

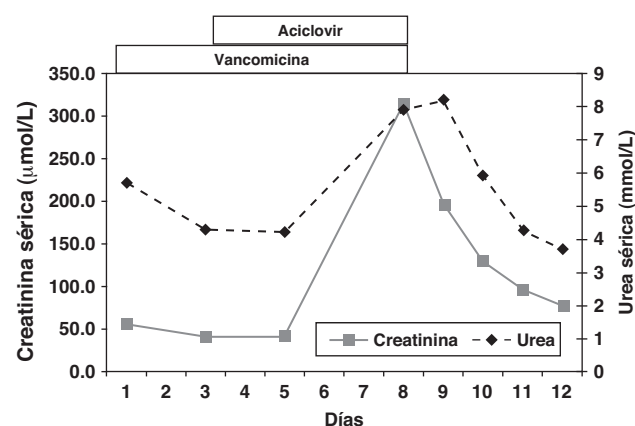


Figura 1 Evolución de los niveles de creatinina y urea séricas y durante el tratamiento con vancomicina y aciclovir y tras suspender ambos tratamientos.

paciente durante el tratamiento es un aspecto fundamental que debe tenerse en cuenta para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad^{3,4}.

Otros factores de riesgo para presentar toxicidad renal son la perfusión intravenosa rápida y enfermedad renal preexistente³⁻⁵.

Algunos autores recomiendan prolongar el tiempo de infusión hasta 3 h, hecho que parece importante cuando se utilizan dosis elevadas, tal como se recomienda en pacientes inmunodeprimidos o con encefalitis herpética⁷.

En el caso descrito, el paciente presentó una IRA no oligúrica asintomática de inicio brusco al quinto día de tratamiento con aciclovir (octavo día de tratamiento con vancomicina) y se resolvió en 4 días tras suspender ambos fármacos e iniciar una hidratación adecuada, como se describe en otros casos publicados en la literatura médica^{1,3,4}.

No puede descartarse que la agresión renal fuera debida a la asociación de estos fármacos, sin embargo, la adición del aciclovir parece el desencadenante, por la secuencia temporal y por el hecho de tener previamente controlados los niveles plasmáticos de vancomicina y la función renal. También debe tenerse en cuenta que el riñón de este paciente había sufrido durante 8 meses múltiples agresiones con fármacos nefrotóxicos, lo que puede contribuir a una mayor sensibilidad a esta iatrogenia⁴.

Otros aspectos que deben tenerse siempre en cuenta son: ajustar la dosis al peso, en pacientes obesos la dosis debe calcularse basándose en el peso ideal⁸; revisar la dosis mínima necesaria y acotar al máximo los días de tratamiento; calcular la dosis basándose en la función renal del

paciente y valorar si la asociación de fármacos nefrotóxicos es evitable con alternativas de menor riesgo.

También se recomienda una estrecha monitorización de la función renal mientras se mantiene el tratamiento, especialmente si se administran dosis altas u otros fármacos nefrotóxicos concomitantemente con aciclovir^{1,3,4}.

Es de esperar que con las medidas referidas se consiga disminuir significativamente la toxicidad renal del aciclovir mejorando la calidad farmacoterapéutica en estos pacientes.

