

Aspectos farmacocinéticos del fluconazol

Nancy Jannet Ruiz-Pérez,* Myriam Arriaga-Alba,† María Esther Ocharán-Hernández,‡
Jaime Sánchez-Navarrete,§ Elizabeth Pérez-Cruz,|| María del Rocío Montes-Vera,¶
Ulises Rodríguez-Wong,** Jorge Cruz-Rico††

RESUMEN

Las micosis de piel y mucosas, así como las sistémicas, son hoy en día un problema de salud pública en países desarrollados. El número creciente de estas infecciones y la resistencia a los tratamientos convencionales, entre otros factores, han ocasionado la continua evolución de los agentes antimicóticos, desde mediados del siglo pasado a la fecha. En 1990 fueron introducidos los triazoles, específicamente el fluconazol. El objetivo de este trabajo fue revisar algunos aspectos farmacocinéticos de este agente antimicótico: mecanismo de acción, interacciones farmacológicas, actividad biológica, vías de administración y efectos hepatotóxicos en niños.

Palabras clave: Fluconazol, farmacocinética, micosis.

ABSTRACT

Fungal infections of skin and mucous membranes, as well as systemic, are now a public health problem in developed countries. The growing number of these infections and resistance to conventional treatments, among other factors, have resulted in the continuing evolution of antifungal agents, since the middle of last century to date. In 1990 were introduced triazoles, fluconazole specifically. The aim of this study was to review some aspects of this antifungal agent pharmacokinetic: mechanism of action, drug interactions, biological activity, routes of administration and hepatotoxic effects in children.

Key words: Fluconazole, pharmacokinetics, mycosis.

INTRODUCCIÓN

El uso de agentes antifúngicos en la agricultura y la medicina tiene una serie de obstáculos, el más importante es el desarrollo de resistencia o resistencia cruzada a uno o más agentes antifúngicos. Otros temas de preocupación son los gastos elevados y las repercusiones negativas asociadas con agentes antifúngicos. En conjunto, estos problemas se ven agravados por los esfuerzos para controlar las cepas resistentes, lo que puede convertirse en una rutina de dosis más altas durante períodos más largos. Este ciclo aumenta el costo del tratamiento. Un problema adicional es el estancamiento en el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos eficaces, especialmente para el tratamiento de las micosis humanas. Los esfuerzos para superar algunos de estos problemas involucran combinaciones de antimicóticos

disponibles (por ejemplo, la terapia de combinación de las micosis invasoras). Sin embargo, este enfoque no ha tenido éxito y con frecuencia se asocia con un marcado incremento en los efectos secundarios negativos.¹

Las infecciones por hongos son un problema grave de salud en las clínicas, sobre todo en el paciente inmuno-comprometido. La enfermedad oscila entre generalizadas infecciones superficiales, como infecciones vulvo-vaginales, hasta el riesgo de muerte por candidiasis sistémica. Especialmente para las micosis sistémicas hay sólo un limitado arsenal de antifúngicos disponibles. Las clases más comunes de compuestos antifúngicos utilizados incluyen azoles, polienos y equinocandinas. La resistencia al tratamiento convencional, los efectos secundarios significativos y los altos costos de antifúngicos motivan una necesidad médica de crear nuevos antifúngicos en la clínica y la práctica general.²

DESARROLLO

Las infecciones por hongos representan un problema de salud grave y aún no se ha resuelto, sobre todo en los países industrializados. En Europa, los hongos representan 17% de las infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos,

* Maestría en Ciencias de la Salud, IPN. Investigadora en Ciencias Médicas, Lab. 1. de Investigación Microbiológica, Unidad de Investigación, Hospital Juárez de México.

† Investigadora en Ciencias Médicas.

‡ Coordinadora del Área de Investigación Clínica, Maestría en Ciencias de la Salud, Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, IPN.

§ Adscrito a la Unidad de Investigación.

|| Jefa de Apoyo Nutricio.

¶ Adscrita al Laboratorio Clínico.

