

# Usos clínicos de la anfotericina B (2ª Parte)

DR. JOSÉ DE JESÚS CORIA LORENZO,\* DR. OSCAR VÁZQUEZ TSUJI,\*\*  
DRA. MARTHA ROSIBELL CASTILLO,\*\*\* DRA. TERESITA CAMPOS RIVERA\*\*\*\*

## 4. Histoplasmosis

Aunque la AnB continúa siendo eficaz para tratar la histoplasmosis, se puede emplear itraconazol en los casos leves. La histoplasmosis pulmonar aguda generalmente no requiere tratamiento específico, pero si es sintomática y el paciente no tolera los azoles, se pueden usar dosis bajas de AnB. En lactantes y niños mayores la histoplasmosis puede ser severa, con gran tendencia a la diseminación. En ellos los procesos agudos, responden favorablemente a la AnB, con dosis máximas de 1 mg/kg/día casi al tercer día. Se puede continuar la terapia de siete a 19 días.

La AnB se usa siempre para la histoplasmosis diseminada, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, pues la mortalidad en ellos es mayor del 80%. Se alcanza una curación clínica del 90%<sup>36</sup>. Para niños la dosis es de 1 mg/kg/día por seis semanas. En pacientes con VIH e histoplasmosis diseminada se obtiene buena respuesta clínica a la AnB con dosis totales de 1 a 2 g<sup>37</sup>.

## 5. Blastomicosis

Hay diferencias de opinión respecto al tratamiento de la blastomicosis pulmonar autolimitada. Algunos autores recomiendan diferir el tratamiento y observar la evolución del cuadro durante dos semanas; otros recomiendan tratar a todos los pacientes debido al riesgo de exacerbación pulmonar aguda y de enfermedad extrapulmonar crónica<sup>38</sup>. La droga de elección para el paciente inmunocomprometido, con infecciones que ponen en peligro la vida o con enfermedad del sistema nervioso central, es la AnB.

\* Adscrito al Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

\*\* Jefe del Servicio de Parasitología y Micología, Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\* Residente de Cuarto año de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

\*\*\*\* Adscrito al Servicio de Parasitología y Micología, INP.

Correspondencia: Dr. José de Jesús Coria Lorenzo. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Recibido: abril, 1999. Aceptado: octubre, 1999.

El paciente inmunocomprometido debe recibir por lo menos 1 g de AnB seguida por lo menos de seis meses de terapia oral con azoles. Powell y cols. recomiendan que todos los niños con blastomicosis sean tratados con AnB sin esperar que la enfermedad se autolimita. Por otro lado, el itraconazol puede reemplazar el tratamiento primario de una blastomicosis no complicada incluso en pacientes inmunocomprometidos<sup>39</sup>.

## 6. Coccidioidomicosis

Muchos pacientes con infección pulmonar primaria no requieren tratamiento a menos que haya una infección sistémica severa, persistencia de los síntomas por más de seis semanas, enfermedad subyacente o inmunodeficiencia, ya que en esos casos aumenta el riesgo de diseminación de la enfermedad. El tratamiento de una neumonía coccidioidal persistente o una enfermedad cavitaria pulmonar crónica se ha tratado tradicionalmente con AnB IV a la dosis inicial de 1 a 1.5 mg/kg/día; luego 1 a 1.5 mg/kg tres veces a la semana hasta completar una dosis total de 1 a 2.5 g; al mismo tiempo se valora la necesidad de remover quirúrgicamente la cavidad<sup>40</sup>.

