

Erradicación de candidemia neonatal severa con caspofungina en dos recién nacidos de muy bajo peso al nacer

María E. Muller
Ana de Santis
Gilberto Angulo
Balvimar Bravo
Glenda González
Laura Naranjo¹.
José Antonio Suárez².
Jaime Rafael Torres Rojas³.
Julio Simón Castro⁴.

¹Pediatra lauranar@telcel.net.ve

²Pediatra jasuarez@telcel.net.ve

³Médico Cirujano torresj@camelot.rect.ucv.ve

⁴Médico Cirujano

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Dos recién nacidos pretérmino, nacidos a las 26 y 30 semanas de edad gestacional respectivamente, recibieron soporte avanzado en la unidad de cuidados intensivos neonatales

(UCIN), incluyendo ventilación mecánica, nutrición parenteral total, inserción de catéteres venosos centrales y varios esquemas de tratamientos antimicrobianos. El día 8 (caso 1) y 6 (caso 2), respectivamente, ellos desarrollaron candidemia severa (por *C albicans* y *C parapsilosis* en el caso 1, y *C parapsilosis* en el caso 2). La terapia antifúngica fue iniciada con Fluconazol más Anfotericina de Dispersión Coloidal (Amphotec) en el caso 1, y Anfotericina B sola en el caso 2, sin aparente mejoría clínica y crecimiento persistente de *Candida* en sangre y puntas de catéter (más de 3 cultivos positivos para *Candida* en cada caso). El deterioro progresivo fue revertido sólo después de que Caspofungina (1 mg/kg por día) fue añadido a ambos esquemas con anfotericina. Los dos pacientes se Recuperaron totalmente sin ningún evento adverso, con muy buena tolerancia.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de candidiasis en neonatos de muy bajo peso al nacer, en las unidades de cuidados intensivos puede ser tan alta como de 2-5%. Los factores de riesgo asociados son el uso de antibióticos de amplio espectro, estancia hospitalaria prolongada, inserción de catéteres, intubación endotraqueal, uso de corticoesteroides y nutrición parenteral (1).

El tratamiento óptimo de primera línea para infecciones severas por *Candida* permanece controversial. Por décadas, el tratamiento de infecciones micóticas invasivas consistió en el uso de Anfotericina B convencional con o sin 5-fluorocitosina. Sin embargo, los efectos tóxicos frecuentemente han limitado su uso, lo que ha llevado a la expansión en la investigación de nuevos antifúngicos como las formulaciones lipídicas de Anfotericina B, el desarrollo de derivados de echinocandinas y el mejoramiento de los triazoles.(2).

Caspofungina es una echinocandina con actividad fungicida contra *Candida* sp y *Aspergillus* sp, que inhibe la síntesis de b-(1-3) D- glucan, un polisacárido esencial de la pared celular que confiere estabilidad osmótica al hongo. No hay resistencia cruzada a las drogas existentes (3). Aunque Caspofungina no está aprobada para su uso en niños, algunos reportes parecen mostrar que es efectivo, causa pocos efectos adversos y tiene mejor tolerancia que la terapia antifúngica convencional. El objetivo de esta presentación es reportar el uso exitoso de Caspofungina en el tratamiento de candidemia severa en dos recién nacidos de muy bajo peso al nacer sin enfermedad de base.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Discusión

La mayoría de las especies de candida asociadas a candidemia en UTIN son *C glabrata*, *C tropicalis*, *C albicans* y *C parapsilosis*, usualmente sensibles a la Anfotericina B (4).

Nuestros dos pacientes con candidemia persistente, tuvieron aislamiento de hongos (*C albicans* y *C parapsilosis* en el caso 1 y *C parapsilosis* en el caso 2) sensibles in vitro a Anfotericina B (concentraciones inhibitorias mínimas de 0.04 a 0.75 μ g/ml), pero a pesar de esto mostraron ser refractarios al tratamiento antifúngico convencional, por lo que una alternativa terapéutica pareció apropiada.

La Caspofungina está aprobada para candidiasis invasiva en adultos, sin embargo no ha sido establecida una dosis pediátrica. Resultados preliminares de niveles plasmáticos de

caspofungina sugieren que ellos tienden a ser más bajos mientras más pequeño es el niño, y que la dosis de 50 mg/m² podría proveer similitud en la C24hr y aumento del área bajo la curva (AUC) y C1hr en comparación con la dosis de adultos de 50 mg por día (5).

