

Endocarditis infecciosa por levaduras

Sr. Director. La endocarditis fúngica es en la actualidad una causa infrecuente de endocarditis infecciosa, representando el 0%-4% del total de los casos^{1,2}. Las distintas especies del género *Candida* son los agentes causales de la mayoría de los casos y *Candida parapsilosis* se ha identificado como uno de sus principales agentes etiológicos, especialmente en usuarios de drogas por vía parenteral³. Por otro lado, *Saccharomyces cerevisiae* ha sido descrito en escasas ocasiones como causa de endocarditis⁴⁻⁶.

En una revisión de las endocarditis fúngicas diagnosticadas en los últimos 15 años en nuestro hospital solamente hemos encontrado un caso de endocarditis por *S. cerevisiae*⁶ y dos casos por *C. parapsilosis*.

A continuación presentamos la descripción de cada uno de estos casos.

Caso 1 (1986)

Mujer de 57 años con antecedentes de amigdalitis, reumatismo poliarticular agudo, alergia a la penicilina y doble lesión aórtica de probable origen reumático. Debido a un empeoramiento de su función ventricular se le realizó un cateterismo cardíaco que evidenció hipertensión arterial pulmonar moderada y venocapilar grave con importante elevación de las presiones proto y telediastólica de ventrículo izquierdo e índice cardíaco normal; objetivándose una estenosis aórtica valvular calcificada grave e insuficiencia aórtica ligera. Ante estos hallazgos se recomendó corrección quirúrgica, realizada un año después, implantándose una prótesis aórtica de 19 mm y un parche de ampliación de la raíz aórtica. Seis meses después de la intervención ingresó en el hospital por un cuadro de meningitis aguda, tratada con tianfenicol al aislarse en sangre *Enterococcus faecalis*. A los nueve meses reingresó por un cuadro febril acompañado de un soplo diastólico sobre la válvula protésica; en los hemocultivos volvió a aislarse *E. faecalis* y el episodio de endocarditis se trató con vancomicina y aminoglucósidos durante seis semanas. Cuatro meses después reingresó presentando lesiones eritematosas y febrícula; en los hemocultivos realizados se aisló *E. faecalis*, tratado en esta ocasión con vancomicina y piperacilina; dos meses después de negativizarse los hemocultivos se suspendió el tratamiento parenteral, recibiendo tratamiento ambulatorio con rifampicina durante seis meses más. Posteriormente volvió a

ingresar por febrícula, pero en esta ocasión en cuatro hemocultivos aeróbicos se aislaron levaduras que, identificadas por auxonograma, pertenecían a la especie *S. cerevisiae*; mediante difusión en agar resultaron sensibles a anfotericina B, flucitosina y a los azoles, por lo que se instauró tratamiento con 400 mg/día de ketoconazol. En el ecocardiograma se evidenció una insuficiencia mitral ligera y ausencia de regurgitación significativa de la prótesis, no observándose vegetaciones. Tres meses después volvió a ingresar por disfunción de la prótesis aórtica debido a endocarditis por *S. cerevisiae*, se intervino quirúrgicamente, observando un absceso en la raíz aórtica en el que se aisló *S. cerevisiae*; debido al aspecto normal de la prótesis y a las dificultades técnicas, se decidió no realizar recambio de la misma. A partir de esta intervención tuvo repetidos ingresos por cuadros febriles de larga duración, realizándose cuatro hemocultivos seriados en los que se aisló la misma levadura. Los cuadros febriles remitían con altas dosis de ketoconazol y reaparecían al disminuir las mismas a 200 mg/día. Finalmente la paciente falleció 16 meses después del primer episodio de la endocarditis fúngica, por fallo multiorgánico del estado general relacionado con la endocarditis y la sepsis. No pudo realizarse necropsia.

