ABC). Sus indicaciones actuales son: candidosis diseminada en neonatos e inducción del tratamiento para meningitis criptocócica¹⁰.

NUEVAS FORMULACIONES DE ANFOTERICINA B

La eficacia antifúngica no necesariamente es superior a la ABC, su prescripción depende básicamente de la intención de reducir la nefrotoxicidad o la toxicidad relacionada a su infusión⁵. Algunos estudios han mostrado respuesta parcial o completa del 56 a 78% en aspergilosis y 81 a 89% en candidosis³¹.

Anfotericina B de dispersión coloidal. En niños prematuros con candidiasis, no se encontró diferencia en el tiempo para su resolución o la mortalidad final al compararla con la ABC. La nefrotoxicidad se presenta en alrededor del 12% en niños. La dosis recomendada es de 7-7.5 mg/kg/día¹⁰.

Anfotericina B complejo lipídico. No se han documentado variaciones de la farmacocinética en niños con respecto a los adultos. Se uti-

liza a 2.5-5 mg/kg/día. En niños con infección fúngica resistente a tratamiento convencional se observó una respuesta completa o parcial del 70%³². Se recomienda en el manejo de candidosis neonatal¹⁰.

Anfotericina B liposomal. Se realizó un estudio comparativo de régimen de 3 mg/kg/día contra 10 mg/kg/día, no encontrándose mayor eficacia a mayor dosis, pero sí un leve incremento en la toxicidad. Sin embargo, otros estudios muestran que las dosis entre 7.5 y 10 mg/kg/día son bien toleradas por los pacientes pediátricos. Está aprobada para el tratamiento de micosis invasoras que no respondan a ABC y para el tratamiento empírico en pacientes neutropénicos. Hay suficiente evidencia para apoyar su uso en aspergilosis diseminada, candidosis y zigomicosis³³.

EQUINOCANDINAS

Se trata de una clase nueva de antimicóticos con un mecanismo de acción diferente que consiste en inhibir la síntesis de 1,2-beta-D-glucano que es un componente de la pared celular de mucha importancia para la estabilidad osmótica, crecimiento y división celular¹⁰. Son fungicidas contra *Candida* y fungistáticos contra *Aspergillus*. No son metabolizadas por citocromos lo que disminuye las interacciones medicamentosas¹¹.

CASPOFUNGINA

Este medicamento tiene diferencias farmacocinéticas significativas en niños. La vida media es una tercera parte de la del adulto. Presenta alta unión a proteínas, se distribuye en todos los tejidos, incluyendo sistema nervioso central y se excreta por el hígado¹⁰. La dosis para niños se debe calcular en base al área de superficie corporal, ya que en base al peso se producen concentraciones séricas subóptimas y por lo tanto el potencial de falla terapéutica^{5,35}. No se conoce una dosis máxima tolerada y los efectos secundarios son poco frecuentes y leves como cefalea, náusea, vómito y

elevación reversible de transaminasas. Se recomienda una dosis de impregnación de 70mg/m² el primer día y después 50mg/m²/día. Presenta interacción con tacrolimus y ciclosporina A.

Se considera igual de efectiva que la anfotericina B en candidosis sistémica, sin diferencia significativa entre las tasas de curación y mortalidad. En aspergilosis invasora se puede utilizar como segunda línea con respuesta parcial o completa del 45-55%¹¹.

MICAFUNGINA

Las concentraciones séricas en niños son menores, la vida media más corta y la eliminación más rápida. Estos valores se van haciendo similares a los del adulto en cuanto el niño va creciendo y aumentando de peso³⁶. Por ello se sugiere que en niños menores de ocho años se administre una dosis mayor. Las dosis utilizadas varían entre 0.75 y 2mg/kg/día, sin embargo no existe una dosis establecida para niños. Este medicamento aún no ha sido aprobado por la

FDA para su uso en la población pediátrica. Existen reportes de su uso en combinación con otro antimicótico en niños con trasplante de médula ósea y aspergilosis diseminada con respuesta del 37.5% y en candidosis sistémica refractaria del 72%⁵. La micafungina ha sido evaluada como profiláctico en pacientes con trasplante de médula ósea con una efectividad del 80% comparado con el 73% de fluconazol³⁴. No existen reportes de su uso en neonatos.

