

CASO CLÍNICO

Evolución favorable de trillizos prematuros con candidiasis sistémica neonatal tratados con caspofungina

Successfully evolution of premature triplets with systemic neonatal candidiasis treated with caspofungin

Diana E. Granados-Perales, J. Horacio Ugalde-Fernández

Resumen

Introducción: Las infecciones por especies de *Candida* son un problema que se ha incrementado de manera importante en pacientes de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y son una causa común de morbi-mortalidad en dicha población. La anfotericina B ha sido considerada como el principal agente terapéutico antifúngico; sin embargo, se ha asociado con efectos adversos como la fungemia persistente debido al aumento en la resistencia a *Candida*, particularmente especies no *albicans*, a menudo resistentes también a otros antifúngicos, como el fluconazol.

Casos clínicos: Se trata de recién nacidos trillizos de 29 semanas de gestación, quienes recibieron soporte avanzado en la UCIN, incluyendo ventilación mecánica (VM), inserción de catéteres venosos centrales, nutrición parenteral total (NPT) y varios esquemas de antibióticos de amplio espectro, desarrollando sepsis por *Candida parapsilosis* en los tres casos; la terapia antifúngica fue iniciada con fluconazol, posteriormente con anfotericina B convencional y anfotericina B liposomal, sin mejoría clínica y con hemocultivos positivos. El deterioro fue revertido después del inicio de caspofungina (2 mg/kg/día) añadida a la anfotericina B liposo-

Abstract

Background: Infections caused by *Candida* sp. have been significantly increasing in patients in neonatal intensive care units (NICU) and are the most common causes of morbi-mortality in this population group. Amphotericin B has been considered to be the standard antifungal therapy. However, it has been associated with adverse effects such as persistent fungemia due to the increase of *Candida* resistance, in particular the non-*albicans* species, similar to the resistance shown by other antifungals such as fluconazol.

Clinical cases: Triplets of gestational age of 29 weeks received advanced life support in the NICU, including mechanical ventilation (MV), insertion of venous catheters, total parenteral nutrition (TPN) and multiple regimes of broad-spectrum antibiotics. The three patients developed *C. parapsilosis* sepsis. Antifungal therapy was initiated with fluconazol prior to the use of conventional amphotericin B and liposomal amphotericin B. There was no clinical improvement and blood cultures remained positive. Clinical improvement was noted after the initiation of caspofungin (2 mg/kg/day) in addition to the use of liposomal amphotericin B. The triplets recovered

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Regional Monterrey, Instituto de Servicios de Seguridad Social de Trabajadores del Estado (ISSSTE), Monterrey, Nuevo León, México.

Fecha de recepción: 25-06-2008

Fecha de aceptación: 27-01-2009

mal. Los tres pacientes se recuperaron totalmente, sin ningún efecto adverso y con adecuada tolerancia.

Conclusiones: La caspofungina resultó ser efectiva y bien tolerada en los pacientes tratados a dosis de 2 mg/kg/día, por lo que se puede considerar una alternativa de tratamiento de la candidiasis invasiva en neonatos prematuros, aunque la dosis óptima no se ha determinado.

Palabras clave: candidiasis, anfotericina B, prematuro, caspofungina.

completely with adequate tolerance to the medication and without adverse effects.

Conclusion: Use of caspofungin proved to be an effective and well-tolerated therapy in these patients (2 mg/kg/day). It can be considered an alternative treatment for invasive candidiasis in premature neonates, although optimal dosage remains undetermined.

Key words: candidiasis, amphotericin B, prematurity, caspofungin.

Introducción

Las infecciones sistémicas causadas por especies de *Candida* se han incrementado de manera importante como complicación infecciosa en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), por lo que presentan rangos significativos de morbi-mortalidad.¹⁻⁵

El desarrollo de candidiasis neonatal nosocomial depende de la combinación de virulencia del patógeno y factores de riesgo del huésped. Los tres principales factores de riesgo del huésped son: administración prolongada de antibióticos de amplio espectro, prematuridad extrema con edad gestacional de 28 semanas o menos e inserción de catéteres venosos centrales. Otros factores de riesgo adicionales incluyen: peso extremadamente bajo al nacer, terapia con esteroides, hiperglicemia, neutropenia, hipoxia, cirugía cardíaca o abdominal, enterocolitis necrosante y perforación intestinal espontánea.¹⁻³

La *Candida* tiene fuerte afinidad por órganos específicos como riñones, ojos, corazón y sistema nervioso central. La evaluación incluye hemocultivos, cultivo de líquido cefalorraquídeo y urocultivos, así como estudios de imagen, ecocardiogramas y exámenes oftalmológicos.²⁻⁵

Aunque la anfotericina B es considerada el pilar de la terapia antifúngica en las UCIN, ha sido asociada con reacciones adversas y el uso del fluconazol es limitado por la emergencia de resistencias, particularmente en especies no *albicans* de *Candida*.⁶⁻⁹