Bibliografía

1. Vela-Enríquez F, Sanchez-Vazquez AR, Cañabate-Reche A, Vicente Pintor A, Benavides Román R. Insuficiencia renal aguda por aciclovir ¿un efecto secundario infraestimado? *An Pediatr*. 2008;69:171–4.
2. Micromedex® Healthcare Series (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA [consultado 8/2009]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
3. Obada EN, Mathieu P, Parent X, Gilson B, Bindi P. Acute renal failure following a treatment with acyclovir. *Nephrol Ther*. 2010;6:125–7.
4. Genc G, Özkaya O, Acikgöz Y, Yapici O, Bek K, Gülnar Sensoy S, et al. Acute renal failure with acyclovir treatment in a child with leukemia. *Drug Chem Toxicol*. 2010;33:217–9.
5. Schreiber R, Wolpin J, Koren G. Determinants of aciclovir-induced nephrotoxicity in children. *Paediatr Drugs*. 2008;10:135–9.
6. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:804–7.
7. Mensa J, Gatell JM, Martínez JA, Soriano A, Vidal F, Serrano R, et al. *Infecciones en urgencias*. 7.ª edición Barcelona: Antares; 2009. p. 42.
8. Hernandez JO, Norstrom J, Wysock G. Acyclovir-induced renal failure in an obese patient. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;66:1288–91.

M. Riba Solé^{a,*}, R. Farré Riba^a, I. Badell Serra^b y M.A. Mangues Bafalluy^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mireia.riba@gmail.com

(M. Riba Solé).

doi:10.1016/j.farma.2010.09.004

Candidemia por *Candida parapsilosis* durante un tratamiento con caspofungina

Development of *Candida parapsilosis* candidemia during caspofungin therapy

Sr. Director:

Se expone el caso del desarrollo de una candidemia por *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), en el seno de un tratamiento con caspofungina en dosis única diaria de 50 mg después de una dosis inicial de 70 mg, por una infección

por *Candida lusitanae* (*C. lusitanae*), en una paciente que recibía tratamiento concomitante con rifampicina.

Mujer de 65 años, que ingresa por cuadro de 24 h de evolución de fiebre elevada y tiritonas sin foco clínico con brote agudo de eritrodermia. Recibe tratamiento domiciliario con ciclosporina y prednisona. Se inicia tratamiento antibacteriano y con fluconazol de forma empírica y se suspende la ciclosporina. El cuadro evoluciona a insuficiencia cutáneo-mucosa grave, de causa no filiada en biopsias cutáneas repetidas, que afecta al 80% de la superficie corporal.

En la biopsia de ganglio supraclavicular izquierdo presenta linfadenitis granulomatosa necrosante calcificante con bacilos ácido-alcohol resistentes (*Mycobacterium tuberculosis*) sobrepuesto a una linfadenitis dermopática. No se aísla esta entidad en otras muestras estudiadas. Se inicia tratamiento con rifampicina, isoniazida y pirazinamida (Rifater®: 6 comprimidos/día/SNG).

A las 3 semanas de ingreso presenta cuadro febril con sedimento urinario patológico, cultivo urinario con $> 10^5$ UFC/ml de *C. lusitanae* y ecografía abdominal que muestra vía urinaria normal. También se aísla *C. lusitanae* del cultivo de la punta del catéter central retirado, pero no en los hemocultivos. Ante la posibilidad de candidiasis invasiva en receptor previo de azoles se inicia tratamiento con caspofungina con dosis inicial de 70 mg y posteriormente 50 mg/día. El tratamiento se mantiene al conocer que la cepa de *C. lusitanae* es resistente a fluconazol y a voriconazol. No se documenta fungemia; no hay datos ecocardiográficos indicativos de vegetaciones y el fondo de ojo es normal.

En el seno de tratamiento antifúngico (8.º día de tratamiento con caspofungina) presenta sepsis. Se retira el catéter y envía a cultivar con resultado negativo, pero en 2 de 3 hemocultivos se aislaron incontables UFC/ml de *C. parapsilosis* con una CMI a caspofungina, determinada según el sistema de microdilución de Sensititre® (Izasa), de 1 mcg/ml. La cepa también era sensible a anfotericina B y azoles. Se obtiene un nuevo urocultivo que resulta negativo. Se asocia anfotericina B liposómica (Ambisome®: 5 mg/kg/día) al tratamiento antifúngico previo. A los 4 días, los hemocultivos son negativos. Nuevo estudio ecocardiográfico transesofágico y de fondo de ojo normales. Se cambia anfotericina B por fluconazol intravenoso forzando la dosis a 400 mg/12 h por tratarse de una fungemia de brecha en una paciente que recibía rifampicina, inductor del metabolismo del fluconazol.