ANIDULAFUNGINA

La farmacocinética es similar en niños y adultos. La dosis se calcula en base al peso, de 0.75-1.5mg/kg/día⁵. Se ha documentado éxito en la terapia de candidosis esofágica en el 95% y también está aprobada en el tratamiento de candidosis diseminada en pacientes no neutropénicos. No hay datos de su uso en neonatos³⁵.

En el siguiente cuadro se resume las indicaciones y dosificación de antimicóticos en pacientes pediátricos.

Cuadro 1. Indicaciones y dosificación de antimicóticos en la población pediátrica.

Medicamento	Indicaciones	Dosis en niños
Griseofulvina	Dermatofitosis. Elección para tiña de la cabeza.	10-20mg/kg/día VO
Ketoconazol	Pitiriasis versicolor, dermatofitosis.	3-5mg/kg/día, 7-10mg/kg/día VO
Itraconazol	Micosis superficiales, micosis subcutáneas y endémicas	5mg/kg/día VO
Fluconazol	Micosis superficiales, candidosis esofágica o diseminada, meningitis por <i>Coccidioides immitis</i> . Profilaxis contra candidosis.	6-12mg/kg/día VO o IV
Voriconazol	Aspergilosis diseminada, candidosis invasora en pacientes no neutropénicos. Infecciones por <i>Fusarium</i> o <i>Scedosporium</i> .	200mg VO ó 6mg/kg IV (1er día) y 100mg VO ó 4mg/kg IV (días posteriores)
Posaconazol	Profilaxis contra infecciones fúngicas en transplantados de médula ósea, leucemia mieloide aguda o enfermedad injerto contra huésped. Segunda línea para aspergilosis, fusariosis, cromoblastomicosis o coccidioidomicosis.	400mg VO cada 12 horas. Profilaxis 200mg VO cada ocho horas
Terbinafina	Dermatofitosis	20-40kg de peso: 125mg/día VO <20kg de peso: 62.5mg/día VO
5 Fluorocitosina	Terapia combinada en cromoblastomicosis, meningitis por <i>Cryptococcus</i> o <i>Candida</i> .	100mg/kg VO en tres o cuatro dosis
Anfotericina B	Micosis invasoras. Candidosis diseminada, meningitis criptocócica.	0.5-1mg/kg/día IV
Formulaciones lipídicas Anfotericina B	Micosis invasoras refractarias o por intolerancia a anfotericina B convencional. Terapia empírica en pacientes neutropénicos.	Dispersión coloidal 5-7.5mg/kg/día IV Complejos lipídicos 2.5-5mg/kg/día IV Liposomal 3-5mg/kg/día IV
Caspofungina	Candidosis diseminada en pacientes no neutropénicos. Profilaxis en neutropénicos con fiebre. Segunda línea en aspergilosis.	70mg/m ² IV (día 1) y 50mg/m ² IV (días posteriores)
Anidulafungina	Candidosis diseminada en pacientes no neutropénicos. Candidosis esofágica.	0.75-1.5mg/kg IV
Micafungina	Profilaxis en transplantados de médula ósea, candidosis esofágica	0.5-3mg/kg/día IV (no estandarizada)

Nota: Debe considerarse que varios antimicóticos no están aprobados por la FDA para su uso en la población pediátrica, asimismo, las dosis aquí mencionadas son las reportadas en estudios clínicos o recomendadas por algunos autores.