Candida albicans es el tercer microorganismo más comúnmente aislado en neonatos y la *Candida pa-*

rapsiosis es el segundo agente micótico más frecuente responsable de fungemia tardía.^{4,6-7}

Las equinocandinas son una nueva clase de agentes que inhiben irreversiblemente la β -(1,3)-D-glucano sintetasa, el complejo enzimático de la pared celular de ciertos hongos, lo que lleva a la lisis y muerte celular del organismo.⁹⁻¹⁵ En diversas estadísticas las equinocandinas se presentan como una opción de terapia antifúngica con excelentes rangos de seguridad.¹¹⁻²²

En el siguiente reporte se presentan tres casos de prematuros que evolucionaron satisfactoriamente con el tratamiento con caspofungina.

Presentación de los casos clínicos

CASO 1

Se trata de neonato femenino de 29 semanas de gestación, tercer producto, con peso al nacer de 1 100 g, con antecedente de madre con ruptura prematura de membranas de 20 h, con datos sugestivos de sepsis neonatal, recibió soporte completo en la UCIN. Inicialmente se manejó con cefotaxima y amikacina; sin embargo, dicho esquema se cambió por ceftazidima y vancomicina al segundo día de vida ante el deterioro de la paciente y sus antecedentes. Posteriormente presentó evolución favorable. Se envió hemocultivo al nacimiento que se reportó negativo.

A los 17 días de vida extrauterina comienza con taquicardia, apneas, hiporreactividad, distermias, cambios de coloración, intolerancia a la vía oral (VO), llenado capilar retardado, hepato y esplenomegalia.

megalia, por lo que requirió ventilación mecánica (VM) y manejo con aminos. Se tomaron exámenes paraclínicos en los que se encontró leucopenia y trombocitopenia, la punción lumbar reportó datos negativos de meningitis; sin embargo, se cambió esquema de antibióticos por imipenem y clindamicina, y se decidió iniciar manejo empírico con fluconazol por la probabilidad de candidiasis. Posteriormente, se aisló hemocultivo positivo para hongos levaduriformes, enviado a los 9 días de vida, en el que se identificó *Candida parapsilosis* con sensibilidad para fluconazol, anfotericina B, caspofungina y voriconazol; sin embargo, la paciente evolucionó de manera tórpida con importante aumento de secreciones bronquiales, datos de neumonía, taquicardia persistente, inestabilidad hemodinámica, incremento de la hepatomegalia, leucopenia y trombocitopenia de mayor intensidad (hasta $1\,550/\text{mm}^3$ y $5\,090/\text{mm}^3$, respectivamente). Ante la falta de respuesta clínica y la evolución poco satisfactoria se suspendió el fluconazol y se inició anfotericina B convencional durante 10 días; la paciente continuó con datos de sepsis y hemocultivos positivos para *Candida parapsilosis* (no así para bacterias), por lo que fue necesario administrar factor estimulante de colonias de granulocitos, múltiples transfusiones plaquetarias e inmunoglobulina intravenosa y se cambió a anfotericina B liposomal. Persistió sin mejoría clínica, por lo que a los 7 días de dicho tratamiento se agregó caspofungina a dosis de 1 mg/kg/día (durante 5 días) y luego 2 mg/kg/día. Quince días después del inicio de esta última, se tuvo mejoría clínica y se revirtieron la leucopenia y trombocitopenia a los 24 días ($7\,600/\text{mm}^3$ y $111\,000/\text{mm}^3$, respectivamente), con hemocultivo negativo para hongos y bacterias a los 18 días de iniciado el manejo y una duración total de la terapia combinada anfotericina B liposomal con caspofungina de 19 días y monoterapia con caspofungina por 11 días más. Se manejaron además los siguientes antibióticos: teicoplanina y cefepime, durante 21 y 26 días respectivamente, aunque en ningún hemocultivo enviado fue aislada alguna cepa bacteriana. Durante el tratamiento con los diferentes antifúngicos se tomaron controles de función renal y hepática, y

no se evidenciaron alteraciones en dichas pruebas durante la terapia con caspofungina.

Se egresó en condiciones estables a los 70 días de vida, sin complicaciones y con tres hemocultivos negativos, con un peso de 1 970 g.

