

Tratamiento conservador en un caso de endocarditis protésica candidiásica con los nuevos antifúngicos

Conservative management with new antifungals in a case of candida prosthetic valve endocarditis

Sr. Editor:

La endocarditis infecciosa (EI) por *Candida* es una enfermedad infrecuente pero de alta morbimortalidad¹. El tratamiento recomendado se basa en la anfotericina B, y es frecuente la necesidad de tratamiento quirúrgico de recambio valvular (casi siempre necesario en la endocarditis protésica)². El papel de los nuevos antifúngicos no es bien conocido, pero dado su perfil de seguridad, su posible sinergia en combinación y la existencia de formulación oral de algunas moléculas, se están usando cada vez con más frecuencia.

Presentamos el caso de un paciente con EI protésica por *Candida albicans*, a quien se trató de forma exitosa con inducción de anfotericina B más caspofungina, seguida de tratamiento prolongado con voriconazol oral, sin cirugía.

Varón de 63 años, portador de doble prótesis biológica mitroaórtica desde hacía 2 meses debido a una insuficiencia mitral y aórtica graves. La cirugía y el postoperatorio inmediato habían transcurrido sin incidencias. Doce meses antes había presentado hemorragia digestiva alta, secundaria a úlcera péptica y actualmente se encontraba en tratamiento con acenocumarol, enalapril (20 mg) y atenolol (50 mg diarios). Consultó por un cuadro de 2 días de evolución de disnea de mínimos esfuerzos, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas en piernas y tos con expectoración blanquecina, y refería que desde el alta (hacia 2 meses) presentaba febrícula vespertina.

Al ingreso, el paciente se encontraba normotenso, taquicárdico y taquipneico, con 37,5 °C de temperatura y saturación basal de oxígeno del 87%. Presentaba ingurgitación yugular, soplo diastólico II/VI en el borde esternal izquierdo y soplo sistólico II/VI en el foco mitral, así como tercer ruido, crepitantes bilaterales y edemas con fovea en los miembros inferiores. En la analítica destacaba proteína C reactiva de 6,5 mg/dl; recuento de leucocitos de $10 \times 10^9/l$ (80% de neutrófilos); hemoglobina de 9,3 g/dl, y ratio internacional normalizada (INR) de 4,2. La radiografía de tórax mostró cardiomegalia, hilos congestivos y redistribución vascular. En la ecocardiografía transtorácica se observó una fracción de eyección (FE) del 18%, ligera regurgitación periprotésica mitral y prótesis aórtica normofuncionante.

El segundo día de estancia empeoró la insuficiencia cardíaca y apareció fiebre de 38,5 °C. Se extrajeron hemocultivos y a las 48 h se aisló *C. albicans* en 2 de 2. Se comenzó tratamiento con anfotericina B liposómica (300 mg/día) y caspofungina (70 mg/día), intravenosas. La ecocardiografía transesofágica (ETE) mostró vegetación de 11 mm en la raíz de la aorta y regurgitación periprotésica grave mitral, sin que se visualizaran imágenes indicativas de absceso. El paciente presentó buena respuesta y se mantuvo estable clínica y hemodinámicamente, con desaparición de la fiebre al tercer día de tratamiento antifúngico. Después de 6 semanas de tratamiento intravenoso se pasó a voriconazol oral (400 mg/12 h el primer día, seguido de 200 mg/12 h). En coincidencia con el cambio, presentó un episodio de dolor torácico típico, sin cambios en el electrocardiograma, pero con una elevación de creatinina de 1.107 u/l y de troponina T de 1,10 ng/ml. Con la sospecha de infarto agudo de miocardio de origen embólico se realizó cateterismo coronario, en el que se observó una oclusión del ramo diagonal no presente en un cateterismo previo (fig. 1). En una nueva ETE no se apreció ninguna vegetación. Ante la buena evolución con tratamiento médico, el riesgo quirúrgico y la

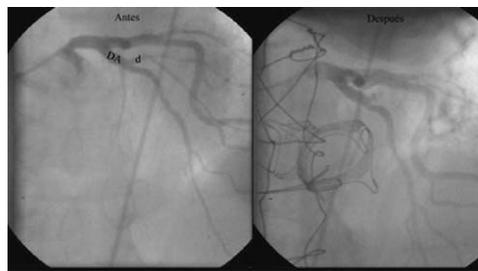


Figura 1. Arteriografía coronaria, antes del episodio de endocarditis (izquierda) y tras el infarto agudo de miocardio producido durante la endocarditis (derecha). Se aprecia amputación de la arteria diagonal (d), no presente previamente. DA: arteria descendente anterior.

complejidad técnica de un nuevo recambio valvular, se desestimó la intervención en aquel momento.

