

# Endocarditis micótica en un recién nacido de extremadamente bajo peso al nacer. A propósito de un caso

## *Fungal endocarditis in an extremely low birth weight infant. Case report*

Dr. Abdurrahman A. Ozdemir<sup>a</sup>, Dra. Tugce K. Oral<sup>b</sup> y Dr. Aydın Varol<sup>a</sup>

### RESUMEN

Las tasas de supervivencia de los recién nacidos prematuros se han incrementado gracias a los avances tecnológicos y los conocimientos en constante evolución, aunque la sepsis de aparición tardía es más frecuente debido a los períodos prolongados de hospitalización de estos niños.

Presentamos el caso de un recién nacido prematuro de extremadamente bajo peso al nacer hospitalizado con síndrome de dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante y sepsis fúngica con endocarditis por *Candida albicans*. Se le administró tratamiento antimicótico hasta que se resolvió la vegetación fúngica. La sepsis y la endocarditis de origen micótico podrían ser una causa de morbilidad significativa en los recién nacidos prematuros. En este artículo revisamos las publicaciones científicas recientes acerca de los factores de riesgo, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la sepsis fúngica en estos neonatos de alto riesgo.

**Palabras clave:** recién nacido prematuro, candidosis, endocarditis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e117>

### INTRODUCCIÓN

La prolongación de la expectativa de vida con el rápido desarrollo de opciones de tratamiento conlleva a un aumento de la tasa de sepsis en los recién nacidos prematuros. La prematuridad, la inmunodeficiencia, la intubación prolongada, el uso de catéteres centrales, una inadecuada alimentación enteral, una nutrición parenteral total más prolongada y el uso de antibióticos de amplio espectro han sido señalados como los principales factores de riesgo de la micosis. Las micosis, en especial las causadas por *Candida spp.*, causan problemas graves en los neonatos de extremadamente bajo peso al nacer (EBPN) y tienen una elevada tasa de morbimortalidad.<sup>1-6</sup>

Según los informes, las tasas de micosis invasivas en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son del 1-2%; y las especies *Candida* y *Aspergillus* son las causas más frecuentes en estos recién nacidos.<sup>1</sup> No obstante, se ha informado que la incidencia de candidosis invasiva alcanza entre el 5,5% y el 20% en los neonatos EBPN.<sup>2</sup> Si bien en la mayoría de las infecciones neonatales la causa es la *Candida albicans*, en los estudios recientes se indica que, en los recién nacidos, la segunda especie más común observada es la *Candida parapsilosis*.<sup>1-3</sup> Las *Candida spp.* también podrían causar infecciones focales, como neumonía, meningitis, pielonefritis y endocarditis, además de candidosis invasiva.<sup>1-5</sup> La frecuencia y la gravedad de la infección por *Candida* están inversamente asociadas con la edad gestacional y el peso al nacer de los neonatos prematuros.<sup>1-3,6,7</sup> La tasa de mortalidad de las micosis invasivas varía entre el 20% y el 50%; en consecuencia, es importante revisar todos los aparatos y sistemas de órganos y además iniciar el tratamiento antimicótico tan pronto como sea posible.<sup>1,3,7</sup>

En este artículo presentamos el caso de un recién nacido prematuro con endocarditis micótica.

### A propósito de un caso

Un bebé de sexo masculino nació con un peso de 850 g a las 27 semanas de gestación por cesárea de una mujer de 29 años que cursaba su segundo embarazo con controles adecuados. Se trasladó al recién nacido a la unidad de cuidados intensivos neonatales, donde se lo intubó y se le administró surfactante para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria. Se le colocó un catéter umbilical y se inició la administración de ampicilina y gentamicina, ya que no era posible descartar una sepsis. Al tercer día se comenzó la alimentación enteral. En la ecocardiografía se observó una pequeña comunicación interauricular (CIA). A los siete días de vida, se inició el tratamiento con vancomicina dado que en el hemocultivo se había identificado *Staphylococcus epidermidis*.

a. Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Hospital Médico de Estambul, Estambul, Turquía.

b. Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Hospital de Formación e Investigación Kanunî Sultan Süleyman, Estambul, Turquía.

