

NEONATOLOGIA

CANDIDIASIS NEONATAL INVASORA (Reporte de caso y revisión de literatura)

Pilar Meza Conejo *
Carla María Odio Pérez **
Mauricio Gómez Araya ***

SUMMARY

Recently, *Candida* spp. have acquired a greater significance in the differential diagnosis of the systemic infections representing one of the top three causes of nosocomial infections in neonatal intensive care units in most centers. The systemic or invasive candidiasis is an opportunistic infection which usually affects patients with extreme prematurity or other immunodeficiencies. The purpose of this report is to describe a case of a premature neonate who presented candidal meningitis and endocarditis; and to make a review of the literature on invasive candidiasis.

INTRODUCCIÓN

Aunque la infección diseminada por *Candida* spp. se conoce desde hace muchos años en pacientes de edad avanzada o inmunocomprometidos, la apreciación de casos similares en neonatos ha aumentado importantemente durante los últimos 10 a 15 años. (2, 6) En la actualidad el género de hongos *Candida* spp. adquiere cada vez mayor importancia en el diagnóstico diferencial de infecciones sistémicas en los neonatos de la Unidad de Cuidados Intensivos, principalmente los de muy bajo peso al nacer; esto debido a un aumen-

to en la sobrevivencia, la utilización de antibióticos de amplio espectro, esteroides, los procedimientos invasivos y por consiguiente de los riesgos de infección, a consecuencia de las mejoras terapéuticas en el apoyo respiratorio, nutricional y ambiental. (6, 8, 12) La candidiasis sistémica es una infección oportunista frecuente en pacientes con depresión o inmadurez de su sistema inmunológico, siendo este el caso de los neonatos que presentan menor resistencia de las barreras anatómicas, niveles bajos de inmunoglobulina y complemento, defectos en la fagocitosis y opsonización. (6, 10, 19). Se ha

* Médico Cirujano, adscrito al Colegio de Médicos y Cirujanos. Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED)

** Pediatra infectóloga. Infectología y Neurología Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).

*** Médico Cirujano, adscrito al Colegio de Médicos y Cirujanos. Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED)

descrito una incidencia entre un 2.2 a 12.9% en neonatos de peso menor a 1.500 gramos y desde 5.5 a 16.5% entre neonatos con peso menor a 1.000 gramos. (2) Las especies de *Candida* son ahora reconocidos como patógenos muy frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales, en niños generalmente mayores de los días. (6) En la mayoría de los centros hospitalarios de tercer nivel se reporta entre las primeras tres causas de infección nosocomial. La infección por *Candida albicans* se mantiene como el patógeno más común y más estudiado por la mayoría de los centros de cuidados intensivos, aunque otras especies han sido descritas cada vez con mayor frecuencia como:

C. tropicalis, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*. (2, 6)

RESUMEN DEL CASO Paciente femenina de 33 semanas de edad gestacional, con peso al nacer de 1150 gramos quien fue referida a la Unidad de Cuidados Intensivos para manejo de enfermedad de membrana hialina. Al inicio presentaba intolerancia a la vía oral lo que justificó nutrición parenteral total con colocación de catéter venoso central. En tres ocasiones presentó aspecto séptico por lo que se le realizó tamizaje por sepsis (hemoleucograma, hemocultivo y proteína C reactiva) y se le inició tratamiento con oxaci-

