

V. Martínez Suárez<sup>1</sup>, M. Alvarez Fernández<sup>2</sup>, B. Ruiz-Díez<sup>3</sup>, J.L. Rodríguez-Tudela<sup>3</sup>, J.V. Martínez-Suárez<sup>3</sup>

*An Esp Pediatr* 1999;50:77-78.

### Introducción

Las infecciones por hongos son una causa creciente de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. De manera particular, la incidencia de infección invasora por *Candida* sp. ha aumentado notablemente en los últimos años en pacientes pediátricos sometidos a cuidados intensivos<sup>(1)</sup> y, entre ellos, los recién nacidos prematuros constituyen un grupo de riesgo elevado. La infección nosocomial sistémica por hongos afecta al 2-5% de los recién nacidos de muy bajo peso<sup>(2-4)</sup>, identificándose la especie *Candida albicans* como el principal hongo patógeno en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)<sup>(4,5)</sup>.

En el tratamiento de estas infecciones se han propuesto diferentes protocolos, basados todos ellos en la administración inicial de anfotericina B intravenosa. La inestabilidad de la función renal en este grupo de pacientes y el potencial efecto nefrotóxico de este antifúngico han llevado a considerar la utilización de fluconazol como tratamiento de primera línea en la candidiasis neonatal invasora<sup>(6)</sup>, teniendo en cuenta su eficacia y su buena tolerancia. La resistencia a fluconazol puede representar un problema añadido que complique la evolución final de estos niños. No aparece referido en la bibliografía ningún caso de infección neonatal por *C. albicans* resistente a los azoles, por lo que aportamos el de un prematuro extremo que desarrolló una sepsis tardía por una cepa con aislados múltiples, previamente caracterizados a nivel molecular<sup>(7)</sup> y altamente resistente a este grupo de antifúngicos.

### Caso clínico

Recién nacido varón de 1.060 g de peso, fruto de un embarazo controlado y bien tolerado hasta la semana 28 en que tiene lugar un parto natural sin complicaciones. A las pocas horas de vida presenta distrés respiratorio grave, desarrollando una enfermedad de membrana hialina grado III que requiere terapia con surfactante y ventilación mecánica hasta los 2 meses. Desde el segundo día se instaura alimentación intravenosa con catéter central. Se realiza profilaxis antibiótica de amplio espectro (ampicilina más gentamicina) durante 11 días. A la tercera semana, y coincidiendo con un cuadro clínico de sepsis, se inicia tra-

## Sepsis por *Candida albicans* resistente a los azoles en un prematuro de alto riesgo

tamiento empírico con ampicilina y cefotaxima, cambiándose a vancomicina al conocerse la presencia de *Staphylococcus* sp. en cultivo sanguíneo. Posteriormente se añade ceftazidima que se mantiene hasta la normalidad clínica y analítica. El día 47 se aísla en el hemocultivo *Klebsiella oxytoca* sensible a gentamicina; se inicia tratamiento con imipenem 48 horas más tarde al crecer *Enterobacter cloacae* en cultivo de la punta del catéter venoso. El día 52 se aísla *Candida albicans* en sangre, orina y heces. Tratado durante 23 días con anfotericina B, a los 110 días fue dado de alta con 2.350 g de peso.

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de 5-fluorocitosina, anfotericina B, ketoconazol, fluconazol, itraconazol y miconazol se realizaron mediante una adaptación en placas de microdilución del método de referencia de los National Committee for Clinical Laboratory Standards norteamericanos<sup>(8)</sup>, y aceptando como concentración crítica o punto de corte para definir la sensibilidad/resistencia a cada antifúngico los valores de estudios previos realizados con cepas de *C. albicans* de pacientes infectados por el HIV y con candidiasis orofaríngea<sup>(9)</sup>. Los aislados de *C. albicans* (en 2 cultivos de sangre, 4 de orina y 2 de heces) mostraron idénticas CMI: 5-fluorocitosina = 0,12; anfotericina B = 1; ketoconazol = 16; fluconazol = > 128; itraconazol = >16; miconazol = 4 mg/l. Ante la presencia de esta cepa multiresistente en la unidad se realizó un estudio epidemiológico recogiendo muestras de pacientes, personal y medio externo; únicamente se aislaron 6 levaduras en improntas de mano y ninguna se identificó como *Candida albicans* (*C. parapsilosis* en 5 casos y *C. famata* en uno).