### Correspondencia:

Dr. Abdurrahman A. Ozdemir: avarozdemir@gmail.com

### Financiamiento:

Ninguno.

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 24-8-2015

Aceptado: 26-10-2015

A los 16 días, el neonato presentó distensión abdominal y heces con sangre. Tenía trombocitopenia y se le diagnosticó enterocolitis necrosante; se interrumpió la alimentación enteral y se modificó el tratamiento. A los 22 días de hospitalización, su estado general empeoró. En ese momento, en los análisis de laboratorio se observó leucocitos: 29 800/mm<sup>3</sup>, trombocitos: 110 000/mm<sup>3</sup> y aumento de la proteína C-reactiva (PCR) (56,9 mg/dl). Si bien el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y el urocultivo fueron negativos, en el hemocultivo se identificó *Candida albicans*. Al paciente se le retiró el catéter central y se agregó fluconazol al tratamiento. Los cultivos subsiguientes obtenidos a las 72 horas y a la semana fueron negativos. Sin embargo, nuevamente se identificó *C. albicans* en el hemocultivo de la segunda semana de tratamiento antimicótico; se cambió el fluconazol por anfotericina B. Las diversas ecografías abdominales y cerebrales eran normales, pero en la ecocardiografía se observó una masa móvil de 14 mm de longitud y 3 mm de ancho (¿vegetación, aspergiloma?) en la aurícula derecha que atravesaba la válvula tricúspide y se extendía hacia la entrada del ventrículo derecho a través de la CIA (Figura 1).

En las sucesivas ecocardiografías, la vegetación disminuyó, por lo que se continuó con el tratamiento antimicótico. Durante el seguimiento se realizaron 10 hemocultivos. Dado que los últimos tres fueron negativos, se interrumpió el tratamiento con anfotericina B después de siete semanas, una vez que en la ecocardiografía ya

no se observó la vegetación (Figura 2). El examen neurológico, la resonancia magnética (RM) y la prueba de emisiones otoacústicas fueron normales.

## DISCUSIÓN

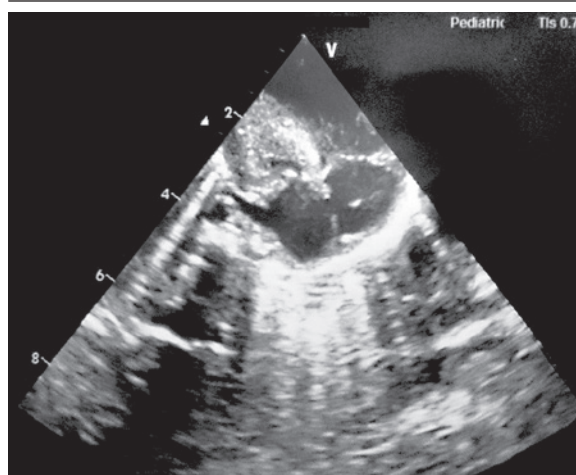
La frecuencia de sepsis de aparición tardía en los prematuros es directamente proporcional y está inversamente asociada con la edad gestacional y el peso al nacer.<sup>1,2,5</sup> Las candidosis son una de las causas más frecuentes de infecciones intrahospitalarias generales; su incidencia varía entre el 2,6% y el 10% en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) y entre el 5,5% y el 20% en los neonatos EBPN; la tasa de mortalidad es del 20-50%.<sup>2,7,8</sup> En nuestra UCIN, la incidencia de micosis era 0,5%, y anteriormente no hubo muertes por sepsis fúngica. Los tipos de *Candida* más frecuentemente observados son *C. albicans* y *C. parapsilosis*.<sup>2,3</sup> La *C. albicans* representa más del 50% de las micosis neonatales.<sup>1,2</sup> En nuestro paciente se aisló *C. albicans*, lo que coincide con las publicaciones científicas.

