

## Conducta terapéutica en un lactante con sepsis y endocarditis de etiología bacteriana y micótica

**(Therapeutic behavior in an infant with sepsis and endocarditis associated to bacterial and fungal agents)**

Everardo Montoya Gutiérrez,\* José Fernando Huerta Romano,\*\* Luis René Cázares García,\*\*\*  
Rosa de Lima Barragán Jiménez\*\*\*

### RESUMEN

Se presenta el caso de un lactante menor con sepsis, candidemia y endocarditis invasiva por *Candida* después de una cirugía del tubo digestivo. Después de fallar el tratamiento inicial con amfotericina B de dispersión coloidal (5 mg/kg/dosis diaria) por la persistencia de la *Candida* en cultivos de sangre, es tratado con caspofungina (70 mg/m<sup>2</sup> SC), como dosis de impregnación, y después a 50 mg/m<sup>2</sup> SC diariamente, con una buena respuesta clínica y microbiológica con remisión de la infección.

**Palabras clave:** Endocarditis, sepsis, candidiasis invasiva, candidemia, caspofungina.

### SUMMARY

*An infant patient with sepsis, candidemia and invasive endocarditis for Candida after a surgery of intestine, is presented. After the treatment failure of amphotericin B, using a colloidal dispersion (5 mg/kg daily), with persistence of the fungus in blood cultures, is treated with caspofungin in doses of 70 mg/m<sup>2</sup> (CS), as a impregnating doses and later at 50 mg/m<sup>2</sup> (CS) daily, with a good clinical and microbiological response and remission of the infection.*

**Key words:** Endocarditis, sepsis, invasive candidiasis, candidemia, caspofungin.

La endocarditis infecciosa es una enfermedad pocas veces reportada y cuando es de etiología micótica ocurre en menos del 10% del total de las endocarditis infecciosas.<sup>1</sup> Los pocos casos informados son de enfermos con estancias hospitalarias prolongadas, sometidos a procedimientos diagnóstico y terapéutico invasivos: con nutrición parenteral, inmunosuprimidos, con antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado y con el antecedente de amplias y repetidas cirugías; todos estos antecedentes son factores de riesgo de endocarditis por hongos.

Se describe que la endocarditis infecciosa se asocia a lesión del endotelio y especialmente del tejido valvular, afectando gravemente el endocardio con la consiguiente alteración en la dinámica del flujo sanguíneo; su frecuencia se estima entre 0.2 y 1 de cada 1,000 enfermos hospitalizados.<sup>2-4</sup> En válvula «nativa» ocurre en más del 80% de los pacientes con alguna cardiopatía previa y de ellos los asociados a infección por hongos representan de 2 a 5%,<sup>5</sup> particularmente en niños inmunosuprimidos, en pacientes con dispositivos intravasculares de larga duración, en enfermos en tratamiento prolongado con antibiótico y con nutrición parenteral total, incluyendo a neonatos y lactantes menores.<sup>6,7</sup> Generalmente, el diagnóstico de estos enfermos es difícil, por lo que se aconseja tener presente esta posibilidad ante pacientes con los factores de riesgo mencionados.

Incluso la asociación fungico-bacteriana es rara vez informada, pero esto no indica que no exista, y la escasez de reportes es, quizás, debido a la dificultad para el diagnóstico. Por otra parte, lo que se reporta cada vez con

\* Pediatra Infectólogo.

\*\* Pediatra Infectólogo, Profesor adscrito a Infectología Pediátrica del CMN «20 de Noviembre».

\*\*\* Médico Residente en Infectología Pediátrica.

mayor frecuencia es la resistencia de hongos a los antimicóticos convencionales, incluyendo los imidazoles y la amfotericina B, la que sigue siendo, a pesar de todo, la droga de elección en muchos lugares;<sup>8</sup> sin embargo hay nuevas alternativas, entre ellas las equinocandinas, que han mostrado ser eficaces para el tratamiento de hongos,<sup>9-13</sup> como se relata en el caso clínico motivo de esta comunicación, aunque con potenciales efectos secundarios durante y después del tratamiento.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante menor masculino nacido por cesárea en Acapulco, Gro. a la semana 35 de la gestación con peso de 2,550 g y Apgar de 7/8. Al quinto día de nacido se le diagnostica atresia de yeyuno tipo III, por lo que es intervenido resecando la atresia y uniendo el intestino por sutura térmico-terminal; evoluciona de manera tórpida con intolerancia a ingesta por la vía oral; por lo que se le somete a soporte nutricional parenteral pero en forma deficiente.

