

E. García Cantó, F. Moreno Macián,  
A. Gutiérrez Laso, A. Alberola Pérez,  
J.M. Sáez Palacios\*, I. Izquierdo Macián,  
F. Morcillo Sopena

*An Esp Pediatr* 1997;46:277-279.

### Introducción

Las infecciones fúngicas diseminadas han dejado de ser en la actualidad una rareza diagnóstica entre los recién nacidos prematuros ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales<sup>(1)</sup>. Dada su dificultad diagnóstica no se dispone de datos precisos sobre su incidencia, aunque los estudios realizados por Johnson y colaboradores<sup>(2)</sup> la sitúan alrededor del 3-4% de los niños prematuros de peso inferior a 1.500 g<sup>(2,3)</sup>.

Aunque es posible la colonización maternofetal, ésta suele ser de adquisición hospitalaria<sup>(4)</sup>. Los avances en el campo de la neonatología han supuesto un incremento en el uso de procedimientos invasivos, lográndose un aumento de la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) con la contrapartida de una mayor incidencia de enfermedades nosocomiales. Así, se consideran factores de riesgo: la administración de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica, alimentación parenteral prolongada, sobre todo con adición de infusiones lipídicas, y, fundamentalmente, el uso de catéteres centrales, en particular los de localización venosa central<sup>(1,3)</sup>.

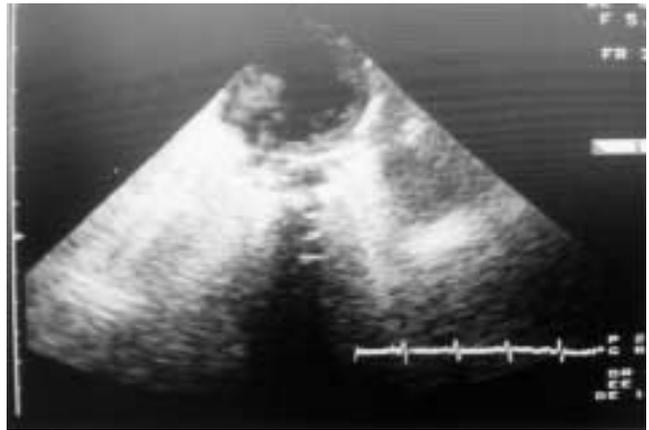
Las especies de *Candida*, seguida de las especies de *Malassezia*, son los gérmenes que con mayor frecuencia afectan a los RNMBP<sup>(4,5)</sup>.

La endocarditis fúngica, entidad de extraordinaria rareza, se presenta predominantemente en RNMBP portadores de catéteres venosos centrales con/sin defectos cardíacos estructurales. Se asocia a las mayores tasas de morbi-mortalidad, que en algunas series alcanza el 67%<sup>(6,7)</sup>.

### Caso clínico

Recién nacido, pretérmino de 29 semanas con peso al nacimiento de 1.050 g y test de Apgar 3/6/9. Ingresa a los 5 días de vida en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales, procedente de otro hospital. Había sido diagnosticado de neumonía, por lo que recibía tratamiento antibiótico (ampicilina y gentamicina) y ventilación mecánica. Fue portador de catéter venoso central, vía vena umbilical al nacimiento. A los 8 días de

## Efectividad del tratamiento médico en la endocarditis por *Candida* en un recién nacido prematuro



**Figura 1.** Imagen ecocardiográfica, 4 cavidades, donde se observa verruga micótica de 13,5 x 8 mm en válvula septal tricúspide.

vida se diagnostica de ductus arterioso persistente sin presentar repercusiones hemodinámicas. La ecocardiografía 2D-doppler color descarta alteraciones anatómicas. A los 12 días de vida sufre un empeoramiento clínico con hepatoesplenomegalia, leucocitosis con desviación izquierda y aumento de la proteína C reactiva. Se aísla *Candida tropicalis* en el urocultivo y hemocultivo, siendo el cultivo de LCR estéril. Con el diagnóstico de sepsis por *Candida tropicalis* se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis de 1 mg/kg/día con aumentos progresivos hasta alcanzar 3 mg/kg/día. A los 19 días de vida sufre nuevo empeoramiento del estado clínico auscultándose un ritmo de galope. La ecocardiografía 2D-doppler color muestra la presencia de una vegetación de 13,5 x 8 mm en válvula septal tricúspide, sin signos de obstrucción ni insuficiencia (Fig. 1). Con el diagnóstico de endocarditis micótica se asocia al tratamiento la 5-fluorcitosina a dosis de 100 mg/kg/día y se aumenta progresivamente la dosis de anfotericina B liposomal hasta 5mg/Kg/día. La ultrasonografía cerebral, hepática y renal, y el estudio oftalmológico descartan la presencia de abscesos en otras localizaciones.