En la mayoría de los recién nacidos, se produce colonización por *Candida spp.* semanas después de nacer.<sup>1,4</sup> Después de la colonización, los factores de riesgo, como la prematurez, la intubación prolongada, el retraso en la alimentación enteral, la alimentación parenteral total prolongada, el uso de antibióticos de amplio espectro, esteroides y antihistamínicos H<sub>2</sub>, las intervenciones quirúrgicas, las patologías gastrointestinales como la enterocolitis necrosante, y el uso prolongado de un catéter central, incrementan la frecuencia

FIGURA 1. Ecocardiografía que muestra la vegetación antes del tratamiento



FIGURA 2. Ecocardiografía que muestra la desaparición de la vegetación después del tratamiento



de micosis. Por lo tanto, deben evitarse dichos factores de riesgo y, una vez detectada una candidosis, debe retirarse el catéter central.<sup>1-3,6,7</sup> En nuestro paciente se encontraban presentes los factores de riesgo como la prematurez, un peso extremadamente bajo al nacer, una inadecuada alimentación enteral, la alimentación parenteral total prolongada, el uso prolongado de un catéter central, la presencia de sepsis y el uso de antibióticos de amplio espectro; el catéter central se retiró una vez diagnosticada la infección.

Como resultado de la colonización por *Candida*, podría desarrollarse candidosis mucocutánea, candidemia, infección relacionada con el catéter e infección invasiva y sistémica. La infección invasiva de la sangre, la orina, el LCR o el líquido peritoneal también podría causar una infección diseminada.<sup>14</sup>

No es posible establecer una diferencia entre la infección invasiva por *Candida* y la sepsis bacteriana mediante los análisis de laboratorio y los signos clínicos. Igualmente, los resultados de hipoglucemia resistente, trombocitopenia e hipertensión deberían constituir una señal de alarma.<sup>1-3</sup> Si se sospecha una infección, debe realizarse un hemocultivo y repetirlo a las 48 horas. Para llegar a un diagnóstico definitivo, debe identificarse *Candida* en el hemocultivo. Sin embargo, la sensibilidad de los hemocultivos para detectar candidosis es muy baja. Existen pruebas como el anticuerpo contra *Candida*, el anticuerpo  $\beta$ -glucano, la concentración de D-arabinitol y la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para detectar candidosis, pero su uso no está extendido.<sup>1-4,8</sup> En nuestro paciente fue posible detectarla en el hemocultivo, cuya probabilidad de detección es del 28% al 50%.<sup>4,5,7</sup>

Es posible que el sistema nervioso central (SNC), el aparato urinario, los ojos, el corazón y el hígado se vean afectados debido a la diseminación sanguínea.<sup>1-5,9-12</sup> Por lo tanto, una vez que se detecta candidemia, deben realizarse un examen oftalmológico, un análisis de orina y de LCR, una ecografía cerebral y abdominal, y una ecocardiografía.<sup>2,3,9</sup> En los recién nacidos prematuros pueden estar comprometidos otros órganos, y las tasas de compromiso del SNC varían del 10% al 64%, compromiso renal, del 5% al 33%, y endoftalmítis, del 6%.<sup>3,4</sup> En nuestro paciente, al examinar todos los aparatos y sistemas de órganos, se detectó endocarditis.

En general, el compromiso cardíaco en las micosis sistémicas se debe a *C. albicans*.<sup>2-4</sup> Se informó endocarditis en el 5% de las micosis

invasivas, con una tasa de mortalidad mayor al 60% en los neonatos EBPN.<sup>2,4,10</sup> Por lo tanto, es necesario realizar una ecocardiografía a todos los neonatos con candidosis. En estos casos, debe iniciarse un tratamiento agresivo de inmediato, junto con la extirpación de la vegetación además del tratamiento médico. Sin embargo, como sucede con nuestro paciente, tal vez no sea posible extirpar la vegetación en un recién nacido extremadamente prematuro, por lo que es necesario continuar el tratamiento médico en forma prolongada. Además de los factores de riesgo antes indicados, una cardiopatía congénita también podría considerarse un factor de riesgo, por ejemplo, debido a la localización de la endocarditis en nuestro paciente.<sup>1-4,9</sup>