lina y amikacina; en las tres ocasiones se descartó sepsis. A los 33 días de edad la paciente presentó nuevamente un episodio compatible con sepsis que demostró *Candida parapsilosis* en dos de los hemocultivos; cursó con plaquetas en 23.000/mm³. Se inició tratamiento con anfotericina B a 1mg/kg. El catéter venoso central se retiró y se recolocó contralateralmente. Los hemocultivos a las 72 horas de iniciada la anfotericina B persistían positivos por lo que se aumentó dosis de anfotericina B a 1.5mg/kg. Dado que los hemocultivos persistieron positivos después de siete semanas con anfotericina B a 1.5 mg/kg, se inició tratamiento con Ambisome (anfotericina B liposomal) 5mg/kg. Después de cinco días de Ambisome los hemocultivos persistían positivos y desarrolló una vegetación de aproximadamente 5 por 3.5mm en la desembocadura de la vena cava superior. Además se realizan pruebas de función hepática y renal mostrando un nitrógeno uréico en 45, creatinina en 1.0, fosfato pirúvico en 10, fosfato oxaloacético en 35, fosfatasa alcalina en 41. Se realiza ultrasonido abdominal el cual estaba normal. El líquido cefalorraquídeo mostró 0 glóbulos rojos, 60 leucocitos/mm³, 41 % segmentados, 59% linfocitos, 40/90 (LCR/plasma)mg/dl de glucosa y 207 mg/dl de proteínas. Se inició tratamiento con caspofungina a 1mg/kg por dos días y posteriormente 2mg/kg y siete días des-

pués se observó resolución ecocardiográfica de la vegetación y esterilizó los hemocultivos y ellíquido cefalorraquídeo. Durante el tratamiento con caspofungina se realizan nuevamente pruebas metabólicas que mostraron glicemia 67mg/dl, Na: 141meq, K: 5.7meq, el nitrógeno uréico: 10, creatinina: 0.3 y las pruebas de función hepática continuaron dentro de los límites normales. Se realiza ecocardiograma el último día de tratamiento y 14 días después los cuales estaban totalmente normales. A la paciente se le dio la salida a los 117 días de edad con un peso de 2200 gramos. Al año y medio de edad la paciente se encontró normal al examen físico y de neurodesarrollo, con peso y talla acorde a su edad.

DISCUSIÓN

Antes de la década de los 80s, los reportes por candidiasis invasora neonatal eran poco frecuentes principalmente porque, muchos de estos niños eran diagnosticados en estados muy avanzados de la enfermedad o post-mortem.(2, 6) y porque la mayoría de los estudios fueron de índole retrospectivo. La candidiasis sistémica es una infección oportunista frecuente en pacientes con depresión o inmadurez del sistema inmunológico (2, 3, 6, 12, 19). En la mayoría de los centros hospitalarios de atención terciaria se reporta dentro de las

primeras tres causas de infección nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Las especies de *Candida* son mejor conocidos como agentes patógenos neonatales de afección tardía. (2, 6) Entre los principales factores de riesgo, reportados para el desarrollo de la candidiasis invasora neonatal también encontrados en nuestra paciente se citan: la estancia hospitalaria prolongada. (6, 12, 19, 20, 21) Nuestra paciente reportada estuvo internada durante 117 días desde su nacimiento. La antibioticoterapia de amplio espectro tiende a suprimir la flora bacteriana normal que regula el crecimiento de la *Candida* spp. presente en la flora vaginal y gastrointestinal y produce un sobre desarrollo del hongo llevando a invasión tisular y diseminación (12). Nuestra paciente recibió en cuatro ocasiones cursos de 48 a 72 horas de oxacilina y amikacina. Los neonatos prematuros con un peso menor a 1500 gramos suelen tener un mayor riesgo por tener un sistema inmunológico inmaduro y sus barreras anatómicas no tienen un adecuado desarrollo. La colocación -de líneas venosas y/o arteriales y el uso del tubo endotraqueal constituyen otro riesgo importante. Nuestra paciente estuvo intubada y tenía un catéter venoso central de larga duración cuando desarrolló su candidiasis invasora. (3) Otros factores de riesgo importantes no presentes en nuestra paciente son: la sonda de tórax, ci-