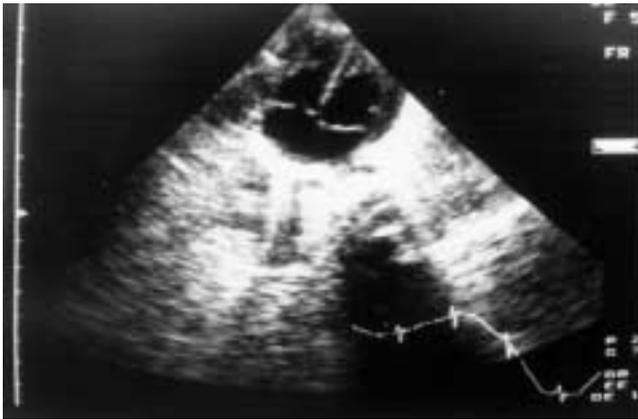
La evolución posterior fue favorable con normalización del estado general. El hemocultivo se negativizó a los 15 días. Los controles ecocardiográficos mostraron disminución progresiva del tamaño y ecodensidad de la vegetación. Tras completar 60 días de anfotericina B liposomal y 40 de 5-fluorcitosina, se con-

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y \*Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario "La Fe". Valencia.

Correspondencia: Dr. D. Antonio Gutiérrez Laso. Servicio de Neonatología. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Universitario "La FE". Avda de Campanar, nº21. 46009-Valencia.

Recibido: Abril 1996

Aceptado: Noviembre 1996



**Figura 2.** Imagen ecocardiográfica, 4 cavidades, en la que se observa la resolución completa de la vegetación.

tinuó con fluconazol por vía oral (4 mg/kg/día) durante 2 meses, suspendiéndose tras comprobar la resolución ecográfica de la vegetación (Fig. 2). Como efectos secundarios se detectó trombopenia transitoria y asintomática (recuento mínimo de  $13.000 \text{ plaq/mm}^3$ ). No hubo alteraciones electrolíticas ni en las funciones renal y hepática.

## Discusión

El uso de catéteres centrales ha sido uno de los factores más importantes implicados en el desarrollo de la endocarditis infecciosa (EI) en el RNMBP<sup>(8)</sup>. Un catéter venoso situado en la aurícula derecha puede actuar como un cuerpo extraño que cause daño microscópico de la superficie endocárdica y valvular dando lugar a vegetaciones estériles<sup>(1,7,8)</sup>.

En el caso descrito el paciente fue portador de un catéter venoso central durante los primeros días de vida. Este catéter pudo actuar como foco para el desarrollo de la EI sobre un corazón estructuralmente normal en un paciente que, por otro lado, asociaba múltiples factores de riesgo para el desarrollo de una infección por hongos. Así, en el RNMBP con factores de riesgo, la endocarditis micótica debe sospecharse cuando en el contexto de un cuadro séptico se detecten cambios a la auscultación cardíaca<sup>(8,9)</sup>.

En la EI los hemocultivos suelen ser positivos ya que existe una bacteriemia continua<sup>(1,3)</sup>. No obstante dado el lento crecimiento de los hongos, la confirmación microbiológica puede retrasarse. La técnica de PCR (Protein Chain Reaction), con su capacidad para detectar fragmentos de DNA candidiásico, puede representar en el futuro un arma importante en la detección temprana de la candidiasis sistémica<sup>(6,7)</sup>.

El diagnóstico de la EI se ha beneficiado de la mayor resolución y disponibilidad de la ecocardiografía, pudiendo ser detectadas vegetaciones tan pequeñas como  $2 \text{ mm}^2$  <sup>(6,7)</sup>. Dado que el pronóstico de la enfermedad está muy relacionado con la precocidad en el diagnóstico, debe preconizarse el estudio ecocardiográfico en pacientes con sepsis por hongos. Las masas de hongos ("fungus ball") pueden obstruir el retorno venoso pro-

duciendo edema periférico, hepatoesplenomegalia y síndrome de vena cava superior. Debe tenerse en cuenta que el tamaño de la vegetación puede tardar en disminuir tras la negativización de los cultivos<sup>(1,8,9)</sup>.

En cuanto al pronóstico, la EI por *Candida* se asocia a una alta tasa de morbi-mortalidad en el RNMBP con una significativa proporción de casos diagnosticados en el estudio necrópico<sup>(1,7,9)</sup>.

Las armas terapéuticas disponibles incluyen los agentes antifúngicos y el tratamiento quirúrgico<sup>(6)</sup>.

Respecto al tratamiento médico, la anfotericina B continúa siendo el tratamiento estándar, asociándose la 5-fluorocitosina cuando existe una infección diseminada<sup>(10)</sup>. El fluconazol, en ausencia de estudios suficientes, no es recomendable como tratamiento de primera intención, siendo su mayor utilidad como terapia de continuación en tratamientos prolongados<sup>(4)</sup>.