La candidemia se resuelve clínicamente, pero 3 semanas después presenta sepsis por catéter con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecium* que cursa con fallo multiorgánico. La paciente fallece en este contexto por shock resistente a las medidas de soporte.

Las equinocandinas son una nueva clase de lipopéptidos con actividad antifúngica cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis del 1,3- β -D-glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica.

Caspofungina, anidulafungina y micafungina han demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de la candidemia y candidiasis invasivas en estudios comparativos¹⁻⁴ y las guías de consenso las posicionan como agentes principales en esta indicación.

Dos factores han podido contribuir al fracaso terapéutico de caspofungina: la limitada actividad de la equinocandina

sobre una cepa de *C. parapsilosis* con una CMI discreta, y la posibilidad de niveles infraterapéuticos de caspofungina por la interacción con rifampicina, inductor de la actividad enzimática hepática.

Las equinocandinas muestran una actividad in vitro muy potente, fungicida y de amplio espectro frente a las distintas cepas de *Candida*, incluidas las que son resistentes a los azoles y a la anfotericina B. *Candida parapsilosis* es menos sensible in vitro que otras especies de *Candida*, lo que ha suscitado el debate de la posible inferior respuesta clínica de las equinocandinas en infecciones por *C. parapsilosis*. El Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) ha establecido como punto de corte de sensibilidad de *Candida* spp. a equinocandinas una CMI ≤ 2 mcg/ml. Según este umbral, más del 90% de las cepas permanecen por debajo del límite de sensibilidad.

De la compilación de datos de los principales estudios de equinocandinas en candidiasis invasiva¹⁻⁴ se observa que existe una respuesta microbiológica inferior frente a *C. parapsilosis* comparado con otras especies de *Candida* que, sin embargo, no se proyecta a una inferior respuesta global (microbiológica + clínica) (tabla 1). Una posible explicación a esta discrepancia de resultados es que las infecciones por *C. parapsilosis* cursen de forma más benigna y tengan un mejor pronóstico que las de otras especies de *Candida*.

Por otra parte, el metabolismo de caspofungina puede incrementarse en presencia de inductores enzimáticos como rifampicina. En este caso la paciente recibía rifampicina 600 mg/día por vía oral antes y durante la administración de caspofungina como parte del esquema terapéutico tuberculostático. Se ha documentado una reducción del área bajo la curva de caspofungina del 14 al 31% en adultos sanos que recibían de forma concomitante ambos medicamentos⁵ y se recomienda un aumento de la dosis diaria de caspofungina a 70 mg/día cuando se coadministran inductores de enzimas metabólicas⁶. La paciente recibió una dosis diaria de 50 mg después de la dosis inicial de carga de 70 mg, lo que podría impedir que se obtuvieran niveles infraterapéuticos de caspofungina, dato que no se puede verificar porque no había posibilidad de disponer de niveles plasmáticos de caspofungina.

Belmares et al⁷ han notificado un caso de fracaso terapéutico con caspofungina (70 mg el primer día y después 50 mg/día) en un paciente neutropénico con una candidemia por *Candida krusei* con una CMI=0,125 mcg/ml a caspofungina, que recibía de forma concomitante rifampicina, y que respondió a la sustitución por anfotericina B complejo lipídico.

Existen varias publicaciones que describen la aparición de fungemia de brecha por *C. parapsilosis* durante el tratamiento con una equinocandina. Por ejemplo, Cheung et al relatan un episodio de fungemia por *C. parapsilosis* probablemente relacionada con un catéter central durante un tratamiento con caspofungina. El paciente recibía de forma concomitante fenitoína y se señala la posibilidad de niveles infraterapéuticos de caspofungina a pesar de utilizar una dosis diaria de 70 mg⁸.