rugía previa, catéter vesical y ventriculostomía del sistema nervioso central. Todos los neonatos prematuros, principalmente los de muy bajo peso al nacer con los factores de riesgo anteriormente mencionados deben considerarse como una población de alto riesgo de desarrollar candidiasis invasora. Es importante, por lo tanto, sospechar de sepsis por hongos a todos estos neonatos "sépticos" que no responden a la antibioticoterapia antibacteriana standard. (8, 19). La candidiasis invasora puede afectar casi todos los órganos, ya que al haber diseminación hematológica, puede provocarse la formación de émbolos sépticos que viajan por los vasos sanguíneos pudiendo afectar el sistema nervioso central, ojos, piel, riñones, vías urinarias, pulmones, huesos, articulaciones y corazón. (3, 5,6, 12, 19,21,20)

La paciente presentada en este reporte desarrolló candidiasis invasora con compromiso de sistema nervioso central; específicamente una meningitis por *Candida* parapsilosis. Como en otros casos reportados se ha visto que el compromiso del sistema nervioso central por *Candida* spp. no es raro, reportándose una incidencia de 10 a 64% de los casos de candidemia. El agente causal más común en la candidiasis del sistema nervioso central neonatal es la *Candida albicans*; pero también se han reportado otros agentes como *Candida*

parapsilosis, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*. Aunque la meningitis es la manifestación sistémica más comúnmente reportada, existen otras que pueden aparecer con o sin meningitis, como por ejemplo la infección del parénquima (procesos difusos como cerebritis y mielitis; y procesos localizados como abscesos y granulomas), ventriculitis, vasculitis, perivasculitis e inflamación ependimal. Estas pueden producir manifestaciones tardías como lo son las calcificaciones, hidrocefalia obstructiva, trombosis con infarto y otros cambios inflamatorios destructivos. (9) Al igual que en nuestro paciente, en los casos anteriormente reportados las manifestaciones clínicas típicamente ocurren en la primera semana de vida y frecuentemente pueden semejarse a una infección bacteriana aguda con dificultad respiratoria inestabilidad hemodinámica y alteración en el estado de conciencia. Estas también pueden presentarse de manera sutil con alteraciones en la temperatura corporal, intolerancia a la vía oral, apnea y bradicardia. (9) La endocarditis micótica en neonatos es infrecuente y, en la mayoría de los casos es fatal. Estudios anteriores han reportado la creciente incidencia de endocarditis por *Candida* parapsilosis y *Candida glabrata*, tratados inicialmente con anfotericina B pero con resultados insatisfactorios, con hemocultivos persistentemente positivos y con desarrollo

de nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. En estos casos se recurre a las equinocandinas como la caspofungina, que ha mostrado ser eficaz y seguro, tal y como se observó en nuestro paciente en estudio. (5, 7) La candidiasis renal, no presente en nuestra paciente, ha sido reportada como parte de la candidiasis invasora con una incidencia aproximada de 35% de todos los casos. La infección renal pasa a través de una secuencia que inicia con una pielonefritis cortical aguda progresando a crónica, seguida por proliferación micótica en los túbulos rectos produciendo una papilitis necrotizante. Subsecuentemente se puede presentar una hidronefrosis que se desan'olla por obstrucción de la pelvis renal. Comúnmente la candidiasis renal se presenta como fallo renal agudo, así como también puede presentar hipertensión y masa palpable en flanco. (13) El diagnóstico es generalmente ultrasonográfico, donde se observan los bezoares dentro del parénquima renal.

Otro sitio frecuente de invasión por *Candida* spp. es la piel, llamada también candidiasis mucocutánea y varía desde condiciones tan comunes como candidiasis oro faríngea y dermatitis del pañal, hasta compromiso sistémico incluyendo la dermatitis micótica invasora. La piel del neonato prematuro no es una eficiente barrera de protección como lo es en neonatos de término ya que el estrato córneo es muy delgado y no se ha