La enfermedad extrapulmonar siempre requiere tratamiento. La enfermedad diseminada está sujeta a remisiones y exacerbaciones espontáneas, por lo que es difícil evaluar el efecto del tratamiento. El paciente inmunocomprometido o infectado por VIH siempre debe tratarse; sin embargo, la supervivencia de este último no es mayor de un mes. Una forma de diseminación es la meningitis, con supervivencia de dos años sin tratamiento, por lo que su manejo representa un problema especial, dado que la AnB penetra mal al SNC y la obstrucción al flujo del LCR puede causar hidrocefalia no comunicante, lo que dificulta la erradicación; por ello la terapia puede durar años o ser indefinida. Se recomienda la administración directa de AnB en el LCR junto con AnB IV (0.5 a 1.0 g). La administración por vía lumbar debe ser de 0.5 mg de AnB en 5 mL de solución salina hipertónica con el paciente inclinado sobre una tabla para asegurar el paso de la AnB hacia

el área basilar. Se sugiere administrar simultáneamente hidrocortisona a razón de 25 mg para reducir la reacción local y complicaciones que puedan limitar esta forma de tratamiento. La AnB también puede usarse por vía intraventricular mediante un reservorio de Ommaya, particularmente usado cuando hay evidencia de diseminación hacia el espacio ventricular y obstrucción del LCR. La dosis y duración de la terapia intraventricular depende de la respuesta a la infección; en algunos casos la terapia supresiva directamente dentro del LCR puede requerir años o toda la vida. El tratamiento se inicia con 0.01 mg y aumentos graduales hasta 1.5 mg en tanto sean toleradas. La AnB se administra tres veces por semana durante tres meses o hasta que los leucocitos en el LCR sean menores de 10 células/mm<sup>3</sup>; así, la dosis podrá reducirse a una vez por semana por varios meses y gradualmente disminuirse a una vez cada seis semanas. Se sugiere revisar el LCR regularmente para detectar recaídas. La terapia debe continuar por lo menos un año después de la normalización de los parámetros del LCR <sup>41</sup>.

La artritis coccidioidomycótica crónica debe tratarse con AnB IV o con alguno de los azoles, con sinovectomía, inmovilización y AnB intraarticular. Para articulaciones grandes la dosis es de 15 a 50 mg instilada intraarticularmente tres veces por semana por dos semanas, luego semanalmente por seis semanas, seguida de aplicaciones intraarticulares cada dos semanas por cuatro meses. Generalmente se recomiendan 5 a 15 mg inyectados en los espacios intraarticulares <sup>42</sup>.

### 7. Paracoccidioidomycosis

Esta micosis está limitada a América Latina. Es difícil de tratar y la AnB sola no es curativa. La dosis total recomendada en casos graves cuando la terapia oral ha fracasado, es de 1.2 a 3.0 g; debe continuarse el mantenimiento con sulfonamida o algún azol (principalmente ketoconazol o itraconazol). No se ha determinado el tiempo de mantenimiento <sup>43</sup>.

### 8. Mucormicosis (zygomycosis, ficomicosis)

El nombre de zygomycosis designa a todas las infecciones micóticas de dos órdenes de la clase *Zygomycetes* (*Phycomycetes*) llamados los Mucorales y los Entomophtorales. La mucormicosis es una enfermedad grave, que ocurre principalmente en huéspedes inmunocomprometidos, como pacientes con leucemia, trasplantados de médula ósea y diabéticos. Tiene alta mortalidad. Afecta sobre todo vasos sanguíneos rinocerebrales, pulmonares o gastrointestinales. La

enfermedad diseminada es resultado de progresión de la infección pulmonar o de diferentes órganos. Existe una forma cutánea usualmente asociada con traumatismos leves y diabetes; también se han descrito brotes debidos a contaminación de vendajes elásticos <sup>44</sup>.

La mucormicosis puede ser causada por siete familias patogénicas del orden Mucorales: *Mucoraceae*, *Cunninghamellaceae*, *Saksenaeaceae*, *Montierellaceae*, *Syncephalastraceae*, *Apophysomyceae* y *Thamnidiceae*. Los mucorales incluyen los géneros *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor* y *Rhizopus*, que son los más comúnmente aislados. La mucormicosis invasiva es relativamente refractaria al tratamiento médico solo y se requiere reversión de las condiciones predisponentes subyacentes: acidosis en el paciente diabético, neutropenia o inmunosupresión en el paciente leucémico postrasplantado. La mucormicosis invasiva se manifiesta como enfermedad rinocerebral. La AnB es el más confiable de los agentes contra la mucormicosis. Después de una dosis de prueba de 1 mg, la dosis debe incrementarse rápidamente hasta alcanzar 0.70 a 1.0 mg/kg. La duración del tratamiento no se ha establecido; debe ser individualizada según la respuesta clínica.