### Discusión

Se han identificado más de 150 especies de *Candida*. Sólo unas pocas se consideran patógenas para la especie humana y entre ellas el cuadro clínico infeccioso es indistinguible. *Candida albicans* es responsable de la mayoría de las candidiasis clínicas, pero en la última década se ha observado un incremento en el aislamiento de otras especies<sup>(10)</sup>. *Candida* sp. se aísla con frecuencia en los cultivos de piel, orofaringe y heces que se realizan de forma rutinaria en los recién nacidos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. Los factores de riesgo asociados habitualmente con la candidiasis neonatal sistémica son bien conocidos<sup>(11)</sup> y estaban presentes en el caso analizado. La colonización de estos niños se puede producir por transmisión vertical desde la madre o presentarse como infección adquirida durante su ingreso en las UCIN<sup>(12)</sup>. El seguimiento de la trans-

<sup>1</sup>Dpto. de Pediatría y <sup>2</sup>Servicio de Bacteriología, Hospital Central de Asturias.

<sup>3</sup>Unidad de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda (Madrid).

Correspondencia: Venancio Martínez Suárez. Dpto. de Pediatría Hospital Central de Asturias. 33006 Oviedo. Asturias.

Recibido: Febrero 1998

Aceptado: Octubre 1998

misión horizontal se puede realizar mediante técnicas de epidemiología molecular, basadas en sistemas reproducibles de identificación subespecífica de levaduras y que permiten la discriminación y caracterización de las diferentes cepas<sup>(13)</sup>.

Las infecciones diseminadas por *Candida* se asocian a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos, con una gran proporción de casos diagnosticados tras la necropsia. La mortalidad referida varía entre el 18<sup>(14)</sup> y 50%<sup>(15,16)</sup>, pero el tratamiento precoz y agresivo mejora el pronóstico de supervivencia.

Tres principales categorías de fármacos antifúngicos se utilizan actualmente para el tratamiento de las infecciones sistémicas por hongos: los macrólidos polienos, representados por la anfotericina B; los azoles, entre los que se incluye el fluconazol, y las pirimidinas fluoradas, cuyo único representante es la 5-fluorocitosina. La administración intravenosa de anfotericina B constituye el tratamiento estándar<sup>(17)</sup>; no obstante, su efecto nefrotóxico directo se exagera en los recién nacidos prematuros por la inmadurez de su función renal y el frecuente uso de otros fármacos nefrotóxicos<sup>(18)</sup>, lo que ha llevado en los últimos años a considerar otras alternativas terapéuticas y promover el uso de nuevas formulaciones de baja toxicidad<sup>(19,20)</sup>. Los azoles –el fluconazol principalmente– han sido utilizados como fármacos de segunda línea, aunque en la septicemia neonatal por *Candida* se han administrado con buenos resultados terapéuticos y mínimos efectos adversos<sup>(6,21)</sup>. El desarrollo de resistencia al fluconazol es relativamente común en individuos infectados por el HIV tratados de forma repetida y prolongada con este fármaco<sup>(7,22)</sup>, pero no representa un problema en otros grupos de pacientes. En recién nacidos no se ha descrito la presencia de resistencia a los azoles, ni como característica natural (resistencia intrínseca o primaria) ni como condición adquirida (resistencia secundaria). En el caso que presentamos la administración de anfotericina B resolvió con éxito la infección. No obstante, debe destacarse la presencia de una cepa de *C. albicans* con aislados múltiples y portadora de resistencia cruzada a los antifúngicos azólicos en los estudios de sensibilidad. La utilización de los azoles ha supuesto un gran avance en el tratamiento de las micosis sistémicas oportunistas, y el aislamiento de nuevas cepas de *C. albicans* con resistencias para este grupo de fármacos es preocupante y plantea nuevos interrogantes sobre su origen y diseminación.

