

## Artículo Original

### Experiencia con Acetato de Caspofungin en el tratamiento de Niños Neutropénicos Febriles con probable Micosis Sistémica, en el Hospital ION Solca Guayaquil.

#### *Acetate Caspofungin in Febrile Neutropenic Children with probable Systemic Fungal Infection, at Hospital ION Solca in Guayaquil.*

Dr. Aníbal Bonilla, Dra. Doris Calle, Dr. Guillermo Paulson, Dra. Jessica León.

Servicio de Pediatría: Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" SOLCA Guayaquil.

#### RESUMEN

**Introducción:** Los niños que reciben tratamiento antineoplásico están en riesgo de infecciones bacterianas y micóticas que amenazan su vida, en especial durante los periodos de neutropenia. El acetato de caspofungin es un antimicótico que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular del hongo. El objetivo de este estudio fue comprobar la eficacia en la administración del mismo, la justificación de su uso y sus efectos adversos.

**Materiales y métodos:** Desde enero del 2006 hasta junio del 2007, se administró caspofungin a dosis de 50 a 70 mg/m<sup>2</sup>/día, a una serie de 19 pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y resultados positivos y/o alta sospecha de micosis sistémica. El promedio de duración del tratamiento fue de 10 días.

**Resultados:** El cultivo dio positivo para candidas en 9 casos. Según los estudios tomográficos, presentaban enfermedad invasiva 13 pacientes, 5 de ellos con cultivo positivo. En 15 de los 19 casos tratados (79%) hubo respuesta favorable al tratamiento. De los 4 que fallecieron, 2 tenían cultivo positivo y enfermedad invasiva, en los otros 2 no se aisló candidas ni se demostró enfermedad invasiva.

**Conclusiones:** El caspofungin podría ser útil como tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles prolongados con invasión micótica sistémica. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para comprobar los efectos del tratamiento.

**Palabras claves:** Caspofungin, neutropenia, micosis sistémica, candidiasis sistémica.

#### ABSTRACT

**Introduction:** During the neutropenia secondary to the antineoplastic treatment in children, bacterial and fungal infections are frequent and could be life threatening. Caspofungin is an antifungal drug that inhibits the synthesis of the cell wall of the fungi. The aim of this study was to investigate efficacy and adverse events of the drug.

**Materials and methods:** From January 2006 to June 2007, 19 patients with cancer, neutropenia and suspected systemic fungal infection received caspofungin from 50 to 70 mg/m<sup>2</sup>/day. The average of treatment was 10 days.

**Results:** Candidas were isolated in 9 patients. Tomographic studies showed invasive disease in 13 cases, 5 with positive culture. A favorable response was obtained in 15 out of 19 (79%) treated patients. 4 patients died, 2 of them with invasive fungal infection and the other two without it.

**Conclusions:** Caspofungin could be used as an empirical treatment in neutropenic febrile patients with systemic fungal infection. Further studies, including more patients could be needed to confirm this report.

**Key words:** caspofungin, neutropenia, systemic fungal infection, systemic candidiasis.

#### Introducción.

Los niños que reciben tratamiento antineoplásico están en riesgo de infecciones que amenazan su vida, en especial durante los periodos de neutropenia. El tratamiento empírico antibacteriano para fiebre y neutropenia ha mejorado

drásticamente el pronóstico de estos pacientes, haciendo posible para muchos terminar exitosamente su terapia antineoplásica<sup>(1,2)</sup>.

Debido a que el diagnóstico de infección micótica en pacientes con neutropenia puede ser difícil<sup>(3)</sup> y que el retardo en iniciar tratamiento antifúngico efectivo está asociado con un incremento de la mortalidad, el concepto de tratamiento empírico antifúngico ha venido a ser aceptado como práctica clínica<sup>(4)</sup>. El medicamento de elección es la anfotericina B, pero hoy están disponibles alternativas como la anfotericina B liposomal, el voriconazole y el caspofungin, entre otros,

#### Correspondencia:

Dr. Aníbal Bonilla  
Servicio de Pediatría  
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo"  
SOLCA Guayaquil.  
Teléfono: (593-4) 2288 088

© Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.



algunos de efectividad igual o mejor y con menos efectos secundarios <sup>(5-6)</sup>.