Hamill y cols. recomiendan que cuando la dosis acumulada es de 1,500 mg de AnB, se debe tomar una biopsia después de cada incremento de 500 a 750 mg; si existe evidencia histológica de infección, se recurre a la desbridación y se debe continuar la AnB. La combinación sinergista de AnB y rifampicina es valiosa contra la especie *Rhizopus* <sup>45</sup>.

### 9. Esporotricosis

Se recomienda el uso combinado de cirugía más AnB para las formas de infección sistémica articular o pulmonar. El yoduro de potasio no es eficaz para la enfermedad pulmonar ni sistémica. Cuando la AnB se usa sola, cura el 35% de los casos. La resección quirúrgica total es la mejor terapia para la esporotricosis pulmonar <sup>46</sup>.

Se recomienda una dosis acumulada total de 2 a 3 g de AnB. Desgraciadamente la AnB no es eficaz en infecciones cutáneas leves o infecciones linfocutáneas que usualmente responden al yoduro de potasio oral. Puede emplearse el itraconazol en los casos de intolerancia o resistencia al yoduro de potasio <sup>47</sup>.

### 10. Meningoencefalitis amibiana primaria

Esta infección debida a *Naegleria fowleri* es rápidamente mortal y de la mitad de los casos informados, sólo se han descrito cinco supervivientes <sup>48</sup>, de los cuales,

cuatro se trataron con AnB y uno recibió AnB intratecalmente. Los informes más recientes confirman que a pesar del inicio temprano de AnB IV e intraventricular la mortalidad es alta. El cuarto paciente referido recibió altas dosis de AnB IV intratecal, más miconazol IV e intratecal, así como rifampicina oral; el quinto paciente recibió una combinación de AnB IV a 0.5 mg/kg/día por 14 días y un mes de rifampicina oral junto con ketoconazol. Otros autores han recomendado el uso de AnB, rifampicina, miconazol y tetraciclinas en diversas combinaciones por vía intratecal<sup>49</sup>.

### 11. Leishmaniasis

La leishmaniasis visceral (Kala-azar) es una infección oportunista en el paciente inmunocomprometido, como en el caso de pacientes con VIH, en quienes la respuesta a los antimoniales es menor del 75% y el porcentaje de recaída hasta de 40%<sup>50</sup>. Los pacientes en quienes el manejo con antimoniales pentavalentes ha fallado o en quienes se ha desarrollado resistencia al medicamento, deben ser tratados con AnB a la dosis de 0.5 mg/kg/día o 1 mg/kg en días alternos durante ocho semanas; en algunos casos se ha empleado durante seis meses. La AnB es una alternativa eficaz en pacientes con leishmaniasis mucocutánea (leishmaniasis cutánea, debida a *L. mexicana* o *L. braziliensis*) en donde se ha presentado falla o recaída a pesar del tratamiento con antimonio. Una dosis de 0.5 mg/kg/día o de 1 mg/kg en días alternos hasta llegar a un total de 1.5 a 2 g es lo indicado. El uso de AnB liposomal en estos casos ha mostrado eficacia superior y toxicidad reducida. Se ha recomendado un régimen de Amphotec (ABCD) de 2 mg/kg/día por siete días<sup>51,52</sup>. Seaman y cols. han sugerido que un régimen óptimo de AnB liposomal para leishmaniasis visceral complicada por recaída después de un tratamiento con antimonio o resistencia al antimonio es de 4 mg/kg en días alternos: 0, 3, 6, 8, 10 y 13. También se ha usado complejo lipídico de anfotericina B, aparentemente con un porcentaje de curación del 100%, a las dosis de 3 mg/kg/día por cinco días en pacientes que no responden o presentan recaída después de cuatro a ocho semanas de terapia con antimonio pentavalente<sup>53,54</sup>.

