

TRATAMIENTO CON CASPOFUNGINA DE ENDOCARDITIS POR *CANDIDA TROPICALIS* RESISTENTE A FLUCONAZOL

MARCELO del CASTILLO¹, NESTOR WAINSTEIN¹, FRANCISCO KLEIN²,
SILVANA MANGANELLO¹, NORA ORELLANA¹

¹FLENI (Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea); ²Fundación Favaloro, Buenos Aires

Resumen Las endocarditis causadas por hongos, (*Candida* en particular), requieren tratamiento médico-quirúrgico, siendo la anfotericina B la droga de elección. Caspofungina es una equinocandina con gran actividad sobre *Candida* y *Aspergillus*. Se presenta un paciente con una endocarditis por *Candida tropicalis* resistente a fluconazol tratado con caspofungina bajo un esquema de salvataje, luego de haber presentado efectos adversos por anfotericina B. El paciente tuvo respuesta microbiológica.

Palabras clave: endocarditis, *Candida tropicalis*, caspofungina

Abstract *Treatment with caspofungin of Candida tropicalis endocarditis resistant to fluconazol.* Fungal endocarditis, in particular due to *Candida* species, requires medical and surgical treatment and amphotericin B is the drug of choice. Caspofungin is an echinocandin very effective against *Candida* and *Aspergillus*. We present a patient with *Candida tropicalis* endocarditis, fluconazol resistant, treated with caspofungin, on a compassionate basis as a result of adverse effects with amphotericin B. The patient had a microbiological response.

Key words: endocarditis, *Candida tropicalis*, caspofungin

Las infecciones por *Candida* son responsables de muchas infecciones hospitalarias, siendo la cuarta causa de bacteriemia nosocomial^{1, 2}. Son frecuentes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en pacientes sometidos a numerosas maniobras invasivas y múltiples tratamientos antibióticos. Otro hecho conocido, en UCI, es el incremento del aislamiento de especies de *Candida* no *albicans*, incluso con resistencia a los imidazólicos (fluconazol)³⁻⁵. La candidemia es expresión de una forma sistémica o invasiva de la infección⁶. La anfotericina B y el fluconazol son las drogas habitualmente empleadas para el tratamiento de las candidemias⁷. En el caso de las endocarditis por *Candida*, la anfotericina B es la droga de elección, asociada al tratamiento quirúrgico, siendo éste casi imprescindible⁷.

Las equinocandinas son una nueva familia de drogas antifúngicas que han demostrado su utilidad para el manejo de aspergilosis invasivas y para infecciones severas por *Candida*. La caspofungina es una equinocandina B. Se trata de una nueva clase de lipopéptidos semisintéticos que actúan por la inhibición de la síntesis

del 1,3 β glucano, el cual forma parte integral de la pared del hongo⁸.

Caso clínico

Se presenta un caso con endocarditis por *Candida tropicalis* resistente a fluconazol. Luego de haber iniciado tratamiento con anfotericina B, ante la aparición de eventos adversos relacionados con la misma fue tratado con caspofungina. Se empleó dentro de un esquema compasivo, no pudiendo recibir anfotericina liposomal por razones económicas.

Paciente de sexo masculino, de 66 años de edad que ingresó a UCI en agosto de 2002, derivado de otro hospital, en coma causado por un accidente vascular cerebral, con hematoma subdural. Posteriormente presentó respuesta inflamatoria sistémica con fallo multiorgánico, que requirió asistencia respiratoria mecánica. Durante la evolución tuvo una neumonía asociada a respirador por *Pseudomonas aeruginosa* tratada con piperacilina-tazobactam. El 20 de agosto desarrolló un shock séptico, con hemocultivos negativos. Fue tratado empíricamente con vancomicina y amikacina. El ecocardiograma bidimensional no mostró vegetaciones. Ante la persistencia de la fiebre se agregó fluconazol. Diez días más tarde el cultivo del catéter venoso central mostró la presencia de *Acinetobacter baumani* (15 ufc/ml). Se rotaron los antibióticos a meropenem y colistín. Siete días después presentó otro episodio de fiebre, los hemocultivos por lisiscentrifugación y los del catéter venoso desarrollaron *Candida* y se indicó anfotericina B. En el ecocardiograma transesofágico se observó una vegetación móvil de 4mm en la valva no coro-

Recibido: 1-IX-2003

Aceptado: 21-X-2003

Dirección postal: Dr. Marcelo del Castillo, Paraguay 1186, 1057 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4815-2536

email: mdelcastillo@fleni.org.ar

nariana de la válvula aórtica con leve insuficiencia de la misma. Se aisló *Candida tropicalis* resistente a fluconazol (CIM > 0.5 g/L) en los hemocultivos y líquido pleural. Ante el diagnóstico de una probable endocarditis fúngica se planteó la cirugía, la que fue descartada por el crítico estado del paciente. Ante el agravamiento de la insuficiencia renal y luego de una dosis acumulada de 550 mg de anfotericina B, por la imposibilidad de utilizar anfotericina B liposomal, se inició el 9 de octubre tratamiento con caspofungina bajo un esquema compasional. Después de una dosis inicial de 70 mg continuó con 50 mg/día IV. Luego de tres días desapareció la fiebre y se estabilizó su condición clínica. El 22 de octubre el ecocardiograma transesofágico no mostró cambios. Nuevos hemocultivos por lisis-centrifugación, retrocultivos y cultivo del líquido pleural fueron negativos. Quince días después luego de una dosis acumulada de 670 mg se suspendió la caspofungina. El paciente falleció 48 horas más tarde por insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento, no se pudo efectuar autopsia.