** Adscrito a Cirugía General.

†† Maestría en Ciencias de la Salud. Escuela Superior de Medicina, IPN, y Jefe del Servicio de Hematología, Hospital Juárez de México.



y un número similar se informa en Estados Unidos. Además, se ha reportado la resistencia emergente a casi todos los antifúngicos comercializados. El tratamiento, sobre todo de infecciones sistémicas, en gran parte se basa en quimioterapia y está acompañado no sólo por las tasas de éxito intermedios, sino también por los altos costos. Los antifúngicos polienos modernos como formulaciones novedosas, nuevos azoles y equinocandinas son costosos. Además, las infecciones superficiales comunes no mortales, como la candidiasis vulvo-vaginal recurrente, imponen restricciones importantes a los pacientes, resultando en una reducción de la calidad de vida. Debido a la naturaleza eucariótica de hongos patógenos, los antifúngicos bien tolerados son menos frecuentes que los antibióticos dirigidos a las bacterias. Los antifúngicos en general se identifican utilizando los enfoques típicos de selección y se centran en el retraso del crecimiento o la muerte del agente patógeno en un ambiente artificial. Este tipo de resultados en la detección aparecen en un elevado número de casos que a menudo son citotóxicos, y, por lo tanto, son de uso limitado para el desarrollo clínico. Además, el medio ambiente puede ser crítico para el efecto de un antifúngico potencial. Varios compuestos antifúngicos conocidos han demostrado tener efectos diferentes dependiendo del contexto ambiental en el que se emplean, posiblemente debido a otro conjunto de objetivos expresados en estas condiciones. Estudios recientes, sobre todo en *Candida albicans* – el causante predominante de las infecciones fúngicas sistémicas–, han demostrado la interacción de los resultados en un nivel significativo con las reacciones de respuesta al estrés, así como las adaptaciones metabólicas que difieren de aquéllos en el medio artificial, utilizando generalmente el medicamento típico.²

Los hongos son microorganismos eucarióticos que poseen una membrana nuclear discreta y un núcleo que contiene varios cromosomas. Las paredes celulares de los hongos son rígidas y generalmente están formadas por quitina, glucano y nano-proteínas; además, la membrana citoplasmática contiene esteroles, principalmente ergosterol, que constituye el blanco de acción de algunos fármacos antimicóticos, por ejemplo del fluconazol, el cual es un antimicótico del grupo de los azoles, específicamente triazol. Por su amplio espectro de actividad son los fármacos de primera elección para casi todas las micosis superficiales. Actúan alterando la permeabilidad de la membrana fúngica al inhibir la síntesis del ergosterol por inhibición de la esterol 14 α desmetilasa, un sistema dependiente del citocromo P450. Al deteriorar la síntesis del colesterol llevan a la acumulación de 14 α metilesteroles, alterándose la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas y afectando los factores de ciertos sistemas enzimáticos de

membrana, que resultan en la inhibición del crecimiento micótico.³

Por otro lado, se sabe que existen interacciones farmacológicas, clínicas o potencialmente importantes entre fluconazol y los siguientes agentes/clases observados: hipoglucemiantes orales, anticoagulantes de tipo cumarina, fenitoína, ciclosporina, rifampicina, teofilina, terfenadina, cisaprida, astemizol. En 2009 Wakeham y cols. demostraron que el fluconazol llevó a un aumento significativo a la exposición total de nevirapina (casi 30%), pero no se asoció con la evidencia de hepatotoxicidad aumentada (Figura 1). La nevirapina es un inhibidor de la transcriptasa reversa, es un componente común de los tratamientos antirretrovirales en los países subsaharianos de África, entre ellos Uganda. La nevirapina se metaboliza ampliamente en el hígado en compuestos inactivos a través de las isoenzimas del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2B6. La nevirapina se asocia a graves reacciones hepatotóxicas y, en algunos casos, insuficiencia hepática y la muerte. Esto ocurre generalmente en los primeros seis meses después del inicio del tratamiento y se asocia con un mayor recuento de CD4, sobre todo en mujeres.⁴