CASO 2

Se trata de neonato masculino pretérmino de 29 semanas de gestación, primer producto, con un peso al nacer de 1 080g, con los mismos antecedentes que los trillizos 2 y 3, con inicio de manejo por sospecha de sepsis con cefotaxima y amikacina, y hemocultivo del nacimiento negativo. Inició a los 21 días de vida con los siguientes datos clínicos: apneas, hiperglicemias, distermias, taquicardia persistente, cambios de coloración (piel marmórea o terrosa), retardo de llenado capilar e intolerancia a la VO, hepatomegalia y esplenomegalia, leucopenia y trombocitopenia, punción lumbar negativa, requirió soporte con VM, manejo con aminos, uso de inmunoglobulina intravenosa, factor estimulante de colonias de granulocitos y plaquetas (filgrastim, molgramostim), plaquetoféresis en varias ocasiones; por antecedente de candidiasis de trilliza 3 y datos clínicos y paraclínicos se manejó inicialmente con fluconazol durante 8 días a dosis de 6 mg/kg/día; asimismo, se realizó cambio de esquema de antibióticos por ceftazidima y vancomicina y posteriormente imipenem y clindamicina. A los 23 días de vida se reportó hemocultivo positivo para hongos levaduriformes, tomado a los 9 días de vida, en el que se identificó *Candida parapsilosis* con sensibilidad para fluconazol, anfotericina, caspofungina y voriconazol. Debido a la falta de respuesta al fluconazol, se inició manejo con anfotericina B convencional por 2 días y se cambió a anfotericina B liposomal (a dosis de 5 mg/kg/día). El paciente continuó con evolución poco satisfactoria clínicamente y con hemocultivos positivos para *Candida parapsilosis* (en ninguno se identificó cepa bacteriana); sin embargo, aunado al cambio de antifúngico se manejó simultáneamente con teicoplanina durante 21 días y cefepime por 26 días. A los 41 días de vida

se agregó caspofungina. Doce días después del inicio de dicho antifúngico, el paciente comenzó a estabilizarse, mejoraron sus condiciones clínicas, la visceromegalia fue decreciendo hasta llegar a un tamaño normal y los exámenes de laboratorio ya sin leucopenia ni trombocitopenia (20 días posterior al inicio de manejo); además, el hemocultivo resultó negativo a los 17 días de tratamiento, sin recidivas. La duración total de la terapia combinada de anfotericina B liposomal con caspofungina fue de 19 días; se continuó la monoterapia con caspofungina por 11 días más (duración total de 30 días). Se dió de alta a los 70 días, con 3 hemocultivos negativos, sin otras complicaciones, con un peso al egreso de 2 270g.

Al igual que en el caso previo las pruebas de función renal y hepática se mantuvieron sin alteraciones durante el tratamiento con la caspofungina.

CASO 3

Se trata de neonato masculino de 29 semanas de edad gestacional, segundo producto, con peso al nacer de 1 100g, con los mismos antecedentes, que cursó con datos clínicos idénticos a los del trillizo 1, inició a los 21 días de vida con apneas, hiporeactividad, intolerancia a la VO, taquicardia persistente, llenado capilar lento, distermias, cambios de coloración, hepato-esplenomegalia, leucopenia y trombocitopenia, punción lumbar negativa, requirió VM, uso de aminos, factor estimulante de colonias de granulocitos, así como múltiples transfusiones de aféresis plaquetaria y manejo con fluconazol. Al igual que en los casos anteriores, se aisló cultivo positivo para hongos levaduriformes, en el que se identificó *Candida parapsilosis* con sensibilidad para fluconazol, anfotericina, voriconazol y caspofungina. Tuvo una evolución similar a los trillizos 1 y 3 a pesar del tratamiento con fluconazol (durante 6 días), anfotericina B convencional (durante 3 días), anfotericina B liposomal (durante 8 días), y posteriormente caspofungina a dosis de 2 mg/kg/día. Presentó mejoría clínica posterior al inicio de esta última a los 12 días de tratamiento, con recuentos

leucocitarios y plaquetarios adecuados, el hemocultivo se reportó negativo a los 17 días de iniciar dicho tratamiento. La duración total de la terapia combinada de anfotericina B liposomal con caspofungina fue de 19 días y se continuó con monoterapia con caspofungina durante 11 días más. Se dió de alta a los 70 días de vida, después de reportarse 3 hemocultivos negativos y encontrarse en condiciones clínicas satisfactorias, con un peso de 2 320 g, sin otras complicaciones y sin presentar altarciones en las pruebas de función renal y hepática durante el manejo.

Los antimicrobianos utilizados fueron similares en esquemas y tiempo de duración que en los casos 1 y 2. Cabe mencionar que los hemocultivos realizados se reportaron negativos para bacterias.

Discusión

La candidiasis invasiva es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad infecciosa en recién nacidos, principalmente en neonatos de muy bajo peso al nacer.¹⁻⁴

Al igual que en otras series publicadas, la *Candida parapsilosis* fue aislada en nuestros tres pacientes, como lo reportó también Rodríguez D y col.¹ en una serie de 24 casos, en los cuales se aisló dicha especie en 67%, la cual fue sensible a fluconazol, fármaco que en nuestros recién nacidos no dió resultado favorable.