### 12. Cromomicosis (cromoblastomicosis)

Esta infección micótica ocurre más frecuentemente en regiones tropicales y subtropicales; es causada por un hongo *demateaceos* como *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladospirium carionii* y *Phialophora verrucosa*. Su tratamiento es difícil, debido a que a menudo el hongo es resistente

a la AnB. Existen informes del uso intravenoso de AnB, en forma tópica o intralesionalmente<sup>55</sup>.

La 5-fluocitocina puede ser eficaz combinada con AnB. El tratamiento recomendado con AnB en adultos es de 50 mg IV en días alternos y 5-fluocitocina a la dosis de 70 a 100 mg/kg/día en cuatro dosis, con una duración total de seis a doce meses<sup>56</sup>.

## DISCUSIÓN

La anfotericina B es estructuralmente similar a la membrana de los esteroides y su principal mecanismo de acción es a través de la interacción con estas membranas; favorece la creación de poros en la membrana externa del hongo. Por ello los resultados clínicos de la anfotericina B se deben a la mayor afinidad de la droga por el ergosterol (presente en la membrana celular micótica) que por el colesterol (principal esteroide en membranas celulares de mamíferos)<sup>57</sup>. Para tratar las patologías por estos hongos algunos recomiendan la anfotericina asociada a intralipid. La anfotericina B con complejo lipídico (ABLC, ABELLET) se usa para reducir la toxicidad y optimar la dosis de anfotericina en infecciones fúngicas invasivas. El ABLC consta de anfotericina con dos lípidos 1:1. Recientemente se aprobó por la FDA para pacientes refractarios o intolerantes a la terapia convencional<sup>58</sup>.

En un estudio comparativo con anfotericina B convencional más ABLC, 231 pacientes con candidiasis severa presentaron un porcentaje de respuesta parecido: 65% en los tratados con ABLC y 61% con anfotericina B; sin embargo, la nefrotoxicidad fue mucho menor con ABLC. Se han propuesto varios mecanismos para reducir la nefrotoxicidad: el primero propuesto por Mehta y cols. es por transferencia selectiva moderada por lípidos de ABLC a la membrana celular fúngica. El segundo es la concentración relativamente reducida de anfotericina B lipídica en el riñón (Jannoff y cols.). El tercer mecanismo es la degradación selectiva del complejo lipídico por lipasa y fosfolipasa derivada del hongo, las cuales liberan anfotericina B directamente dentro de las células fúngicas. El cuarto mecanismo propuesto por López Berenstein y cols. refiere que la unión preferencial del ABLC es a lipoproteínas de alta densidad, en comparación de la convencional, que se une a lipoproteínas de baja densidad<sup>59</sup>. Se ha considerado últimamente que si se usa intralipid asociado a la ANB disminuye marcadamente la nefrotoxicidad cuando la ANB se utiliza sola. Se sugiere que la anfotericina puede mez-