Sin embargo, es bien conocida la asociación de la anfotericina B con efectos secundarios y reacciones adversas que suelen limitar su dosificación, sobre todo, nefrotoxicidad<sup>(3,11)</sup>. La encapsulación lipídica de su molécula en liposomas ha mostrado una reducción de su toxicidad estando comercialmente disponible (Ambisome®). Con esta nueva formulación galénica se ha conseguido incrementar el índice terapéutico de la anfotericina B alrededor de 20 veces. Así mismo, por su menor toxicidad, facilita una mayor dosificación, con un incremento del índice de respuestas que incluye a pacientes que previamente experimentaron fracaso terapéutico o toxicidad con la anfotericina B convencional<sup>(10-12)</sup>. El tratamiento se inicia con una dosis de 1 mg/k/día, que se incrementa según las características de la infección hasta un máximo recomendable de 5mg/k/día en el período neonatal<sup>(5,10,13)</sup>. En cuanto a la duración del tratamiento, no existe un consenso uniforme en la literatura. En general, en la sepsis por *Candida* se considera apropiado un tratamiento entre 4 y 6 semanas<sup>(4,5,10,12)</sup>. En nuestro caso se administró tratamiento con anfotericina B liposomal durante 8 semanas, se asoció 5-fluorocitosina y se prosiguió con fluconazol por vía oral, completando un total de 160 días de tratamiento, no estimando prudente la retirada del mismo hasta comprobar la completa resolución ecocardiográfica de la vegetación.

Respecto al tratamiento quirúrgico, la indicación depende de la respuesta al tratamiento antifúngico, el tamaño y movilidad de la masa, la posibilidad de embolización y su repercusión hemodinámica. En niños menores de 2.000 g de peso la cirugía extracorpórea se considera técnicamente difícil y con un riesgo muy elevado<sup>(7,8,9)</sup>.

En el ámbito de la prevención, las publicaciones recientes no han encontrado una reducción en la incidencia de candidiasis sistémicas mediante la aplicación de profilaxis antifúngica oral con agentes como la nistatina o el miconazol. Sin duda es más eficaz conseguir un estricto control en la selección y utilización de los antibióticos, juicioso uso de catéteres centrales y retirada temprana de la ventilación mecánica, asociado a un buen control de la infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos, especialmente con un cuidadoso lavado de las manos<sup>(8,9)</sup>.

## Conclusiones

En las infecciones micóticas sistémicas debe ser descartada la afectación visceral mediante estudio ecográfico. La ecocardiografía 2D-doppler facilita el diagnóstico precoz de la EI en el RNMBP, mejorando el pronóstico de la enfermedad al permitir adecuar las intervenciones terapéuticas.

La asociación de anfotericina B liposomal y 5-fluorocitosina, seguido de fluconazol por vía oral consigue un éxito terapéutico en la EI del RNMBP con mínima morbilidad, evitando los riesgos de la cirugía cardíaca en el periodo neonatal.

## Bibliografía

- 1 PCNg. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child*, 1994; **71**:130-135.
- 2 Johnson DE, Thompson TR, Gree TP et al. Sistemic Candidiasis in very low birth-weight infants. *Pediatrics*, 1984; **73**:138-143.
- 3 Tollemar OR, Dahllöf G, Tydén G. High cure rate of invasive fungal infectious in immunocompromised children using Ambisome. *Transplantation Proceedings*, 1994; **26**(1):175-177.
- 4 Homeau L, Monfort-Gouraud M, Boccara SF et al. Méningite à *Candida*, chez un prématuré, traité par Amphotericine B liposomale et Flucytosine. *Arch Fr Pédiatr*, 1993; **50**:227-230.
- 5 Sievers R, Neubauer AP, Natzchka J. Liposomal Amphotericin B for treatment of a disseminated *Candida* infection with encephalitis and osteoarthritis in a preterm neonate. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1994; **142**:266-268.
- 6 Saiman L, Prince A, Gersony WM. Pediatric Infective Endocarditis in the modern era. *Journal of Paediatrics*, 1993; **122**(6):847-853.
- 7 Van Hare GF, Ben-Schacharm G, Lieberman J, Boxerbaum B, Riemenschneider TA. Infective endocarditis in infants and children during de past 10 years: a decade of change. *Am Heart J*, 1984; **138**:1235-1240.
- 8 Baltimore RS. Infective Endocarditis in Children. *Pediatr Infect Dis J*, 1992; **11**:907-913.
- 9 Kramer JJ, Bourgeois M, Liersch R et al. Current clinical aspects of bacterial endocarditis in infancy, childhood, and adolescence. *Eur J Pediatr*, 1983; **148**:253-259.
- 10 Lackner H, Schwinger W, Urban C et al. Liposomal Amphotericin-B (Ambisome) for treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low birth weight. *Pediatrics*, 1992; **89**(6):1259-1261.
- 11 Recnenco I, Rueno M, Torrecilla A et al. Experiencia en el uso de Anfotericina B liposomal en un hospital pediátrico. *Farm Clin*, 1993; **10**(2):158-164.
- 12 Emminger W, Graniger W, Emminger-Schmidmeier W et al. Tolerance of high doses of Anfotericin-B by infusion of a liposomal formulation in children with cancer. *Ann Hematol*, 1994; **68**:27-31.
- 13 Pereira Da Silva L, Videira Amaral JM, Cordeiro Ferreira N et al. Which is the most appropriate dosage of Liposomal Anfotericin-B (Ambisome) for the treatment of fungal infectious in infants of very low birth weight ?. *Pediatrics*, 1993; **6**:1217-1218.