Se le traslada al Distrito Federal para ingresar en el hospital donde se le aprecia con mal estado general; se le encuentra con datos clínicos y resultados de laboratorio compatibles con el diagnóstico de sepsis, entre los cuales destacan la plaquetopenia y el reporte positivo a *Candida albicans* en la punta del catéter de la vena yugular izquierda, el que fue retirado por disfuncional. A su ingreso, el ecocardiograma fue normal y los hemocultivos central y periférico reportaron *Pantoea agglomerans* (Vitek 2), por lo que se le inicia tratamiento con ceftazidime y amikacina.

Su evolución clínica no parecía ser favorable: persistía con plaquetopenia por su mal estado general y con manifestaciones francas de sepsis, y en el hemocultivo central y periférico de control aún reportaban *Candida albicans*

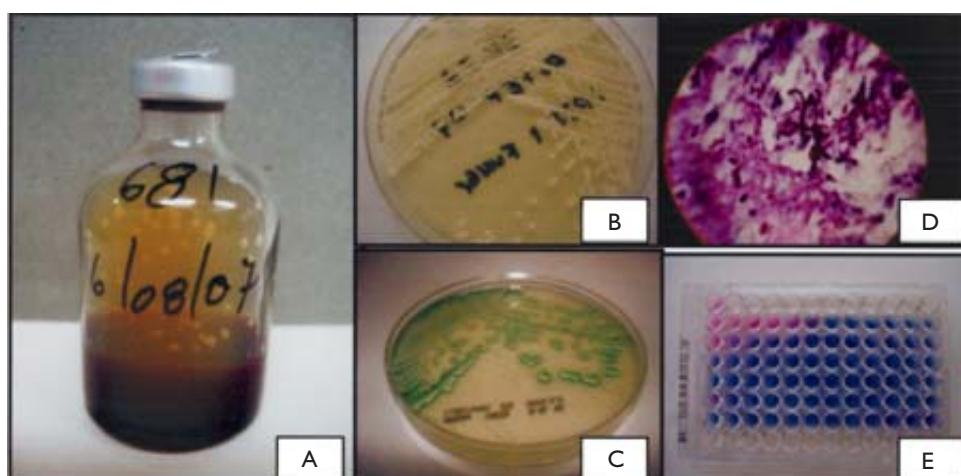
sensible a amfotericina B en MIC 5 mg/L (Sensititre Yeast One) y azoles, por lo cual se inicia tratamiento con amfotericina B, en dispersión coloidal (5 mg/kg/día), y se suspende la ceftazidima para iniciar tratamiento con meropenem (Figura 1).

Se solicita un segundo ecocardiograma, a 13 días del primero y a 10 días de tratamiento con amfotericina B; el reporte muestra la presencia de vegetaciones en la aurícula derecha (de 5.6 mm x 6.8 mm) e izquierda (de 7.5 x 13 mm) y también vegetaciones en la vena cava inferior (de 2.4 mm). A 13 días del tratamiento con amfotericina B de dispersión coloidal se reporta, en un nuevo hemocultivo, crecimiento de *Candida albicans*, por lo cual se le cambia el tratamiento a caspofungina (con dosis inicial 70 mg/m<sup>2</sup>SC/día, y de mantenimiento a 50 mg/m<sup>2</sup>SC/día) evolucionando aún grave pero estable.