En 2010 Yamazaki y cols. describieron que el voriconazol está estructuralmente relacionado con el fluconazol, pero su actividad y la manipulación por el organismo son completamente diferentes. Estos antifúngicos triazoles causan interacciones medicamentosas clínicamente importantes a través de sus efectos sobre las enzimas humanas del citocromo P450 3A. Esto se ha estudiado *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, pocos informes comparan en detalle sus efectos sobre la cinética de la oxidación de drogas por P450 3A4 y 3A5 del citocromo P450 o comparan su potencial de interacción con otros medicamentos derivados de su inhibición de la P-450 3A4 vs. P450 3A5. Y en donde se resumen las funciones de las enzimas P450 3A del aclaramiento metabólico y la inhibición de triazoles antifúngicos, como voriconazol, hacen hincapié en la expresión polimórfica P450 3A5 en el hígado y el posible impacto de esto sobre las interacciones entre medicamentos y la activación (cooperatividad). En este trabajo se concluyó que el genotipo CYP3A5 puede influir en las diferencias interindividuales en el aclaramiento del antifúngico triazólico y la intensidad de las interacciones con voriconazol. Sugieren que las diferencias interindividuales en espacios libres de drogas e interacciones medicamentosas de los triazoles antifúngicos, como voriconazol, son sensiblemente afectadas por los genotipos CYP3A5. El aumento de las AUC causado por la administración conjunta de voriconazol debe preverse como una causa potencial de toxicidad, especialmente en los sujetos con el CYP3A5*3/*3 genotipo.⁵

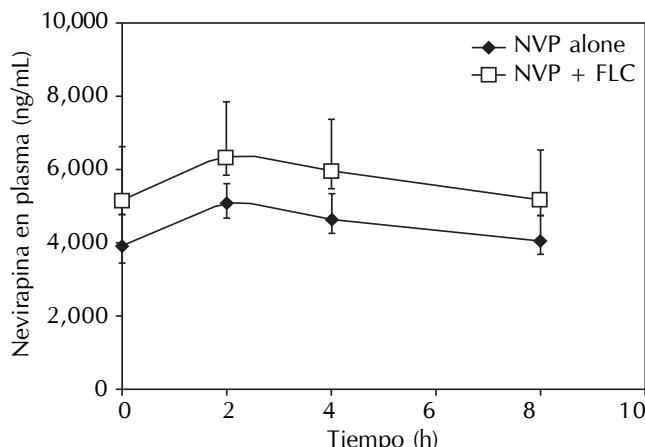


Figura 1. Farmacocinética de nevirapina (NVP) con y sin fluconazol (FLC). Wakeham K, et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 316-9. The autor 2009. Publisher by Oxford University Press on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy.

Por otro lado, en 2010 Chen y cols. caracterizaron el CYP51 del *Trypanosoma cruzi* y del *Trypanosoma brucei*, ligado a los medicamentos antifúngicos posaconazol y fluconazol. Los antifúngicos azoles clínicamente empleados inhiben la biosíntesis de ergosterol en hongos, y los azoles específicos también son eficaces contra los parásitos *Trypanosoma* y *Leishmania*. Sin embargo, la modificación de los azoles para mejorar la eficacia y evitar la resistencia potencial de la droga ha sido problemática para las infecciones parasitarias y micóticas debido a la falta de conocimientos estructurales relacionados con la unión del fármaco. El rápido desarrollo de resistencia a los azoles en el *T. cruzi* observado *in vitro* sugiere que lo mismo puede ocurrir en pacientes. Aunque no hay datos disponibles sobre el desarrollo de resistencia a posaconazol en pacientes con enfermedad de Chagas, los estudios llevados a cabo en las infecciones por hongos indican que la resistencia al posaconazol se produce principalmente por un mecanismo que implica la mutación del gen CYP51. En resumen, las estructuras de rayos X de las enzimas CYP51 del *Trypanosoma* mostraron nuevas oportunidades abiertas para los inhibidores racionalmente diseñados contra dianas terapéuticas en importantes patógenos humanos. Mediante el uso de geometría diferencial entre el huésped y el patógeno, los sitios de unión CYP51 podrían ser la posible creación de nuevos fármacos con toxicidad minimizada. Lo anterior sería crucial en la mejora de las características farmacocinéticas de estos medicamentos.⁶