El tratamiento incluye fluconazol, anfotericina B convencional, anfotericina B liposomal y flucitosina. También existen otros fármacos, como voriconazol, caspofungina y equinocandina, pero su uso en recién nacidos no se ha investigado adecuadamente. La duración del tratamiento es incierta, aunque se recomienda que dure entre dos y seis semanas, según la gravedad y diseminación de la enfermedad.<sup>1-3,10,13-15</sup> En nuestro paciente, que tenía endocarditis por *C. albicans*, se resolvió mediante tratamiento sistémico. El tratamiento comenzó con fluconazol, pero luego, debido a la respuesta inadecuada, se modificó a anfotericina B convencional y se prolongó durante siete semanas.

Durante el tratamiento antimicótico pueden observarse efectos secundarios, por ejemplo, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad o desequilibrio electrolítico.<sup>2</sup> Nuestro paciente no tuvo efectos secundarios como consecuencia del tratamiento.

Para la prevención de la candidosis, deben minimizarse los factores de riesgo. En los recién nacidos EBPN, podría administrarse fluconazol por vía intravenosa durante dos a seis semanas a modo de profilaxis (3 mg/kg/día, dos veces a la semana), a partir del primer día de vida.<sup>14,15</sup> A nuestro paciente no se le administró profilaxis debido a que, en nuestra unidad, era el primer caso de micosis.

La candidosis neonatal está asociada con una morbilidad y mortalidad significativas (30-60%) en los recién nacidos EBPN.<sup>3,4</sup> En el 34% al 70% de los casos se observan problemas mentales y del desarrollo y, especialmente en los neonatos EBPN, hipoacusia. Por este motivo, es importante realizar el seguimiento neurológico de los pacientes.<sup>3</sup> En nuestro paciente, las respuestas

en la prueba de emisiones otoacústicas y la RM de la cabeza fueron normales.

A modo de conclusión, las candidosis deben considerarse como causa de sepsis de aparición tardía o muy tardía cuando existen factores de riesgo; además, en los neonatos EBPN también debe considerarse la profilaxis antimicótica. ©

## REFERENCIAS

1. Hostetter MK. Fungal infections in the neonatal intensive care unit. En: Gleason CA, Devaskar SU, eds. *Avery's diseases of the newborn*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:565-9.
2. Bendel CM. Candidiasis. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, et al, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:1055-77.
3. Kaufman DA, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(3):638-80.
4. Hundalani S, Pammi M. Invasive fungal infections in newborns and current management strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11(7):709-21.
5. Steinbach WJ, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr. Principles of antifungal therapy. En: Kliegman RM, Stanton BM, St. Geme J, Schor N, et al, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:1053.
6. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr* 2005;147(2):156-61.
7. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010;126(4):e865-73.
8. Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, Iatta R, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project). *J Prev Med Hyg* 2010;51(3):125-30.
9. Vricella LA, Khambadkone S, Yates R, Tsang VT. Right ventricular inflow obstruction from massive fungal vegetation presenting as neonatal circulatory collapse. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(2):323-4.
10. Cetin M, Ozen S, Yildirim M, Deveci M, et al. Premature newborn with intracardiac fungus balls and endocarditis which is curable only with anti-fungal therapy: case presentation. *Case Report in Clinical Medicine* 2013;2(5):315-7.
11. Ben Ameer S, Hentati Y, Ben Dhaoui M, Weli M, et al. Candidose rénale chez le nouveau-né: à propos d'une observation. *Arch Pediatr* 2014;21(3):287-90.
12. Fernández M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10 year review. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):458-63.
13. Azhar A. Successful management of fungal pericarditis and endocarditis in a neonate: a case report. *J Saudi Heart Assoc* 2012;24(3):195-9.
14. Botero-Calderon L, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M. Advances in the treatment of invasive neonatal candidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(7):1035-48.
15. Cetinkaya M, Ercan TE, Saglam OK, Buyukkale G, et al. Efficacy of prophylactic fluconazole therapy in decreasing the incidence of candida infections in extremely low birth weight preterm infants. *Am J Perinatol* 2014;31(12):1043-8.