Las guías en cuanto al manejo de la fiebre <sup>(7-8)</sup> en estos pacientes recomiendan de inicio el uso empírico de antibióticos de amplio espectro y un antifúngico después de 5-7 días de fiebre persistente, por la posibilidad de infección invasiva por hongos. Debido a su amplio espectro de acción, la droga de elección es la anfotericina B, pero frecuentemente se presentan reacciones a la infusión, nefrotoxicidad e hipokalemia <sup>(9-10-11)</sup>.

Una alternativa es el acetato de caspofungin, un miembro de las equinocandinas, que actúa por un mecanismo diferente, inhibiendo la síntesis de 1,3-B D glucano, componente integral de la pared celular de los hongos. Es activo contra un amplio espectro de hongos, incluyendo cepas que son resistentes a la anfotericina y a los azoles, con pocos efectos adversos y escasa interacción con otras drogas <sup>(12-13)</sup>.

En nuestra Institución, se considera el uso de caspofungin como alternativa a la anfotericina B de acuerdo a las condiciones clínicas de los pacientes, especialmente si tienen leucemia mieloide aguda, recaída de leucemia linfoblástica aguda, han sido trasplantados, tienen función renal anormal, riñón único, reacciones incontroladas a la infusión o hipokalemia severa debido a la anfotericina. La dosis intravenosa recomendada es de 50mg/m<sup>2</sup>/d, a pasar en una hora, dosis única diaria, máximo 70mg/dosis <sup>(14-15)</sup>.

No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal, pero sí en insuficiencia hepática moderada. El presente trabajo trata de una revisión de los niños con neutropenia febril, con sospecha de infección micótica invasiva, que recibieron el caspofungin en el Servicio de pediatría del ION SOLCA Guayaquil, de Enero 2006 a Junio 2007. Los objetivos principales fueron comprobar la eficacia de la administración del antimicótico, la justificación de su uso y su potencial para efectos adversos.

#### **Materiales y métodos.**

Se revisaron retrospectivamente los expedientes de niños con cáncer hospitalizados en el Servicio de Pediatría del ION SOLCA, desde Enero 2006 a Junio 2007, quienes recibieron caspofungin para el tratamiento empírico de neutropenia febril, post quimioterapia. Los datos fueron recolectados para cada paciente desde dos semanas antes de iniciar el antimicótico, durante su administración, 14 días post tratamiento para seguridad, 28 días post tratamiento para recaídas y hasta 5 semanas después para mortalidad.

Se evaluó la sospecha de micosis sistémica invasiva, la posibilidad de una reacción adversa atribuible al caspofungin

y la efectividad del tratamiento. Como métodos de diagnóstico se utilizaron cultivos de sangre periférica o retrocultivos, cultivos de medula ósea u otros líquidos orgánicos, los cultivos se incubaron en el BACTEC 9050, la identificación de la cepa y la sensibilidad de las candidas aisladas se hizo por el Integral System Yeasts (micro diluciones), además se realizaron estudios tomográficos, buscando imágenes sugestivas.

#### **Resultados.**

Se completaron 19 tratamientos con caspofungin en 19 niños, 11 mujeres y 8 varones, en edades comprendidas entre 1 y 14 años, la mayoría en segunda o tercera fase perceptible de leucemia linfoblástica aguda <sup>(13)</sup>, leucemia mieloide aguda <sup>(2)</sup>, linfoma no Hodgkin <sup>(2)</sup>, Wilms <sup>(1)</sup>, Hepatoblastoma <sup>(1)</sup>, en protocolos muy aplasiantes como CAZED, AMERICANO, COPRALL, LMT 96, LMB 89, LAM 2002, con neutropenias profundas y prolongadas (Tabla 1).

El promedio de duración del tratamiento fue de 10 días (5-21 días), los que tenían lesiones en múltiples órganos recibieron tratamiento más prolongado. 15 pacientes habían recibido otro antifúngico en los 14 días anteriores, 9 recibieron anfotericina y 6 profilaxis con fluconazol, 3 no recibieron anfotericina por alteración previa en la función renal, 1 había sido nefrectomizado. El promedio de duración de la fiebre antes de comenzar el caspofungin fue de 10 días (7-14 días).

Se aislaron candidas en 9 pacientes (5/9 con vía venosa central, 4/10 con implantofix), en 2 el aislamiento se hizo en un solo hemocultivo central (una vía central y un implantofix), en 7 se aisló en dos hemocultivos simultáneos (uno periférico y un retrocultivo). 2 candidas se aislaron en cultivos de medula ósea, tenían además positivos sangre periférica y retrocultivos. De estos 9 con cultivo positivo, 5 tenían enfermedad invasiva según los estudios tomográficos, otros 8 tenían evidencia de enfermedad invasiva sin cultivo positivo, es decir 13 de los 19 tenían enfermedad invasiva y de ellos sólo 5 cultivos positivos. Una de las aisladas fue *Candida tropicalis*, cepa muy agresiva.