Respecto a la vía de administración y absorción del fluconazol, en 2010 Salerno y cols. publicaron un trabajo que tuvo como objetivo evaluar diferentes formas de dosifica-

ción mediante emulsiones, emulgels y lipogels y el engrosamiento de hidrogel basado en microemulsión, como el suministro de fluconazol mediante sistemas tópicos, con el fin de determinar una formulación con la capacidad de producir el compuesto activo total y mantenerlo dentro de la piel, para ser considerado una formulación útil, ya sea para el tratamiento tópico de las micosis o como adyuvante en una terapia combinada para la leishmaniasis cutánea. Recientemente, el fluconazol se ha utilizado para el tratamiento de algunos especímenes de *Leishmania*, debido a que los antifúngicos azoles pueden inhibir una enzima clave para la producción de ergosterol, que es el esterol de la membrana de los amastigotes. Considerando que a partir de emulsiones de fluconazol la permeabilidad de la piel *in vitro* fue alta, el fluconazol tópico, en comparación con la administración oral, sería una alternativa interesante para el tratamiento de CL con una menor toxicidad. Sin embargo, la literatura ha demostrado que la actividad antileishmaniasica del fluconazol *in vitro* es pobre y los estudios realizados en relación con animales infectados experimentalmente son nulos.

Salerno y cols. tuvieron como objetivo evaluar el suministro tópico de fluconazol después de la aplicación de una dosis clínicamente relevante de la aplicación tópica tradicional en forma de emulsión, lipogel y emulgel, y una innovadora forma tópica que es un engrosamiento de microemulsión basada en hidrogel. Además, encontrar una formulación con la capacidad de integrar todo el compuesto activo y mantenerlo dentro de la piel con el fin de ser propuesto como un beneficio real, ya fuera para el tratamiento tópico de las micosis o como una terapia combinada adyuvante para CL. Para el propósito de este trabajo, todos los sistemas se mantuvieron estables; no se observaron cambios significativos para cualquiera de las formas de dosificación de los diferentes preparados. Los ensayos para las diferentes formas de dosificación tópicas y microemulsión fueron las formas que mostraron la mayor cantidad de fármaco liberado. Finalmente, la microemulsión con propilenoglicol mostró actividad antifúngica menor *in vitro* que con Transcutol®. Con el fin de mejorar el tratamiento tópico contra hongos y la terapia tópica complementaria para la leishmaniasis cutánea, la investigación adicional debe desarrollarse sobre la composición de microemulsiones y su rendimiento en modelos animales de estas patologías.⁷

Nau y cols. analizaron la penetración de diversos medicamentos a través del sistema sangre-líquido cefalorraquídeo/barrera sangre-cerebro para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central, uno de ellos, el fluconazol, ya que en muchos casos la farmacocinética tiene que equilibrarse con la actividad *in vitro*. La inyección



directa en el ventrículo o LCR lumbar de fármacos que no penetran fácilmente en el SNC está indicada cuando otras opciones terapéuticas eficaces no están disponibles. Concluyeron que el conocimiento de la farmacocinética de los medicamentos antiinfecciosos en la barrera sistema sangre-líquido cefalorraquídeo/barrera sangre-cerebro puede ayudar a mejorar el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central. Con frecuencia, el médico a cargo de un paciente debe tener en cuenta los datos relativos a la farmacocinética y la actividad *in vitro/in vivo*. El compuesto ideal para tratar las infecciones del SNC es pequeño, moderadamente lipófilo (lípido-agua coeficiente de reparto a pH 7.4 de alrededor de 1 a 10), tiene un bajo nivel de unión a proteínas plasmáticas, tiene un volumen de distribución de alrededor de 1 L/kg, y no es un ligando fuerte de la P-gp o de otra bomba de salida situada en la barrera hematoencefálica o la barrera sangre-CSF. Cuando varios compuestos igualmente activos están disponibles, se prefiere un fármaco que se aproxime a estas propiedades fisiocoquímicas y farmacocinéticas. Algunos antiinfecciosos (por ejemplo, isoniazida, pirazinamida, linezolid, metronidazol, fluconazol y algunas fluoroquinolonas) alcanzan una AUC_{LCR}/AUC_S , proporción cercana a 1.0 y, por tanto, son medicamentos de gran valor para el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central contra patógenos susceptibles. En la mayoría de los casos, sin embargo, la farmacocinética tiene que ser equiparada contra la actividad *in vitro*. Algunos compuestos altamente activos, cuya permeabilidad de la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo/barrera sangre-cerebro es baja, se puede administrar directamente en el LCR ventricular o lumbar. Cabe señalar que la inyección sólo en los ventrículos garantiza una distribución en todo el espacio del CSF, que la terapia intravenosa concomitante es conveniente, y que una clara indicación para la inyección directa de un antiinfeccioso en el LCR debe estar presente.⁸