clarse con intralipid al 20% a razón de 120 mL por cada 50 mg de anfotericina y administrarse en infusión convencional.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hamilton-Miller JMT. Sterols from polyene-resistant mutants of *Candida albicans*. J Gen Microbiol 1972;73:201.
- Dutcher JD. The discovery and development of amphotericin B. Dis Chest 1968;54:40.
- López-Berenstein G. Liposomes in infectious disease: Present and future. Curr Clin Tropic Infect Dis 1989;10:241.
- Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis: Clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. Ann Intern Med 1981;94:611.
- Hammerman KJ, Powell KE, Christianson CS, et al. Pulmonary cryptococcosis: Clinical forms and treatment. Am Rev Respir Dis 1973;108:1116.
- Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine, in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1979;301:126.
- Dismukes WE, Bennett JE, Drutz DJ, et al. Criteria for evaluation of therapeutic response to antifungal drugs. Rev Infect Dis 1980;2:535.
- Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. Ann Intern Med 1973;80:176.
- White MH, Armstrong D. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 1994;8:383.
- Coker R, Tomlinson D, Harris J. Successful treatment of cryptococcal meningitis with liposomal amphotericin B after failure of treatment with fluconazole and conventional amphotericin B. AIDS 1991;5:231.
- Powderly WG. Therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1991;14:S54.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar Am, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 1994;331:1325.
- Gauto A, Law WJ, Holder IA, MacMillan BG. Experience with amphotericin B in the treatment of systemic candidiasis in burn patients. Am J Surg 1977;133:174.
- Crislip MA, Edwards JE. Candidiasis. Infect Dis Clin North Am 1989;3:103.
- Thaler M, Behram P, Shawker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome. Ann Intern Med 1988;108:100.
- Wain W, Ahmed M, Thompson RL, Yacoub M. The role of chemotherapy in the management of fungal endocarditis following homograft valve replacement. Postgrad Med J 1979;55:629.
- Sandord JP. The enigma of candiduria: Evolution of bladder irrigation with amphotericin B for management-from anecdote to dogma and a lesson from Machiavelli. Clin Infect Dis 1993;16:145.
- Roe DC, Haynes RE. *Candida albicans* meningitis successfully treated with amphotericin B. Am J Dis Child 1972;124:926.
- Chesney PJ, Teets KC, Mulvihill JJ, et al. Successful treatment of *Candida* meningitis with amphotericin B and 5-fluorocytosine in combination. J Pediatr 1976;89:1017.
- Gathe JC, Harris RL, Garland B, et al. *Candida* osteomyelitis. Report of five cases and review of the literature. Am J Med 1987;82:927.
- Schiffman RL, Scott Johnson T, Weinberger SE, et al. *Candida* lung abscess: Successful treatment with amphotericin B and 5-flucytosine. Am Rev Respir Dis 1982;125:766.
- Bastani B, Westervelt FB. Persistence of *Candida* despite seemingly adequate systemic and intraperitoneal amphotericin B treatment in a patient on CAPD. Am J Kidney Dis 1986;8:265.
- Stern GA, Fetkenhour CL, O'Grady RB. Intravitreal amphotericin B treatment for *Candida endophthalmitis*. Arch Ophthalmol 1977;95:89.
- Foster CS. Fungal keratitis. Infect Dis Clin North Am 1992;6:851.
- Medoff G. Controversial areas in antifungal chemotherapy. Short-course and combination therapy with amphotericin B. Rev Infect Dis 1987;9:403.
- Kobayashi RH, Rosenblatt HM, Camey JM, et al. *Candida* esophagitis and laryngitis in chronic mucocutaneous candidiasis. Pediatrics 1980;66:380.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982;72:101.
- Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Chemoprophylaxis for candidiasis and aspergillosis in neutropenia and transplantation: A review and recommendations. J Antimicrob Chemother 1993;32:5.
- Denning DW. Treatment of invasive aspergillosis. J Infect 1994;25.
- Karp JE, Burch PA, Merz WG. An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis. Am J Med 1988;85:203.
- Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. Am J Med 1989;86:791.
- Cushing D, Bustamante C, Devlin A, et al. Aspergillus infection prophylaxis: Amphotericin nasal spray, a double-blind trial. In: Program and Abstracts of the 31<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Washington DC, American Society for Microbiology, 1991;p222.
- Hammerman KJ, Christianson CS, Huntington I, et al. Spontaneous lysis of aspergillomata. Chest 1973;64:697.
- Hargis JI, Bone RC, Stewart J, et al. Intracavitary amphotericin B in the treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas. Am J Med 1980;68:389.
- Tack KJ, Rhame FS, Brown B, Thompson RC Jr. Aspergillus osteomyelitis. Report of four cases and review of the literature. Am J Med 1982;73:295.
- Sarosi GA, Voth DW, Dahl BA, et al. Disseminated histoplasmosis: Results of long-term follow-up. Ann Intern Med 1971;75:511.
- McKinsey DS, Grupta MR, Riddler SA, et al. Long-term amphotericin B therapy for disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1989;111:655.
- Chapman SW. Blastomyces dermatidis. In: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;p2353.