La presencia y difusión de levaduras del género *Candida* en las UCIN y el desarrollo de nuevas resistencias a los antifúngicos representan, por tanto, una amenaza grave. Para reducir la incidencia de estos problemas debe insistirse en las medidas generales de prevención. El diagnóstico precoz mediante cultivos protocolizados para hongos, la identificación completa de los aislados y la realización de pruebas de sensibilidad a los antifúngicos han de ser objetivos primordiales para lograr el control efectivo de las micosis sistémicas en este grupo de pacientes.

## Bibliografía

- 1 Fisher-Hoch SP, Huteagner L. Opportunistic candidiasis: An epidemic of the 1980s. *Clin Infect Dis* 1995; **21**:397-904.
- 2 McGowan KL, Hodinka RL. Laboratory diagnosis of fetal infections. *Clin Lab Med* 1992; **12**:523-552.
- 3 Butler KM, Baker CJ. *Candida*: an increasingly important pathogen in the nursery. *Pediatr Clin North Am* 1988; **35**:543-563.
- 4 Phillips G, Colledge C. Fungal infection in neonates. *J Antimicrob Chemother* 1991; **28**: 159-161.
- 5 Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P. Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (<1.500 grams). *Pediatrics* 1984; **73**:138-143.
- 6 André N, Millet V, Bartoli JM, Lacroze V, Unal D. Candidioses congénitales: diagnostic précoce et traitement par fluconazole. *Arch Pédiatr* 1997; **4**:903.
- 7 Ruiz-Díez B, Martínez Suárez V, Alvarez M, Rodríguez-Tudela JL, Martínez-Suárez JV. Molecular tracking of *Candida albicans* in a Neonatal Intensive Care Unit: long-term colonizations versus catheter-related infections. *J Clin Microbiol* 1997; **35**:3032-3036.
- 8 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Proposed standard M27-P. Villanova PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1992.
- 9 Laguna F, Rodríguez-Tudela JL, Martínez-Suárez JV. Patterns of fluconazole susceptibility in isolates from human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis due to *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1997; **24**:124-130.
- 10 Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: Emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996; **22**(Suppl 2): S89-S94.
- 11 Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis* 1987; **6**:190-196.
- 12 Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ, Pfaller MA, Ferguson II-JE, Wenzel RP, Donowitz LG. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis* 1996; **22**:803-808.
- 13 Pfaller MA. Epidemiology of fungal infections: the promise of molecular typing. *Clin Infect Dis* 1995; **20**:1535-1539.
- 14 Loke HL, Verber I, Szymonowicz W, Yu VYH. Systemic candidiasis and pneumonia in preterm infants. *Australian Pediatric Journal* 1988; **24**:138-142.
- 15 Faix RG. Systemic candida infections in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement. *J Pediatr* 1984; **105**:616-622.
- 16 Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low birth weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984; **73**:144-152.
- 17 P C Ng. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child* 1994; **71**:F130-F135
- 18 Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low birth-weight infants: therapeutic toxicity. *Pediatrics* 1984; **73**:153-157.
- 19 Lackner H, Schwinger W, Urban C, Muller W, Ritschel E, Reiterer F, Kuttig-Haim M, Urlersberger B, Hauer C. Liposomal amphotericin-B (AmBisome) for treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low birth weight. *Pediatrics* 1992; **89**:1259-1261.
- 20 da Silva LP, Amaral JM, Ferreira NC. Which is the most appropriate dosage of liposomal Amphotericin-B (AmBisome) for the treatment of fungal infections in infants of very low birth weight?. *Pediatrics* 1993; **91**:1217-1218.
- 21 Bode S, Pedersen-Bjergaard L, Hjelt K. *Candida albicans* septicemia in a premature infant successfully treated with oral fluconazol. *Scand J Infect Dis* 1992; **24**:673-675.
- 22 Ghannoum MA, Rex JH, Galgiani JN. Susceptibility testing of fungi: Current status of correlation of in vitro data with clinical outcome. *J Clin Microbiol*