En 2011 Piper y cols. aseguraron que a pesar del uso frecuente de fluconazol en niños, la farmacocinética y la seguridad de una dosis de carga en los recién nacidos no se conocen. El propósito de su estudio fue determinar si una dosis de carga de fluconazol de 25 mg/kg lograría el objetivo terapéutico (AUC de 400 mg*h/L) después del primer día de tratamiento en niños pequeños en riesgo de candidiasis invasiva. Éste fue un estudio prospectivo, unicéntrico, farmacocinético y el propósito fue evaluar la seguridad de una dosis de carga de fluconazol en niños mayores de 60 días de edad en el Duke University Medical Center en Durham, Carolina del Norte. Los sujetos de estudio se reclutaron de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, la Unidad Pediátrica de Cuidados Intensivos Cardiaca y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Se administró

una dosis de carga intravenosa (25 mg/kg administrada durante 2 h a través de una jeringa), seguido por la terapia de mantenimiento (12 mg/kg/día durante 1 h). Los niños recibieron tratamiento de mantenimiento durante cuatro días a menos que hubiera un cultivo positivo para *Candida* en fluido corporal normalmente estéril, en el que los bebés recibieran tratamiento antimicótico adicional para la candidiasis invasiva confirmada según el criterio del equipo médico primario. Los resultados de todos los cultivos obtenidos a partir de fluidos corporales estériles mientras reciben fluconazol fueron registrados. Como resultado obtuvieron que una dosis de carga única de fluconazol (25 mg/kg) fue bien tolerada entre los participantes del estudio. Dos de los ocho niños (25%) experimentaron un acontecimiento adverso. Se consideró que todos los eventos adversos no guardaron relación con el fármaco en estudio. No hubo aumentos clínicamente importantes observados en las transaminasas ni signos de hepatotoxicidad. Ninguno de los sujetos tenía elevadas las transaminasas hepáticas durante el periodo de estudio (> 250 U/L). La mediana de referencia AST y ALT fue de 27 U/L (IQR 22-32) y 13 U/L, respectivamente. Tras la dosis de carga la mediana de AST y ALT fue de 21 U/L (16-42) y 21 U/L (9-56), respectivamente. En este ensayo clínico se evaluó una dosis de carga de fluconazol en niños, como una estrategia para alcanzar más rápido la concentración diana terapéutica. La mayoría de los niños en este estudio alcanzaron el objetivo terapéutico $AUC_{0-24} > 400$ mg*h/L, y todos lograron a las 24 h, las concentraciones mínimas > 8 ug/mL después de la dosis de carga. Y aunque la toxicidad hepática es poco frecuente, pero grave en pacientes tratados con fluconazol, esta toxicidad no parece estar relacionada con la dosis o la exposición al fármaco total y generalmente es reversible al suspender el tratamiento. En el presente estudio, una dosis de carga de fluconazol fue bien tolerada y no dar lugar a hepatotoxicidad o elevación de las transaminasas hepáticas en esta pequeña cohorte de pacientes.⁹

En contraste, Wade y cols., en 2009, publicaron resultados de un estudio donde aplicaron un modelo de farmacocinética poblacional derivado de concentraciones plasmáticas de fluconazol de 55 recién nacidos (23-40 semanas de gestación). Se ilustraron los cambios esperados en el aclaramiento de fluconazol sobre la base de la edad gestacional, edad posnatal, el peso y la creatinina. En los resultados aseveraron que para el tratamiento de la candidiasis invasiva una dosis de al menos 12 mg/kg/d en los primeros 90 días después del nacimiento es necesaria para conseguir un área bajo la curva de concentración (AUC) > 400 mg*h/L y un $AUC/concentración mínima inhibitoria (CMI) > 50$ para las especies de *Candida* con