La anfotericina B ha sido el pilar de tratamiento antifúngico; sin embargo, la intolerancia y los efectos adversos, como la nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, así como el incremento en la resistencia, pueden llevar a la suspensión de dicho fármaco.^{7,15,22}

La caspofungina es un agente antifúngico de la clase de las equinocandinas, que actúa inhibiendo la síntesis de β -(1,3)-D-glucano, un componente de la pared celular del hongo. La caspofungina no es sustrato para el sistema citocromo P450, por lo que es una importante ventaja para el tratamiento en neonatos ya que no interacciona con otros múltiples fármacos usados en las UCIN.^{1,7,9,19}

Actualmente, se ha demostrado que la caspofungina es más efectiva y segura en pacientes adultos.^{14,19-21} La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda la caspofungina como una alternativa a la anfotericina B en neonatos y niños.^{2,22}

En el estudio realizado por Natarajan y col., se publican una serie de casos sobre el uso de caspofungina en combinación con otros antifúngicos como tratamiento de rescate en candidemia persistente en neonatos; se reporta eficacia en la esterilización de cultivos, con mínimos efectos adversos en 11 de 13 pacientes estudiados.⁹

En otros casos publicados de candidemia persistente en neonatos,^{1,11} el uso de la caspofungina en combinación con la anfotericina B liposomal en aquellos pacientes que no hayan presentado datos de toxicidad, ha sido utilizado frecuentemente con resultados prometedores; al continuar posteriormente la monoterapia con caspofungina se obtuvo esterilización de cultivos. En nuestro reporte ninguno de los tres pacientes experimentó efectos clínicos adversos durante y al finalizar la terapia con caspofungina, ni hubo alteraciones en los parámetros de función renal o hepática; los valores séricos de transaminasas, bilirrubinas, nitrógeno ureico,

sodio, potasio y creatinina se mantuvieron en límites normales. La caspofungina fue segura y bien tolerada en nuestros pacientes.

La dosis utilizada en nuestra UCIN es la que ha sido administrada en reportes previos de casos pediátricos.⁹ Odio CM y col.³ han reportado una serie de casos en neonatos con excelentes resultados, y Pannaraj PS y col.¹⁷ recomiendan dosis inicial a 1 mg/kg/día por dos dosis y posteriormente a 2 mg/kg/día.

La caspofungina aparenta ser una alternativa terapéutica apropiada para el tratamiento de candidiasis invasiva en neonatos prematuros cuando no haya respuesta, exista resistencia o toxicidad por otros agentes antifúngicos, tales como anfotericina B y fluconazol.

La dosis de 2 mg/kg/día fue efectiva y bien tolerada en nuestros pacientes; sin embargo, aún se requieren más estudios para determinar la farmacocinética y estándares de dosificación de la caspofungina en neonatos.^{14-18,22}

Autor de correspondencia: Dr. J. Horacio Ugalde Fernández
Correo electrónico: dr_ugalde@hotmail.com
dayancitogp@hotmail.com

Referencias

- Rodríguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sánchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:224-229.
- Bendel CM. Nosocomial neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:831-832.
- Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro LE, Vasquez S, Alfaro B, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093-1097.
- Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. Prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-643.
- Benjamin DK Jr, Pool C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634-640.
- Rangel-Frausto MS, Wilbin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National Epidemiology of Mycosis Survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-258.
- Zaoutis TE, Coffin FE, Chu JH, Heydon K, Zhao H, Greves Hm, et al. Risk Factors for mortality in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:736-739.
- Karthaas M, Cornely OA. Treatment options in candidemia. *Mycoses* 2007;50(Suppl 1):44-49.
- Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, Pappas A, Bedard M. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005;25:770-777.
- Groll AH, Walsh TJ. Caspofungin: pharmacology, safety, and therapeutic potential in superficial and invasive fun-

- gal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10: 1545-1558.
11. Smith PB, Steinbach WJ, Cotton CM, Schell WA, Perfect JR, Walsh TJ, et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidaemia in a premature infant. *J Perinatol* 2007;27:127-129.
 12. Michel IM, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1. *Am J Health-System Pharm* 2006;63(18 pt 1):1693-1703.
 13. Michel IM, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 2. *Am J Health-System Pharm* 2006;63(19 pt 2):1813-1820.
 14. McCormack PL, Perry CM. Caspofungin: A review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005;65:2049-2068.
 15. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:484-489.
 16. Frattarelli DA, Reed MD, Wiacoia GP, Aranda JV. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. *Drugs* 2004;64:949-968.
 17. Pannaraj PS, Walsh TJ, Baker CJ. Advances in antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:921-923.
 18. Kauffman CA. New antifungal agents. *Sem Respir Crit Care Med* 2004;25:233-239.
 29. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003;36:1445-1457.
 20. Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:513-521.
 21. Ullmann AJ. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin* 2003;19:263-271.
 22. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-189.