Referencias bibliográficas

1. Elewski B. Cutaneous mycoses in children. *Br J Dermatol*. 1996;134(Suppl 46):7-11.
2. Segunda Revisión del Consenso Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de las Micosis Superficiales. 2003-2004. UNAM.
3. Vázquez del Mercado E, Arenas R. Datos epidemiológicos y etiológicos de las micosis superficiales en los niños de un servicio de dermatología de la Ciudad de México. *Dermatol Rev Mex*. 2004;48:295-9.
4. Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, et.al. A 9-year study comparing risk factors and the outcome of paediatric and adults with nosocomial candidaemia. *Mycopathologia*. 2005;160:111.
5. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin N Am*. (2006)20: 663-78.
6. Steinbach WJ. Pediatric Aspergillosis: disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:358.
7. Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 2a ed. México. McGraw-Hill. 2003.
8. Becker LE. Griseofulvin. *Dermatol Clin*. 1984;2:115-20.
9. Bennet ML, Fleischer AB, Loveless JW, Feldman SR. Oral griseofulvin remains the treatment of choice for tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2000;17:304-9.
10. Chiou CC, Walsh TJ, Groll AH. Clinical pharmacology of antifungal agents in pediatric patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2465-89.
11. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:895-915.
12. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, et.al. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990;116:791-7
13. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 2a Edición. Méndez Editores. 2000. México.
14. Martínez-Roig A, Torres-Rodríguez JM, Bartlett-Coma A. Pharmacokinetics of ketoconazole and treatment evaluation in candidal infections. *Arch Dis Child*. 1984;59:1068-71.
15. Ginsburg CM, McCracken GH Jr, Olsen K. Pharmacology of ketoconazole suspension in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;23:787-9.
16. Bardare M, Tortorano AM, Pietrogrande MC, Viviani MA. Double blind study of ketoconazole and griseofulvin in dermatophytoses. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:37-40.
17. Tosti A, Piraccini BM, Iorizzo M. Management of onychomycosis in children. *Dermatol Clin*. 2003;21:507-9.
18. Hernández-Sampelayo T. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children. Multicentre study group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:340-4.
19. Benhamou E, Hartmann O, Nogués C. et.al. Does ketoconazole prevent fungal infection in children treated with high dose chemotherapy and bone marrow transplantation? Results of a randomized placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7:127-31.
20. Gupta AK, DeRosso JQ. Management of onychomycosis in children. *Postgrad Med*. 1999;Spec No:31-7.
21. Gupta AK, Cooper EA, Montero-Gei F. The use of fluconazole to treat superficial fungal infections in children. *Dermatol Clin*. 2003;21:537-42.
22. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et.al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001;345:1660.

23. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. CleriheW L, Austin N, McGuire W. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD003850.
24. Gupta AK, Cooper EA, Ginter G. Efficacy and safety of itraconazole use in children. *Dermatol Clin*. 2003;21:521-35.
25. Boogaerts M, Maertens J. Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. *Drugs*. 2001;61(Suppl):39-47.
26. Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1684.
27. Ullmann AJ LJ, Vesole DH, Chandrasekar P, et.al. A multicenter trial of posaconazole vs fluconazole for the prophylaxis of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with GVHD. *Mycoses*. 2005;48(Suppl 2): 26-27.
28. Gupta AK, adamiak A, Cooper EA. The efficacy and safety of terbinafine in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:627-40.
29. Herron J, Fallon-Friedlander S, Hauffe S, et.al. Pharmacokinetics of terbinafine in young children treated for tinea capitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:886-91.
30. Gupta AK, Ryder JE, Lynch LE, et.al. The use of terbinafine in the treatment of onychomycosis in adults and special populations: a review of the evidence. *J Drugs Dermatol*. 2005;4:302-8.
31. Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, et.al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;18:702.
32. Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, et.al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(3):242-6.
33. Cornely OJ, Bresnik M, Herbrecht R. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289-97.
34. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et.al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1407.
35. Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs*. 2007;9:311-21.
36. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:484.