CIM < 8 g/mL en ≥ 90% de los niños menores de 30 semanas de gestación y 80% de 30 a 40 niños por semana de gestación. Los bebés prematuros logran una mayor AUC media (682 mg*h/L) en comparación con niños mayores (520 mg*h/L). Para la prevención temprana de candidiasis en 23 a 29 niños, una dosis de 3 o 6 mg/kg dos veces por semana durante los primeros 42 días de vida es equivalente a una AUC de 50 y 100 mg*h/L, respectivamente, y mantiene el fluconazol en concentraciones de 2 o 4 mcg/mL, respectivamente, para la mitad del intervalo de dosificación. Para la prevención tardía, 6 mg/kg de dosis cada 72 h proporciona una exposición similar a 3 mg/kg de dosis diaria. Los niños con creatinina sérica ≥ 1.3 mg/dL han retrasado la eliminación del fármaco y el ajuste de la dosis está indicada si la creatinina no mejora dentro de las 96 h. Y concluyen que en la terapéutica del fluconazol en recién nacidos prematuros con candidiasis invasiva se requiere una dosificación mucho mayor de lo que comúnmente se recomienda en la mayoría de los textos de referencia. Para prevenir la candidiasis invasiva, los regímenes de profilaxis dos veces por semana pueden proporcionar una exposición o cobertura adecuada cuando los valores de la concentración mínima inhibitoria (MICs) específicas de cada caso se han considerado.¹⁰

DISCUSIÓN

La utilización de fármacos antimicóticos es una práctica común en el tratamiento de las enfermedades candidásicas en general. El fluconazol quizás es el más utilizado por su amplio espectro de acción; sin embargo, no es la candidiasis su única aplicación clínica, ya que ha sido reportado su uso en el tratamiento contra parásitos de los géneros *Trypanosoma* y *Leishmania*. Los reportes de resistencia de diferentes especies de *Candida* y estudios *in vitro* con el *Trypanosoma cruzi*, sugieren que la resistencia a estos tratamientos puede manifestarse en la práctica clínica en humanos, por lo que se dirigen estudios a la creación de nuevos fármacos, teniendo como objetivo la mejora de las características farmacocinéticas de los mismos.

La resistencia ante los tratamientos antimicóticos no es el único motivo de preocupación; por otro lado, la toxicidad y las interacciones medicamentosas clínicamente importantes a través de sus efectos sobre las enzimas humanas del citocromo P450, motivan a la realización de estudios farmacocinéticos profundos de estos compuestos, contemplando los grupos poblacionales a los que van dirigidos los tratamientos, además de las características demográficas, clínicas y genéticas de cada

individuo y del contexto ambiental en el que éste se desarrolla.

Por otro lado, las vías de administración son otra línea de investigación para encontrar una formulación con la capacidad de integrar todo el compuesto activo, causando la menor toxicidad posible.

REFERENCIAS

1. Campbell BC, Chan KL, Kim JH. Chemosensitization as a means to augment commercial antifungal agents. *Front Microbiol* 2012; 3: 79.
2. Burger-Kentischer, Finkelmeier, Keller, Bauer, Eickhoff, Kleymann, Abu, et al. A screening assay based on host-pathogen interaction models identifies a set of novel antifungal benzimidazole derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4879-81.
3. Fica CA. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. *Rev Chil Infect* 2004; 21(1): 26-38.
4. Wakeham K, Parkes-Ratanshi R, Watson V, Ggayi AB, Khoo S, Laloo DG. Co-administration of fluconazole increases nevirapine concentrations in HIV-infected Ugandans. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(2): 316-9.
5. Yamazaki H, Nakamoto M, Shimizu M, Murayama N, Niwa T. Potential impact of cytochrome P450 3A5 in human liver on drug interactions with triazoles. *Br J Clin Pharmacology* 2010; 69(6): 593-7.
6. Chen CK, Leung SS, Guilbert C, Jacobson MP, McKerrow JH, Podust LM. Structural characterization of CYP51 from *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei* bound to the antifungal drugs posaconazole and fluconazole. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(4): e651.
7. Salerno C, Carlucci AM, Bregn C. Study of in vitro drug release and percutaneous absorption of fluconazole from topical dosage forms. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010; 11(2): 986-93.
8. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(4): 858-83.
9. Piper L, Smith PB, Hornik CP, Cheifetz IM, Barrett JS, Moorthy G, Hope WW, et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Disease J* 2011; 30(5): 375-8.
10. Wade KC, Benjamin DK Jr., Kaufman DA, Ward RM, Smith PB, Jayaraman B, Adamson PC, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(8): 717-23.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Nancy Jannet Ruiz-Pérez
Laboratorio de Investigación Microbiológica



División de Investigación
Tel.: 5747-7560, ext.: 7475
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160

Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 06770, México D.F.
Correo electrónico: abril_cics@yahoo.com.mx