Caso 2 (1994)

Niña salvadoreña de tres años de edad diagnosticada a los tres meses de vida de comunicaciones interventriculares múltiples y comunicación interauricular tipo *ostium secundum*. En ese momento fue intervenida quirúrgicamente en nuestro hospital procediéndose al cierre de una comunicación interventricular perimembránica de 4-5 mm de diámetro, una comunicación interventricular a nivel del septo medio posterior de un tamaño aproximado de 3mm y de una comunicación interauricular tipo *ostium secundum*. En dos hemocultivos de una serie de tres realizados pocos días después de la intervención se aislaron enterobacterias, por lo que recibió tratamiento antibiótico, y un mes después, en tres hemocultivos seriados de días distintos crecieron levaduras que, identificadas como *C. parapsilosis* utilizando tarjetas YBC® (Vitek Bio-Mérieux), fueron sensibles por difusión en agar a fluconazol, anfotericina B y flucitosina. Dos meses después se realizó un estudio ecocardiográfico de evaluación postquirúrgica, apreciándose un septo interauricular ya íntegro e insuficiencia tricúspide ligera-moderada condicionada en parte por

una comunicación interventricular residual. La paciente fue dada de alta un mes después y regresó a su país. A los 6 meses se detectó, mediante ecocardiografía, una vegetación tricúspide acompañada de leve insuficiencia valvular, no recibiendo tratamiento ni seguimiento posterior alguno. Dos años después acudió a un hospital de su país con un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva grave, observándose ecocardiográficamente un aumento considerable de la vegetación en la valva septal tricúspide con una casi completa destrucción valvular y grave insuficiencia tricúspide. No se realizó cirugía por su grave repercusión hemodinámica y por no disponer de prótesis valvular. Se le dio de alta hospitalaria con tratamiento de digital, furosemida y espironolactona. Cinco meses después ingresó en el mismo hospital por incapacidad para la deambulación, decaimiento, distensión abdominal en aumento y disnea moderada. La paciente fue derivada a nuestro hospital, ingresando con mal estado y cardiomegalia con edema pulmonar. En un ecocardiograma bidimensional *doppler* color se observó que sobre la valva anterior de la válvula tricúspide existía una gran vegetación alargada, que provocaba destrucción valvular y que en diástole se introducía en ventrículo derecho y en sístole ocupaba la aurícula derecha. Presentaba insuficiencia tricúspide grave con insuficiencia cardíaca grave secundaria y la comunicación interventricular residual se había cerrado espontáneamente. En un hemocultivo creció *C. parapsilosis* resistente a fluconazol y a flucitosina y sensible a intraconazol y a anfotericina B por difusión en agar, aunque por microdilución en caldo resultó sensible a estos cuatro antifúngicos. La terapia antifúngica se inició con fluconazol intravenoso (85 mg/día) y a los tres días se sustituyó por anfotericina B liposomal, manteniéndose a dosis variables durante dos meses y recibiendo 8.137 mg de dosis. La paciente fue intervenida quirúrgicamente a los tres años de edad, procediéndose a extirpación de la vegetación y a la implantación en posición tricúspide de un homoinjerto. En el cultivo de la válvula cardíaca extraída y de líquido pericárdico también se aisló *C. parapsilosis*. Mediante un ecocardiograma se confirmó la normalidad del flujo diastólico y una leve insuficiencia tricúspide residual. La paciente fue dada de alta, regresando a su país donde vive en la actualidad.

Caso 3 (1997)