En conclusión, la utilización de caspofungina a una dosis diaria de 50 mg en una paciente que recibía de forma concomitante rifampicina permitió el desarrollo de una candidemia de brecha por una cepa de *C. parapsilosis* sensible. Cuando se administra conjuntamente con rifampicina se

Tabla 1 Respuestas microbiológica y global de *Candida parapsilosis* frente al resto de especies de *Candida* en los principales estudios de equinocandinas en candidiasis invasiva

	Respuesta microbiológica					Respuesta global (microbiológica + clínica)				
	<i>Candida parapsilosis</i>		<i>Candida</i> no- <i>parapsilosis</i>		p	<i>Candida parapsilosis</i>		<i>Candida</i> no- <i>parapsilosis</i>		p
	n.º de éxitos/ n.º total	%	n.º de éxitos/ n.º total	%		n.º de éxitos/ n.º total	%	n.º de éxitos/ n.º total	%	
<i>Mora-Duarte et al</i> ¹										
Caspofungina	15/20	75,0	77/81	95,1	0,0172	14/20	70,0	61/81	75,3	0,8409
Anfotericina B desoxicolato	20/20	100	71/89	79,8	0,0618	13/20	65,0	55/89	61,8	0,9907
<i>Reboli et al</i> ³										
Anidulafungina	9/13	69,2	110/122	90,2	0,0770	7/11	64,0	85/108	78,7	0,4479
Fluconazol	14/16	87,5	85/114	74,6	0,4099	10/12	83,3	55/94	58,5	0,1777
<i>Pappas et al</i> ⁴										
Micafungina/caspofungina	76/92	82,6	483/523	92,4	0,0051	64/92	69,6	360/486	74,1	0,4422
<i>Kuse et al</i> ²										
Micafungina	30/35	85,7	158/173	91,3	0,4756	33/37	89,2	163/183	89,1	0,7886
Anfotericina B liposomal	26/29	89,7	141/155	91,0	0,9003	26/30	86,7	158/171	92,4	0,4934
<i>Global</i>										
Equinocandina	130/160	81,3	828/899	92,1	<0,001	118/160	73,8	669/858	78,0	0,2856
Comparador	60/65	92,3	297/358	83,0	0,0846	49/62	79,0	268/354	75,7	0,6850

debe utilizar una dosis de 70 mg diaria de caspofungina por la posible disminución de los niveles plasmáticos de caspofungina. Otro aspecto concerniente es la posible menor respuesta de las equinocandinas frente a *C. parapsilosis*, especie para la que las guías de práctica clínica recomiendan la utilización de otros antifúngicos.

Bibliografía

1. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smetana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020–9.
2. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519–27.
3. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Eng J Med*. 2007;356:2472–82.
4. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, de Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:883–93.
5. Stone JA, Migoya EM, Hickey L, Winchell GA, Deutsch PJ, Ghosh K, et al. Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4306–14.
6. Merck Sharp & Dohme Ltd. Ficha técnica de Cancidas® (caspofungina acetato) [consultado 7 Jun 2010]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cancidas/H-379-PI-es.pdf>.
7. Belmares J, Colaizzi L, Parada JP, Johnson S. Caspofungin treatment failure in a patient with invasive candidiasis and concomitant rifampicin treatment [letter]. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:264–5.
8. Cheung C, Guo Y, Gialanella P, Feldmesser M. Development of Candidemia on caspofungin therapy: a case report. *Infection*. 2006;34:345–8.

J.M. Gutiérrez Urbón^{a,*}, R. Galeiras Vázquez^b,
D. Velasco Fernández^c y L. Álvarez Rocha^d

^a Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, España

^b Unidad de Quemados, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, España

^c Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, España

^d Unidad de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgutierrezu@sefh.es
(J.M. Gutiérrez Urbón).

doi:10.1016/j.farma.2010.06.009