La revisión de la literatura muestra documentación limitada del uso de Caspofungina en niños, especialmente en niños pretérmino. Sin embargo, algunos reportes (6, 7, 8) en niños mayores sugieren que la Caspofungina es efectiva, causa pocos efectos adversos y tiene mejor tolerancia que la terapia antifúngica convencional. En nuestros dos casos, usamos Caspofungina en combinación con Anfotericina B durante 7-10 días, seguidos de monoterapia para completar un total de 15-21 días de tratamiento antifúngico.

Pareciera que la terapia combinada con Caspofungina y Anfotericina B pudiera ser superior a la monoterapia, ya que ambas drogas interfieren con el metabolismo del hongo por diferentes mecanismos (7,9). El mecanismo preciso de sinergismo y efecto aditivo en *Aspergillus* y *Fusarium* es desconocido, pero la disminución de la CIM de Anfotericina B cuando es usada en combinación, comparada con la droga sola, puede ser atribuida al aumento de actividad de la Anfotericina B por aumento de su penetración después del efecto de la caspofungina en la pared celular (9).

Conclusión

La Caspofungina pudiera ser considerada como terapia alternativa para candidemia en niños, quienes están a riesgo de toxicidad renal, han fallado o son refractarios a la terapia antifúngica convencional.

La dosis pediátrica convencional de Caspofungina de 50 mg/m²/día requiere de más investigación, ya que la dosis de 1 mg/kg/día pudiera ser subóptima.

REPORTE DEL CASO

Caso 1

Neonato pretérmino (26 semanas de gestación y parte de un embarazo gemelar) de muy bajo peso al nacer (940 gr), femenino, con antecedente de madre con ruptura prolongada de membranas (12 horas) y signos sugestivos de sepsis neonatal. Recibió soporte completo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UTIN), incluyendo ventilación mecánica, nutrición parenteral total, inserción de catéteres centrales en tres oportunidades y el uso de varios esquemas de antimicrobianos de amplio espectro. Para el día 8 de hospitalización, desarrolló candidemia por *C albicans* y *C parapsilosis* y empezó la terapia antifúngica con Anfotericina B. La *C albicans* fue aislada de hemocultivo en el día 8, de urocultivo los días 8 y 18 y de una punta de catéter en el día 12. La *C parapsilosis* fue aislada de los hemocultivos de los días 8, 18 y 23 y de una punta de catéter en el día 20. Después de 4 días, la Anfotericina B fue cambiada a Anfotericina Colesteril Sulfato (Amphotec) debido a la aparición de toxicidad renal. En vista de que el paciente no mejoraba clínicamente y persistía el crecimiento de la candida de múltiples sitios, se asoció Fluconazol entre los días 17 a 25. Sin embargo, a pesar de la terapia antifúngica prolongada (dosis acumulada de Anfotericina 42.6 mg), las condiciones clínicas permanecían sin cambios y la *C parapsilosis* seguía presente en los hemocultivos, por lo que en el día 27 se añadió al tratamiento

Caspofungina (1 mg/kg/día) por 10 días, seguido de monoterapia por 11 días más. El mejoramiento de las condiciones clínicas fue marcado. Los cultivos de catéter y los hemocultivos se volvieron negativos a los 5 días después del inicio de Caspofungin. La recién nacida se recuperó ad integrum y sin efectos adversos. (ver figura 1).