completado la queratinización. La dermatitis invasora de la piel ocurre en infantes de muy bajo peso al nacer en las primeras dos semanas de vida y presenta lesiones erosivas con extensa descamación. (18) Nuestra paciente no presentó compromiso mucocutáneo. Otra manifestación importante de diseminación reportado en pacientes con candidiasis invasora, no presentado en este caso, es el compromiso ocular con una incidencia entre 6 a 45% de todos los casos. Estas lesiones oculares pueden ser uni o bilaterales, frecuentemente son múltiples aunque pueden ser únicas. Las lesiones son blanquecino amarillentas de bordes difusos localizadas en el polo posterior aunque pueden presentarse también en la periferia de la retina; las lesiones en el cuerpo vítreo se presentan ocasionalmente. Algunos pacientes se presentan con uveítis anterior asociado a hipopion o queratitis supurativa con perforación, esta última menos frecuente. Otra manifestación atípica de la candidiasis oftálmica en neonatos es la formación de abscesos en el lente y catarata. (1) Con respecto al tratamiento utilizado, a nuestra paciente se le administró anfotericina B durante siete semanas, encontrando alteraciones en la función renal y en el balance electrolítico. Después de la séptima dosis no se lograron aclarar los hemocultivos, el líquido cefalorraquídeo permanecía alterado, y además, la vegetación cardíaca continuaba creciendo. Por lo que se decidió sustituido por caspofungina. Al iniciar tratamiento con caspo-

fungina tanto las pruebas de función renal como los electrolitos mejoraron notablemente llegando a estar dentro de límites normales; las pruebas de función hepática no sufrieron ningún cambio. La vegetación cardíaca desapareció y el líquido cefalorraquídeo se esterilizó luego de la séptima dosis de caspofungina. A manera de comparación, la mayoría de la literatura describen 3 medicamentos antimicóticos utilizados en la terapia de candidiasis invasora neonatal: deoxiclato de anfotericina B, flucanazol y flucitosina. (4, 11, 14, 17) La caspofungina es un medicamento novedoso y muy promisorio principalmente en los pacientes con cepas refractarias a otros medicamentos o en los cuales debe ser retirado por su toxicidad. (16, 15)

La anfotericina B es el medicamento antimicótico más frecuentemente utilizado en el tratamiento en las infecciones fúngicas diseminadas en los neonatos, sin embargo muchos pacientes han mostrado efectos adversos que justificaron la suspensión del medicamento, entre ellos, nefrotoxicidad, anomalías en el balance electrolítico y en menor grado cardiotoxicidad; ésta última no presente en nuestro paciente. (4, 16) Además se ha descrito una pobre penetración al líquido cefalorraquídeo. La mayoría de estudios reportan el uso combinado de anfotericina B y flucitosina. Existe poca literatura a cerca de la eficacia clínica de la monoterapia con flucitocina, éste debido a la aparente rápida emer-

gencia de resistencia de los patógenos ante su tratamiento como droga única. El fluconazol aparenta ser mejor que la anfotericina B en cuanto a su toxicidad aunque se ha reportado hepatotoxicidad en 2 o 10 % de los pacientes. (4, 11, 16, 17) En un nuestro caso no se utilizó pues presenta la limitante de una resistencia emergente en las especies de *Candida* no albicanso. La caspofungina pertenece a un grupo novedoso de antimicóticos conocidos como equinocandinas las cuales son altamente selectivas y actúan inhibiendo de forma irreversible la síntesis de 1,3-D-glucano. A la fecha ha demostrado una actividad in-vitro e in-vivo potente, tanto contra *Candida albicans* como especies de la *Candida* no albicans. También se ha visto que este medicamento actúa muy bien contra otro tipo de hongos como: *Aspergillus* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* y *Pneumocystis carinii*. En nuestro caso demostró ser un medicamento promisorio en el manejo de candidiasis invasora a diferencia de la anfotericina B el cual demostró datos importantes de nefrotoxicidad e insatisfactorio al tratar la infección diseminada provocada por *Candida parapsilosis*. (4, 11, 16, 17) La paciente demostró una mejoría considerable al ser iniciado el tratamiento con caspofungina ya que se resolvieron los focos a nivel de sistema nervioso central y endocardio. En conclusión, el género de hongos *Candida* spp. adquiere cada vez mayor importancia en el diagnóstico diferencial de infecciones sis-