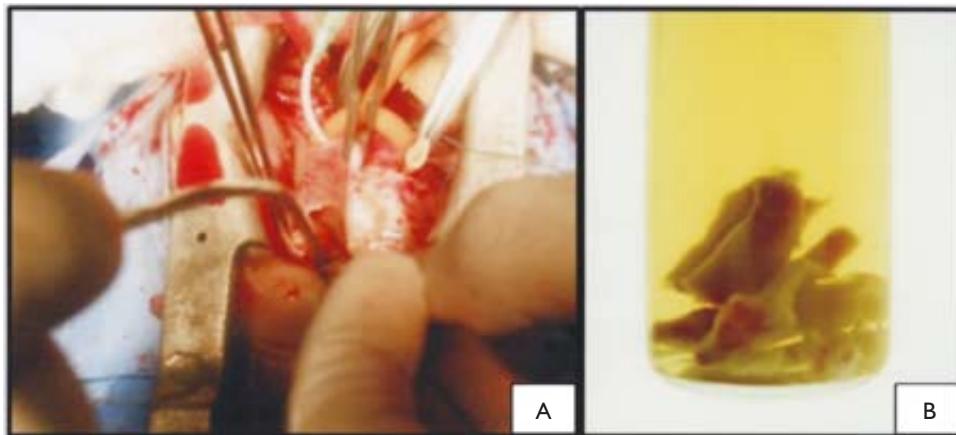
El tercer ecocardiograma, 12 días después del segundo, reportó aumento en la dimensión de las vegetaciones: en la aurícula derecha eran de 9.8 x 5.6 mm y en la izquierda 16 x 3.9 mm; en vena cava inferior 5 x 2 mm. Se interviene para extirpar las vegetaciones y en ellas se aísla *S. epidermidis*, razón por la cual se inicia tratamiento con vancomicina y se suspende el meropenem. El informe histológico es de pseudomicelios (Figura 2). Evoluciona después de manera satisfactoria: tres hemocultivos periféricos y uno central fueron negativos y el ecocardiograma normal, por lo que el antimicótico se mantuvo por siete semanas y la vancomicina por cinco. Egresó asintomático con fluconazol por vía oral, para completar seis meses de tratamiento.

### DISCUSIÓN

En este niño, sin antecedente de cardiopatía, el haberlo sometido tempranamente a cirugía, a alimentación pa-



**Figura 1.** Se muestran los estudios micológicos realizados desde el ingreso del paciente. **A)** Hemocultivo periférico (punción venosa) positivo, mostrando abundantes colonias; **B)** Cultivo en placa con Saboureaud positivo; **C)** Cultivo en placa con Chromoagar Candida positivo a *C. albicans*; **D)** Pseudomicelios aislados en vegetación endocárdica, compatibles con hongos levaduriformes; **E)** Sensititre Yeastone plate para especies de *Candida*, que muestra los cambios de tonalidad según la MIC, que en este caso fue de 5 mg/L.



**Figura 2.** Procedimiento quirúrgico, que muestra en A) la extracción de vegetaciones, las cuales se muestran en B), de dimensiones distintas tanto en endocardio, como en vena cava.

renteral y a antibióticos, además de estar con desnutrición severa y dispositivos de carácter invasivo, lo que lo expuso a gran riesgo de un proceso infeccioso, incluso más grave que el que motivó su traslado al hospital; de cierta manera estas variables deben ser tomadas en cuenta por el clínico para explicar la participación etiológica de agentes como la *Candida* y la *Pantoea agglomerans*, pocas veces asociados a la sepsis y a vegetaciones en el corazón y grandes vasos.

Desde el punto de vista de los criterios de Duke, para el diagnóstico,<sup>14</sup> las manifestaciones clínicas no constituyen un problema, ya que lo difícil es identificar el agente etiológico y lograr una respuesta favorable al tratamiento médico-quirúrgico, lo que hizo necesario el uso de una alternativa poco común en niños, pero con una respuesta afortunada desde el punto de vista microbiológico y cardiológico, por lo que cabe hacer énfasis en los siguientes puntos:

1. Se desconoce la incidencia de endocarditis micótica, particularmente de etiología mixta, debido a la falta de diagnóstico de las manifestaciones a que da lugar, a que pocas veces se piensa en ella y a la dificultad técnica para el aislamiento de estos agentes etiológicos; es por eso importante buscar de manera intencionada estos microorganismos<sup>15-17</sup>
2. A pesar de que hay pocos reportes de endocarditis de etiología mixta (bacterias y hongos) este caso ilustra la necesidad de pensar en el diagnóstico ante factores de riesgo en paciente inmuno-comprometido y emaciado.
3. La emergencia de cepas bacterianas y micóticas resistentes a la terapéutica convencional es una realidad que obliga a adoptar medidas de control en el uso y abuso de antibióticos y antimicóticos.
4. Las técnicas de aislamiento e identificación de agentes

micóticos requieren de personal técnicamente capacitado y el equipo necesario para trabajar en el área de la micología.<sup>15</sup>