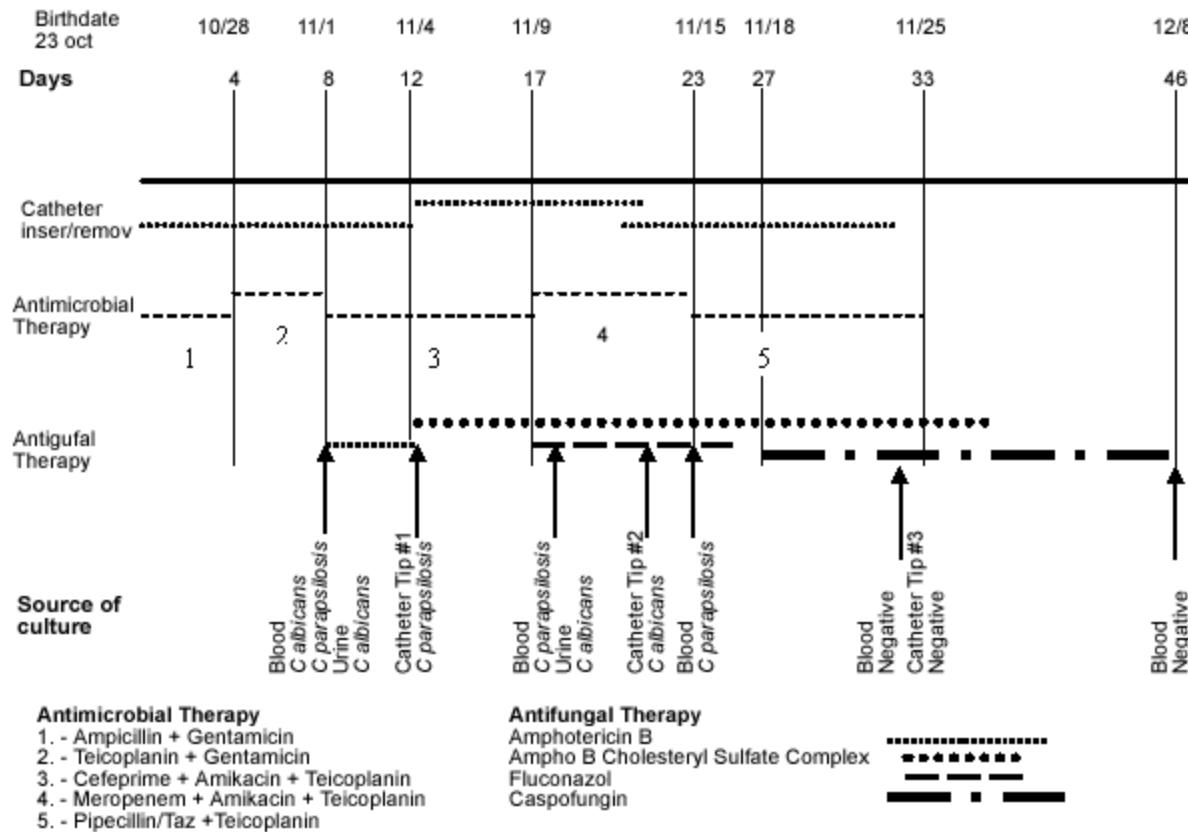


Figura 1.- Diagrama de Flujo que demuestra la evolución clínica, cronología de los aislamientos de hongos y los esquemas terapéuticos para el caso 1

Caso 2

Neonato pretérmino, masculino, de muy bajo peso al nacer (1.500 gr) y de 30 semanas de gestación, producto de un embarazo gemelar de alto riesgo, quien mostró signos de sepsis neonatal, por lo que requirió soporte en la UTIN, incluyendo ventilación mecánica, nutrición parenteral total, inserción de catéteres centrales en tres ocasiones y uso de varios esquemas de antibióticos de amplio espectro.

En el día 6 de hospitalización desarrolló candidemia severa por C parapsilosis y se comenzó con Anfotericina B. La C parapsilosis fue aislada de hemocultivos los días 6, 11 y 15 y en la punta de catéter el día 12.

A pesar de los cambios en la cobertura antimicrobiana y el uso de Anfotericina B (dosis acumulada 11.3 mg/kg), la C parapsilosis persistía en la sangre y continuaba el empeoramiento clínico, por lo que se añadió el día 18, Caspofungina a la dosis de 1 mg/kg inicialmente, y luego 0,5 mg/kg cumpliéndose la combinación por 7 días, continuándose como monoterapia por 8 días más. A las 24 horas de iniciada la terapia con Caspofungina, las condiciones clínicas mejoraron marcadamente, los cultivos se tornaron negativos y la tolerancia fue excelente. No hubo efectos adversos. (Ver figura 2).