Varón de 66 años de edad con ante-

cedentes de hernia de hiato intervenida quirúrgicamente en enero de 1997 que ingresa en nuestro hospital en diciembre de ese mismo año con diagnóstico de insuficiencia aórtica. Ante la sospecha de una endocarditis, se le realizó un ecocardiograma transtorácico, observándose una vegetación en ventrículo izquierdo, que mediante un ecocardiograma transesofágico confirma una vegetación de 8x8 mm sobre la válvula aórtica. En seis hemocultivos seriados crecieron levaduras identificadas mediante tarjetas YBC® (Vitek BioMérieux) como *C. parapsilosis*, sensibles mediante difusión en agar y microdilución, a fluconazol, itraconazol, anfotericina B y flucitosina. Se realizó un recambio valvular, implantándose una prótesis *omnicarbón* (nº 23). En el cultivo de la válvula aórtica también se aisló la misma especie. Se instauró tratamiento antifúngico hasta la intervención con anfotericina B liposomal, administrándose 2.200 mg de dosis total, y posteriormente tratamiento de mantenimiento con fluconazol oral 400 mg/día durante diez meses. Los diez hemocultivos seriados realizados durante el año siguiente fueron negativos. En control ecocardiográfico realizado a los 22 meses de la intervención no se observaron cambios significativos, reduciéndose la dosis de fluconazol a 200 mg/día. Un mes después de este control se le implantó un marcapasos por bloqueo auriculoventricular completo, retirándose el tratamiento antifúngico. El paciente persistía con malestar general, astenia y febrícula. Un mes después el paciente ingresa por fiebre, síndrome confusional y deterioro de la función renal, con 3.100 leucocitos, 86.000 plaquetas, 9,1 mg/dl de hemoglobina, 168 mg/dl de urea y 4,4 mg/dl de creatinina. Se reinstauró tratamiento con fluconazol oral (200 mg/día). En una radiografía de tórax se observó un infiltrado parcheado bilateral discreto pero a pesar del tratamiento antibiótico, depletivo y corticoideo el paciente falleció cinco días después del ingreso. En el estudio *post mortem* se encontraron lesiones de endocarditis sobre la válvula aórtica protésica y en el cultivo creció *C. parapsilosis*, resistente a fluconazol por difusión en placa pero sensible por microdilución (CMI=2 mg/l), *Enterobacter aerogenes* y *Pseudomonas aeruginosa*. En el pulmón se encontraron focos de bronconeumonía con crecimiento de *P. aeruginosa* y en riñón la arquitectura glomerular estaba conservada, existiendo áreas de necrosis tubular aguda.

Los 3 casos descritos corresponden a

sendas endocarditis infecciosas definidas según los criterios de Von Reyn⁷, par el caso más antiguo, y los de Durack⁸, que se emplean desde 1994 y añaden a los anteriores los hallazgos ecocardiográficos, dado el alto valor diagnóstico que tiene la visualización de una lesión cardíaca y/o vegetación y la sensibilidad de la tecnología actual, para los otros dos casos. En la actualidad, la ecocardiografía transesofágica es más útil que la transtorácica para detectar vegetaciones en el corazón izquierdo y sobre válvulas protésicas. Por otra parte, la endocarditis por *C. parapsilosis* es una enfermedad infrecuente, de la que se han descrito no más de un centenar de casos en la literatura, de los que en una revisión de 56 casos, 25 eran usuarios de drogas por vía parenteral y 33 padecían una valvulopatía⁹; las producidas por *S. cerevisiae* son aún más raras, con sólo tres casos descritos, uno de ellos probable⁴⁻⁶. La endocarditis por *C. parapsilosis* raramente se observa en válvulas protésicas¹⁰, aunque se han descrito brotes de endocarditis sobre válvulas protésicas producidos por este microorganismo durante el reemplazamiento valvular, donde los guantes del personal sanitario¹¹ o los equipos para realizar *by-pass* cardíacos parecen ser las probables fuentes de infección¹². Al contrario, la endocarditis por *S. cerevisiae* sólo se ha descrito sobre válvulas protésicas y en pacientes que habían recibido previamente tratamiento antibiótico durante un período prolongado⁴⁻⁶; en nuestro caso, además, la lesión endocárdica producida por una endocarditis bacteriana previa representó un factor de riesgo para la posterior colonización por hongos de la válvula afectada. Los principales factores predisponentes para adquirir una endocarditis por *C. parapsilosis* son la drogadicción por vía parenteral, la cirugía cardíaca y la administración prolongada de antibióticos intravenosos, y es extraordinariamente infrecuente en ausencia de uno o más de ellos¹³; sin embargo, en el caso número 3, el paciente no presentaba ninguno de estos factores. En cuanto al tratamiento, la anfotericina B continúa siendo el fármaco de elección tanto para endocarditis por *C. parapsilosis*¹⁴ como por *S. cerevisiae*¹⁵, siendo la mayoría de las cepas sensibles *in vitro*, pero con frecuencia no existe correlación *in vivo*. El fluconazol por vía oral se ha utilizado también con éxito en el tratamiento de la endocarditis por *C. parapsilosis* y es eficaz en la prevención de endocarditis tras fungemias transitorias¹⁶, si bien las discrepancias observadas entre los resultados de sensibilidad *in vitro* a

este antifúngico por los métodos de difusión en agar y microdilución en caldo hace necesario determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de fluconazol a los aislados resistentes por el primer método¹⁷⁻¹⁹. La evolución de esta enfermedad suele ser desfavorable, acompañándose de una elevada mortalidad⁹, aunque se han descrito casos de endocarditis por *C. parapsilosis* que evolucionaron favorablemente exclusivamente con tratamiento antifúngico²⁰⁻²². Los mejores resultados se han conseguido con la combinación del tratamiento médico y quirúrgico, aconsejándose la realización de tratamiento con anfotericina B antes de la intervención quirúrgica y tratamiento posterior con el mismo fármaco durante seis a diez semanas, con o sin flucitosina, seguido de fluconazol oral por tiempo prolongado¹⁴.