5. Es importante que el médico esté informado de las nuevas alternativas para el tratamiento antimicótico: tanto en azoles, como en equinocandinas; de estas últimas, la caspofungina ha mostrado su eficacia en algunos reportes hechos en niños, aunque su uso en ellos está aún en proceso de validación por la FDA y hasta la fecha se ha catalogado como compasivo.<sup>18-21</sup> Están también en proceso la publicación de las nuevas guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), editadas por Pappas, con nuevos criterios para el tratamiento definitivo de micosis invasivas en las que se incluyen en el capítulo sobre el tratamiento en pacientes no neutropénicos, las equinocandinas en enfermedad moderada-severa (con nivel de evidencia A III), así como la transición de equinocandinas a flucanazol, como se hizo en este niño, por comunicación personal con participantes de un simposio internacional, acerca del tratamiento actual de infecciones fúngicas invasivas (Méjico 22 y 23 de febrero de 2008). Cabe mencionar que, en este caso, no hubo complicaciones hematológicas, y de la función renal y hepática, de acuerdo al monitoreo microbiológico y ecocardiográfico, negativo 6 meses después.

## Referencias

1. Ellis E, Al-abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1): 50-62.
2. Brook MM. Pediatric bacterial endocarditis. *Ped Clin North Am* 1999; 46(2): 275-287.
3. Vallés F, Anguita M, Escrivano P, Pérez CF, Pousibet F, Tomos P, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Endocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1384-1396.

4. Mecrow K, Ladusans J. Infective endocarditis in newborn infants with structurally normal hearts. *Acta Paediatr* 1994; 83(1): 35-39.
5. Sternbach L, Bresler J. Cardiovascular infections and mediastinitis. In: Brillman JC, Quenzer RW. editors. *Infectious disease in emergency medicine*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Raven Press 1998: 521-541.
6. Aspesberro F, Beghetti M, Oberthyansli I, Friedli B. Fungal endocarditis in critically ill children. *Eur J Pediatr* 1999; 158(4): 275-280.
7. Hartyánszky L, Pintér M, Kádár K, Oprea V, Krause I, Lozsádi K. *Candida* endocarditis in an infant. *Pediatr Cardiol* 1997; 18(6): 440-442.
8. Rex H, Rinaldi G, Pfaller A. Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1-8.
9. Del Castillo M, Wainsztein N, Klein F, Manganello S, Orellana N. Tratamiento con caspofungina de endocarditis por *Candida tropicalis* resistente a fluconazol. *Medicina* (Buenos Aires) 2004; 64: 152-154.
10. Keating M, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61: 1121-1129.
11. Deserinski C, Stevens A. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1445-1457.
12. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smitana J et al. Caspofungin invasive candidiasis study group. Comparison of caspofungin and Amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-2029.
13. Walsh TJ. Echinocandins. An advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2070-2072.
14. Varini S. Consenso de Endocarditis Infecciosa. Comisión de diagnóstico y evaluación. *Rev Argen Cardiol* 2002; 70 (Suppl 5): 8-19.
15. Gallego C, De la Torre J. Actualización diagnóstica y terapéutica en infecciones fúngicas invasoras: de los antiguos tópicos a las nuevas evidencias. *Farmacia Hosp* (Madrid) 2001; 25(6): 345-355.
16. Pontón J. Diagnóstico microbiológico de las micosis. *Rev Iberoam Micol* 2002; 19: 25-29.
17. Llinares MP. Endocarditis infecciosa. *Medicine* 1998; 7(73): 3394-3399.
18. Pappas G, Rex H, Sobel D, Filler G, Dismukes E, Walsh J, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *CID* 2004; 38: 161-189.
19. De Alarcón A, Gálvez J, Reguera J, Ruiz J, Lomas M. Documento de consenso sobre el tratamiento y profilaxis de la endocarditis infecciosa (monografía en Internet). Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (2005) <http://saei.org/hemero/consensos/default.html>.
20. Hauser M, Hess J, Belohradsky B. Treatment of *Candida albicans* endocarditis: Case report and a review. *Infection* 2003; 2: 125-127.
21. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Antifungal drugs for Systemic fungal Infections. In: *Red Book* 2006; 27 edition: 774-784.

Correspondencia:

Dr. José Fernando Huerta Romano  
Servicio de Infectología Pediátrica CMN  
«20 de Noviembre» ISSSTE, 5<sup>o</sup> Piso, 4<sup>a</sup> Sección.  
Av. Coyoacán y Félix Cuevas, Col. Del Valle,  
Deleg. Benito Juárez, 03100, México D.F.  
Tel. 52005003, ext. 14327 y 14328;  
Telcel 0445527278618.  
Mail: [jhuerta\\_romano@hotmail.com](mailto:jhuerta_romano@hotmail.com)