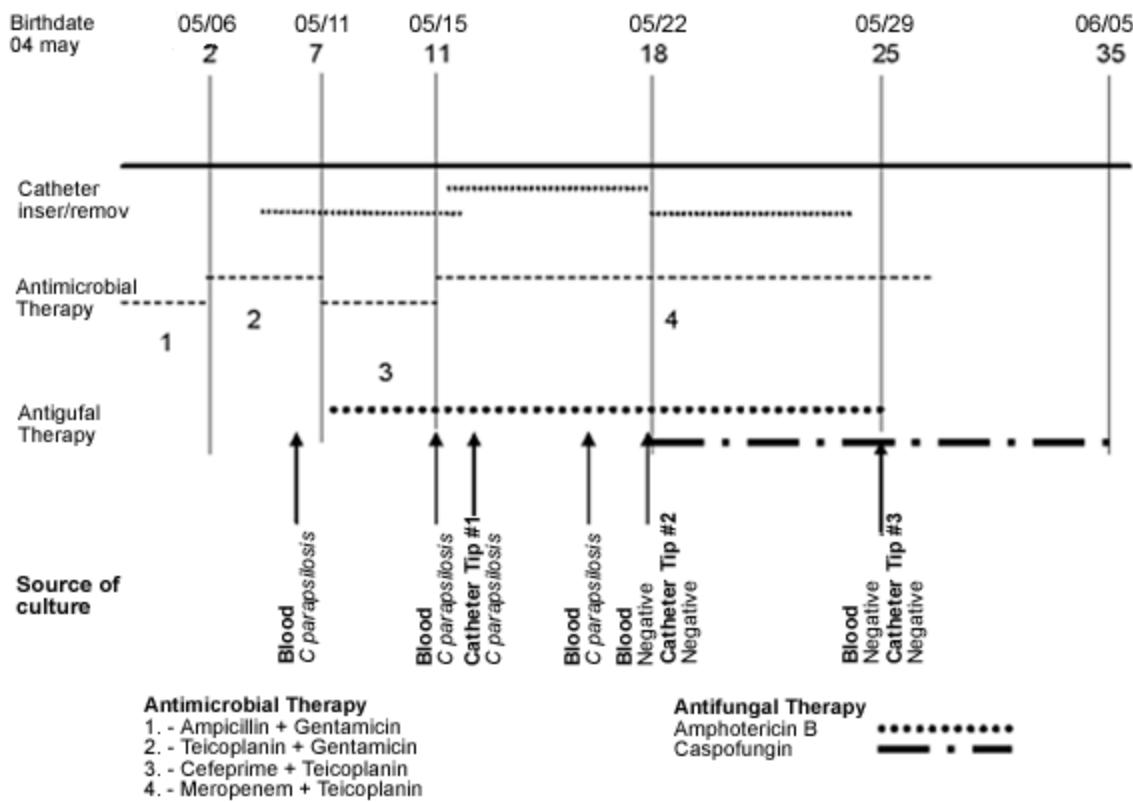


Figura 2.- Diagrama de Flujo que demuestra la evolución clínica, cronología de los aislamientos de hongos y los esquemas terapéuticos para el caso 2

REFERENCIAS

1. Behrman R, Kliegman R, Nelson W and Vaughan V. The Fetus and The Neonatal Infant. In: Nelson Text Book of Pediatric. 14th ed. WB Saunders Company, 1992:421-542.-Groll A. and Walsh T. Antifungal Chemotherapy: advances and perspectives. Swiss Med Wkly 2002;132:303-311.
2. Groll A. and Walsh T. Caspofungin: Pharmacology, Safety and Therapeutic potential in Superficial an Invasive fungal Infections. Expert Opin Investig Drugs 2001;10(8):1545-1558.
3. Gupta M, Mittal N, Sood P, Kumar S, Kaur R and Matur MD. Candidemia in neonatal intensive care unit. Indian J Pathol Microbiol. 2001 Jan;44(1):45-8
4. Walsh T, Adamson N, Seibel N, Flynn P, Neely M, Miller A, Sable C, Kartsonis J and Stone J. Pharmacokinetics (PK) of Caspofungin (CAS) in Pediatric Patients. In: Program and abstracts of the 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, September 27-30, 2002. Abstract M-896:395
5. Gatbois E, Adjaoud D, Larroquet M, Zerah M, Ducou Le Pointe H, Vu Thien H, Challier S, Landman-Parker J, Leverger G and Dupont B. Successful Treatment of Disseminated Aspergillosis by Caspofungin and Voriconazole in a Leukemic Child. J Mycol Med 2002; 12(2):90-92.
6. Sallmann S, Heilmann A, Heinke F, Kerkemann ML, Schuppler M, Hahn G, Gahr M, Rosen-Wolf A and Roesler J. Caspofungin Therapy for Aspergillus Lung Infection in a Boy with Chronic Granulomatous Disease. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(2):199-200
7. Barrios N, Rodriguez N, Guerra J, Montalvo F, Colon G, Velez R and Laguna R. Successful Treatment of Disseminated Aspergillosis with Caspofungin in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Res 2002; 51(4, Part 2):257A

8. Sevtap A, Lozano-Chiu M, Paetznick V and Rex J. In Vitro Synergy of Caspofungin and Amphotericin B against Aspergillus and Fusarium spp. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 46:245-247