En la TAC, 6 tuvieron imágenes sugestivas de abscesos micóticos en el bazo, 2 en el hígado y 10 en pulmones (figuras 1-2-3-4), 4 presentaron émbolos sépticos en piel. Se obtuvo respuesta favorable en 15 (79%); 4 (21%) murieron durante el curso del tratamiento, en dos de ellos se aislaron candidas y enfermedad invasiva, los otros 2 tuvieron cultivos negativos y no tuvieron evidencia de enfermedad invasiva, pero se encontraban en malas condiciones; ninguna muerte fue relacionada directamente al caspofungin o a micosis sistémica. Un paciente falleció 6 semanas después.

	Edad años	Dx Oncológico	Vía Venosa	Candidas (+)	TAC	Otras lesiones	Anfotericina Fluconazol	Caspofusgin
1	8	LMA	VC	VC	Pulmón, Hígado Bazo		Anfotericina 11 días	11 días +
2	11	LLA 3 fase	Implantofix	MO, SP, Implantofix			Anfotericina 10 días	10 días
3	3	LLA	Implantofix	SP, Implantofix	Bazo		Anfotericina 11 días	21 días
4	6	LLA	VC	VC (-)	pancreatitis	Emb. Sépt. extrem.	Anfotericina 6 días	9 días
5	4	LLA	VC	VC (-)	Pulmón		Anfotericina 6 días	7 días +
6	5	LLA 3 fase	Implantofix	Implantofix (-)			Fluconazol 3 días	11 días +
7	8	LLA	Implantofix	Implantofix			Fluconazol 6 días	8 días
8	5	LLA	Implantofix	Implantofix (-)	Pulmón		Anfotericina 4 días	21 días
9	5	Nefroblastoma	Implantofix	SP, Implantofix				4 días +
10	1	Hepatoblastoma	Implantofix	SP, Implantofix			Anfotericina 6 días	8 días
11	11	LLA	VC	MO, VC, SP	Bazo		Fluconazol 10 días	9 días +
12	6	LLA	VC	VC (-)	Pulmón, Hígado		Fluconazol 3 días	5 días
13	7	LLA	VC	VC (-)	Pulmón, bazo, riñones		Fluconazol 6 días	8 días
14	5	LNH	Implantofix	Implantofix (-)	Pulmón, Bazo	Abscesos múltiples		21 días
15	6	LLA 2 fase	VC	VC, SP	Pulmón, Bazo	Abscesos múltiples	Anfotericina 10 días	21 días
16	13	LLA	VC	VC, SP	Pulmón	Flictenas extremidades	Anfotericina 13 días	9 días
17	10	LNHB	VC	VC (-)	Pulmón			15 días
18	10	LMA	Implantofix	Implantofix (-)	Pulmón			9 días
19	12	LLA 3 fase	Implantofix	Implantofix (-)			Fluconazol 2 días	11 días

Tabla 1: Descripción de la población estudiada.



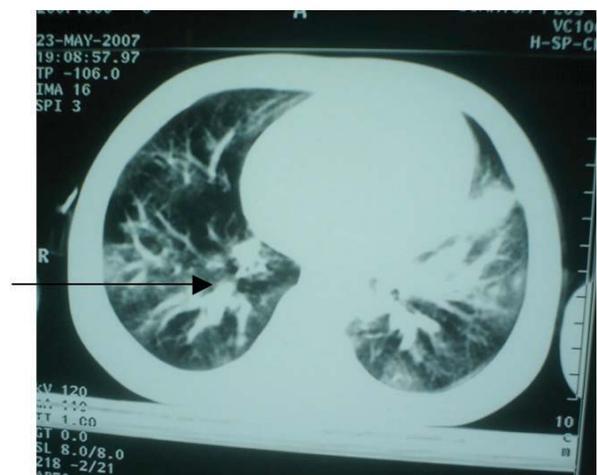
El caspofungin en ningún momento fue discontinuado por falta de eficacia, hepatotoxicidad o nefrotoxicidad.