Pedro Úbeda, Carmen Pérez-Bellés,
Marino Blanes^a, Ángel Viudes, Javier
Pemán y Miguel Gobernado
Servicio de Microbiología y ^aUnidad de
Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Bibliografía

- Moreno V, Valencia ME. Endocarditis fúngica. En: Gil-Aguado A, Lavilla P, Pintado V, eds. Micosis Sistémicas. Actualización (1ª ed). Madrid: Grupo Aula Médica, 1997; 219-237.
- Menasalvas A, Bouza E. Endocarditis infecciosa por microorganismos poco frecuentes. Rev Esp Cardiol 1998; 51 (supl 2): 79-85.
- Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Holzman R, Rahal JJ Jr. Fungal endocarditis: análisis de 24 casos and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1975; 54: 331-344.
- Muehrcke DD, Lytle BW, Cosgrove III DM. Surgical and long-term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. Ann Thorac Surg 1995; 60: 538-543.
- Stein PD, Folkens AT, Hruska KA. *Saccharomyces* fungemia. Chest 1970; 58: 173-175.
- Úbeda P, Viudes A, Pérez-Bellés C, Marqués JL, Pemán J, Gobernado M. Endocarditis por *Saccharomyces cerevisiae* sobre válvula protésica. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18:142.
- Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 1981; 94: 505-517.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK, and the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Amer J Med 1994; 96: 200-209.
- Weems JJ Jr. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 1992; 14: 756-766.
- Darwazah A, Berg G, Faris B. *Candida parapsilosis*: an unusual organism causing prost-

- hetic heart valve infective endocarditis. *J Infect* 1999; 38: 130-131.
11. Diekema DJ, Mecer SA, Hollis RJ, Wenzel RP, Pfaller MA. An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 147-153.
 12. Johnston BL, Schlech III WF, Marie TJ. An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis following cardiac surgery. *J Hospital Infect* 1994; 28: 103-112.
 13. Romero-Vivas J, Sánchez-Sousa A, Rodríguez-Creixems M, Franco C, Hellín T, Parras F, et al. Endocarditis por *Candida parapsilosis*. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 618-619.
 14. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy (29^a ed). Antimicrobial Therapy, Inc, 1999.
 15. Aucott JN, Fayen J, Grossnicklas H, Morrissey A, Lederman MM, Salata RA. Invasive infection with *Saccharomyces cerevisiae*: report of three cases and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 406-411.
 16. Longman LP, Hibbert SA, Martin MV. Efficacy of fluconazole in prophylaxis and treatment of experimental *Candida endocarditis*. *Rev Infect Dis* 1990; 16: 794-798.
 17. Bille J, Glauser MP, et al. Evaluation of the susceptibility of pathogenic *Candida* species to fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 924-928.
 18. Pemán J, Cantón E, Orero A, Úbeda P, Viudes A, Pastor A, et al. Actividad *in vitro* de fluconazol sobre *Candida albicans* aisladas de hemocultivos. *Rev Esp Quimioterapia* 1998; 11: 339-343.
 19. Cantón E, Pemán J, Carrillo-Muñoz A, Orero A, Úbeda P, Viudes A, et al. Fluconazole susceptibilities of bloodstream *Candida* sp. isolates as determined by National Committee for Clinical Laboratory Standards Method M27-A and two other methods. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2.197-2.200.
 20. Nguyen MH, Nguyen MI, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. *Candida* prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 262-267.
 21. Lejko-Zupanc T, Kozelj M. A case of recurrent *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis: cure by medical treatment alone. *J Infect* 1997; 35: 81-82.
 22. Baddour LM. Long-term suppressive therapy for *Candida parapsilosis*-induced prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 773-775.