Discusión

Las infecciones por *Candida* son la cuarta causa de bacteriemia en Estados Unidos, asimismo el número de aislamientos de *no albicans* se está incrementando, muchas de las cuales son resistentes a fluconazol^{1, 5}. La anfotericina B sigue siendo el tratamiento de elección para las formas invasivas⁷. La toxicidad asociada con esta droga es bien conocida, como así también el beneficio que en este aspecto aportan las nuevas formulaciones: anfotericina liposomal y dispersión coloidal. Su problema es el alto costo lo cual las hace muchas veces inaccesibles^{9, 10}. Las equinocandinas recientemente desarrolladas son una alternativa válida para el tratamiento de las infecciones por *Candida* y por *Aspergillus*. Son derivados semisintéticos de la pneumocandina Bo, producto de la fermentación de *Glarea lozoyensis*. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la síntesis de 1-3-beta-glucano, el cual es uno de los componentes más importantes de la pared celular del hongo. El glucano es una microfibrilla compuesta por tres hélices de polímeros lineales entrelazados de glucosa¹¹. Caspofungin inhibe la (1,3)-β-D-glucan-sintetasa de manera no competitiva. Recientemente la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó su uso para aspergilosis invasiva y para infecciones graves por *Candida*. Uno de los protocolos que dieron lugar a su aprobación excluía las endocarditis, osteomielitis y meningitis¹¹⁻¹⁴.

El paciente tuvo una posible endocarditis por *Candida tropicalis* de acuerdo a los criterios de Duke y presentaba múltiples condiciones predisponentes para adquirir esta infección¹⁵.

Recibió tratamiento convencional con anfotericina B, pero no fue sometido a cirugía, indicación prácticamente indispensable para esta patología, ya que por su estado tan crítico, el equipo de cirugía contraindicó la operación⁷.

La aspofofungina fue indicada bajo un esquema compasional, según lo ya mencionado, puesto que a pesar del tratamiento previo con anfotericina B se encontraba persistentemente con fiebre, no explicada por otra causa concomitante, más allá de que los hemocultivos fueran negativos. Luego de 72 horas de tratamiento con esta droga desapareció la fiebre y el ecocardiograma transesofágico de control no mostró progresión de las lesiones, como tampoco se observó mayor deterioro clínico. Los hemocultivos por lisis-centrifugación de control luego de interrumpir caspofungina, después de 15 días de tratamiento, fueron negativos. La insuficiencia renal tuvo mejoría parcial y finalmente el paciente falleció por insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento.

En nuestro conocimiento, este sería el primer caso de endocarditis por *Candida tropicalis* resistente a fluconazol tratada con caspofungina. Si bien es cierto que al no contar con autopsia no se pudo establecer con certeza la curación, de acuerdo a parámetros clínicos y la negativización de los cultivos fue útil. Si bien el tratamiento actual de elección de las endocarditis por hongos es médico-quirúrgico con empleo de anfotericina B como primera elección, una nueva alternativa podría ser el uso de caspofungina, hecho que debe ser comprobado en ensayos clínicos controlados.

Bibliografía

1. Pfaller MA, Jones RN, Mecer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 121-9.
2. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1164-70.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard. NNCLS document M27-A. Wayne, PA: NCCLS, 1997.
4. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretative breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and análisis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole and *Candida* infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 235-47.
5. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1-8.
6. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 875-83.
7. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-78.
8. Denning DW. Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 889-91.

9. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 308-29.
10. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of Amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 603-18.
11. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61: 1121-9.
12. Deserinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1445-57.
13. Walsh TJ. Echinocandins- An advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2070-2.
14. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and Amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
15. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.

I intend to leave after my death a large fund for the promotion of the peace idea, but I am skeptical as to its results. The savants will write excellent volumes. There will be laureates. But wars will continue just the same until the force of circumstances renders them impossible. ...Perhaps my dynamite plants will put an end to war sooner than your peace congresses. On the day two army corps can annihilate each other in one second all civilized nations will recoil from war in horror.

Yo tengo la intención de dejar después de mi muerte un gran fondo para la promoción de la paz pero soy muy escéptico en cuanto a sus resultados. Los sabios escribirán excelentes volúmenes. Habrá laureados. Pero las guerras continuarán de la misma manera hasta que las fuerzas de las circunstancias las tornan imposibles... Tal vez mis plantas de dinamita podrán acabar con las guerras más pronto que sus congresos de paz. El día que dos cuerpos de ejército puedan aniquilarse en un segundo, todas las naciones civilizadas descartarán la guerra, horrorizadas.

Alfred Nobel (1833-1896)

Public statement, 1890