**Fig. 1** Lesiones en riñones y bazo



**Fig. 2** Lesiones en riñones, hígado y bazo



**Fig. 3**



**Fig. 4** Lesiones en bazo

Como se trataba de pacientes en estado muy crítico, algunos con ventilación asistida, recibiendo múltiples medicamentos, fue difícil determinar la causa exacta de alguna alteración clínica, metabólica o efecto adverso (náuseas, vómitos, hipomagnesemia, hipokalemia) que fueran definitivamente atribuibles al caspofungin.

**Discusión.**

Siendo el caspofungin una droga aún no aceptada para su uso en pediatría, son pocos los estudios de referencia, Koo<sup>(7)</sup> reporta un 79% de efectividad con un 15% de efectos secundarios atribuibles a la droga, entre los cuales rash e hipokalemia fueron los más comunes; Walsh<sup>(5)</sup> lo encuentra similar en efectividad a la anfotericina B, la cual es considerada la terapia de elección; Khayat muestra al caspofungin con una seguridad y eficacia similar a la anfotericina B liposomal.

No lo usamos como droga de primera elección debido a su costo, prefiriendo la anfotericina B, pero en ocasiones podría ser una droga alterna, tanto o más efectiva que la primera y con pocos efectos secundarios e interacciones medicamentosas, especialmente en pacientes con leucemia mieloide aguda, recaída de leucemia linfoblástica aguda, transplantados, con función renal alterada, riñón único, o reacción incontrolada a la infusión o hipokalemia severa debido a la anfotericina B. Por ser pacientes multimanejados fue difícil precisar efectos secundarios directamente atribuibles al caspofungin. Se discute el uso más temprano del medicamento. A pesar de sus limitaciones por ser retrospectivo y de muestra pequeña (19 pacientes), nuestro estudio apoya la evidencia corriente que el caspofungin fue efectivo (79%), seguro y con pocos efectos adversos, como tratamiento empírico de niños con cáncer, en estado crítico, infectados con neutropenia febril prolongada y probable micosis invasiva sistémica.

### Bibliografía:

- 1.- Hughes WT, Amstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 : 730-751.
- 2.- Walsh TJ, Tepler H, et al. caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *NEJM* .2004; 351: 1391-1402.
- 3.- Kowalczyk A, ed. The 2005-2006 Drug Handbook and Formulary Walsh TJ, Tepler H, et al. caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *NEJM* 2004; 351: 1391-1402.
- 4.- Thomas J, Walsh MD et al. antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *NEJM* .2004; 351: 1391-1402.
- 5.- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy persistent fever. *NEJM* 2002; 346:225-34
- 6.- Khayat N AD, Nerich V, Coquet F, Leroy. Et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy in children with persistently febrile neutropenia 2005. Available at: <http://www.abstracsonline.com/viewer/SearchResults.asp>. Accessed September 7/2005
- 7.- Alicia Koo, Lillian Sung, Ahmed Naqvi, et al. Efficacy and safety of caspofungin for the empiric management of fever in neutropenic children, *PIDJ* .2007; 26, 9, sept 2007: 854-856.
- 8.- Marr KA. Empirical antiphungal therapy. New options, new tradeoffs. *NEJM* 2002; 346:278-80.
- 9.- Klastersky J. Empirical antiphungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 105-12.
- 10.- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *NEJM* 1999; 340: 764-71.
- 11.- Groll AH, Attaarbaschi A., Shuster FR et al, Treatment with caspofungin in immunocompromised pediatric patients: a multicentre survey. *J Antimicrobi. Chemother.* 2006; 57: 527-535
- 12.- Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Patients at high risk of invasive fungal infections when and how to treat. *Drugs* 2008; 68(14): 1941-2
- 13.- Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. *Mycosis* 2008 sept: 51 suppl 2: 46-51
- 14.- Merck protocol MK protocol 044 Caspofungin vs Liposomal Anfotericina for the empirical treatment of pediatric patients with persistent fever and neutropenia, to be presented at the 47 annual Interscience Conferences on Antimicrobial Agents and Chemotherapy ( ICAAC) Sept 17, 2007
- 15.- Kowalczyk A, ed. The 2005-2006 Drug Handbook and Formulary. 24th ed. Toronto: The Hospital for Sick Children; 2005

## EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

La información contenida en los artículos de la revista "ONCOLOGÍA" es responsabilidad única de los autores y sus colaboradores y no de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. "ONCOLOGÍA" no garantiza la calidad o seguridad de los objetos y/o de los servicios anunciados. La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer y el Editor deslignan responsabilidad del daño causado a personas o propiedades por ideas u objetos mencionados en dichos artículos.