39. Powell DA, Schuit KE. Acute pulmonary blastomycosis in children: Clinical course and follow-up. *Pediatrics* 1979;63:736.
40. Drutz D. Amphotericin B in the treatment of coccidioidomycosis. *Drugs* 1983;26:337. *Infectious Diseases*, 4<sup>th</sup> ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. New York: Churchill Livingstone, 1995;p2353.
41. Holeman CW, Johnson P. Long-term follow-up of amphotericin treated coccidioidal meningitis patients. In: *Proceedings of the 21<sup>st</sup> Annual Meeting of the Coccidioidomycosis Study Group*. (Abstract) 1976;1.
42. Aiden HP. Intra-articular amphotericin B in the treatment of coccidioidal arthritis of the knee. *J Bone Joint Surg* 1968;50:1663.
43. Dillon NL, Sampaio SAP, Habermann MC, *et al*. Delayed results of treatment of paracoccidioidomycosis with amphotericin B plus sulfonamides *versus* amphotericin B alone. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1986;28:265.
44. Lehrer IR, Howard DH, Sypherd PS, *et al*. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980;93:93.
45. Hamill R, Oney LA, Crane LR. Successful therapy for rhinocerebral mucormycosis with associated bilateral brain abscess. *Arch Intern Med* 1983;143:581.
46. Pluss JL, Opal SM. Pulmonary sporotrichosis: Review of treatment and outcome. *Medicine* 1986;65:143.
47. Sarosi GA, Armstrong D, Barbee RA, *et al*. Treatment of fungal diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1393.
48. Seidel JS, Harmatz P, Visvesvara GS, *et al*. Successful treatment of primary amebic meningoencephalitis. *N Engl J Med* 1982;306:346.
49. Thong YH. Chemotherapy for primary amebic meningoencephalitis. *N Engl J Med* 1982;306:1295.
50. Montalbán C, Calleja JL, Erice A, *et al*. Visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. Co-operative Group for the Study of Leishmaniasis in AIDS. *J Infect* 1990;21:261.
51. Crofts MAJ. Use of amphotericin B in mucocutaneous leishmaniasis. *J Trop Med Hyg* 1976;79:111.
52. Dietae R, Fagundes SM, Brito EF, *et al*. Treatment of Kala-azar in Brazil with amphocil (amphotericin B cholesterol dispersion), for 5 days. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:309.
53. Seaman J, Boer C, Wilkinson R, *et al*. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of complicated Kala-azar under field conditions. *Clin Infect Dis* 1995;21:188.
54. Sunders S, Murray HW. Cure of antimony-unresponsive Indian visceral leishmaniasis with amphotericin B lipid complex. *J Infect Dis* 1996;173:762.
55. Gugnani HC, Egere JU, Suseelan AV, *et al*. Chromomycosis caused by *Phialophora pedrosoi* in Eastern Nigeria. *J Trop Med Hyg* 1978;81:210.
56. Restrepo A. Treatment of tropical mycosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:S91.
57. Solomkin SJ, Annaissie E. *Candida* infections and candidemia. In: *Surgical Infection*. Boston: Little Brown Co. 1995;p585.
58. Omrum Uzan, Elias J, Anaissie. Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. *Clin Infect Dis* 1996;22:2.
59. Walih TJ, Hiemenz JW, *y cols*. Amphotericin B lipid complex in fungal infections. *Clin Infect Dis* 1998;26:6.