témicas en los neonatos de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, debido a un aumento en la sobrevida, estancia hospitalaria prolongada y por consiguiente de los riesgos de infección; y por todos los factores predisponentes mencionados anteriormente. La incidencia de candidiasis invasora por especies de *Candida* no albicans también ha aumentado importante mente su incidencia durante los últimos 11 años. (16)

RESUMEN

Recientemente, la *Candida* spp. ha adquirido una mayor importancia en el diagnóstico diferencial de las infecciones sistémicas, representando una de las tres causas más importantes de infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos neonatales en la mayoría de los centros. La candidiasis invasora es una infección oportunista que usualmente afecta pacientes prematuros o con otras inmunodeficiencias. El propósito de este reporte es describir un caso de un neonato prematuro el cual presentó una meningitis y endocarditis por *Candida* spp.; y realizar una revisión de la literatura de la candidiasis invasora.

BIBLIOGRAFÍA

- 1: Balley I, Ellis Fl. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol.* 2003; 27 (5): 401-5.
- 2: Bendel C: Colonization and Epithelial Adhesion in the Pathogenesis of Neonatal Candi-

- iasis. *Semin Perinatol* 2003 27 (5) 357-64.
- 3: Benjamin D, et al. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol.* 2003; 27 (5): 375-83.
- 4: Bliss IM, et al. Antifungal pharmacotherapy for neonatal candidiasis. *Semin Perinatol.* 2003. 27 (5) 352-6.
- 5: Chapman RL, et al. Persistently positive cultures and outcomes in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19 (9) : 822-7.
- 6: Chapman RL, et al. Invasive neonatal candidiasis: an overview. *Semin Perinatol.* 2003; 27 (5) : 352-6.
- 7: Divekar A, et al. Late onset candida parapsilosis after surviving nosocomial candidemia in an infant with structural heart disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (5): 472-74.
- 8: El-Marsy FA, et al : Risk factor for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr* 2002; 91: 198-202.
- 9: Faix RG, et al. Central nervous system candidiasis in the high-risk neonate. *Semin Perinatol.* 2003; 27 (5): 384-92.
- 10: Fanaroff AA, et al : Incidence presenting features, risk factors and significance of the late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 17: 593-598; 9.
- 11: Glick C, Graves GR, Feldman S. Neonatal fungemia and amphotericin B. *South Med J.* 1993; 86 (12) : 1368-71.
- 12: Gómez F, et al: Candidiasis Sistémica en Recién Nacidos en el Hospital Nacional de Niños: 1990-1995. *Acta paediatr costarric* 1997 ; II (3) : 109-12
- 13: Karlowicz MG. Candidal renal and urinary tract infection in neonates. *Semin Perinatol.* 2003; 27 (5): 393-400
- 14: Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol.* 2003; 27 (5): 414-24.
- 15: Mrówczyński W, et al. Caspofungin for candida endocarditis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (4): 376.
- 16: Odio CM, Araya et al: Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (12) 1093-7.
- 17: Rowen IL et al. Management of neonatal candidiasis Neonatal candidiasis Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17 (1 1) : 1007-11.
- 18: Rowen I. Mucocutaneous candidiasis. *Semin Perinatol.* 2003; 27 (5): 406-13.
- 19: San Gil E, et al: Candidiasis Sistémica en Recién Nacidos *Rev. costarric. cienc. méd.* 1988.9 (1): 47-54
- 20: Singhi SC, et al. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Intensive and Critical Care Societies.* 2004; 5 (4).
- 21: Zaoutis T, et al. Risk factors disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (7): 635-41.