Fue dado de alta tras 52 días de estancia hospitalaria con voriconazol (200 mg/12 h) oral y con una FE del 30%. A los 8 meses se encontraba asintomático, afebril y en clase funcional II/IV, por lo que se suspendió el voriconazol. La única toxicidad que se observó durante el tratamiento fue hiperpigmentación en zonas fotoexpuestas, que desapareció tras suspender el voriconazol. Durante 16 meses de seguimiento, tras la finalización del tratamiento antifúngico, el paciente ha permanecido estable y con hemocultivos negativos. La ecocardiografía muestra prótesis aórtica normal, insuficiencia mitral grave periprotésica y FE del 36%.

En la EI candidiásica protésica suele ser necesario el tratamiento quirúrgico de recambio valvular. Sin embargo, se han descrito casos que se han tratado sin cirugía (ya sea por el alto riesgo quirúrgico o por haber seguido un curso clínico sin complicaciones) con éxito³. Las equinocandinas y el voriconazol son eficaces en diversas formas de candidiasis invasivas, pero su papel en la endocarditis por *Candida* está por definirse. La caspofungina es fungicida, mantiene una buena actividad en los biofilms y ya se ha utilizado con éxito en el tratamiento conservador de la EI candidiásica^{4,5}. El voriconazol parece no penetrar de forma adecuada en los biofilms⁶ pero, por otro lado, dispone de formulación oral que permite su administración a largo plazo con una tolerancia generalmente buena (aunque nuestro paciente presentó fotosensibilidad, un efecto secundario ya conocido).

El tratamiento médico óptimo de la EI candidiásica está por definirse, ya que los nuevos antifúngicos en monoterapia podrían ser superiores a la anfotericina B y, por otro lado, hay datos in vitro de sinergia entre algunos fármacos (como por ejemplo anfotericina B y caspofungina) así como estudios retrospectivos que indican superioridad de los tratamientos de combinación de antifúngicos sobre las monoterapias en caso de endocarditis⁷. Dado que se trata de una enfermedad con mortalidad en torno al 50%, parece razonable usar combinaciones de antifúngicos, especialmente en los pacientes que no reciben tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

- Baddley JW, Benjamín DK, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27: 519-29.
- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:161-89.
- Nguyen MH, Nguyen ML, 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;22:262-7.
- Rajendram R, Alp NJ, Mitchell AR, Bowler CJW, Forfar JC. *Candida* prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement. *Clin Infect Dis.* 2005;40:e72-4.
- Lye DCB, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazol plus caspofungin without

- surgery: A case report and literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:753-5.
6. Al-Fattani MJ, Douglas LJ. Penetration of *Candida* biofilms by antifungal agents. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:3291-7.
7. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, Fowler VG, Corey GR, Li JS, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. J Infect. 2005;51:230-47.

Diana Piñar^a, Sergio Reus^{a,*}, Patricio Pérez^b y Juan Antonio Quiles^b

doi:10.1016/j.eimc.2009.02.009

Paludismo en el área sanitaria de Santiago de Compostela (1985 a 2007)

Malaria in the area of Santiago de Compostela, Spain (1985-2007)

Sr. Editor:

El paludismo es un grave problema de salud presente de forma endémica en más de 100 países y es el causante de más de un millón de muertes anuales. Los casos de paludismo están aumentando en España en los últimos años, considerándose una enfermedad emergente¹⁻⁴. El aumento de la inmigración procedente del África subsahariana y la mayor oferta turística dirigida a países en los que la enfermedad es endémica son algunas de las causas de este aumento¹⁻⁴.

El objetivo del presente estudio es conocer las características epidemiológicas y clínicas, el diagnóstico, tratamiento y uso de profilaxis en los pacientes diagnosticados de paludismo en nuestra área sanitaria, que se localiza en una región alejada de los grandes flujos migratorios.

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de todos los casos de paludismo diagnosticados entre enero de 1985 y diciembre de 2007 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (un centro de referencia que cubre un área sanitaria de aproximadamente 500.000 habitantes). Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, nacionalidad, profesión, quimioprofilaxis y cumplimiento, países visitados, motivo del viaje, especie protozoaria, tipo de tratamiento, estancia hospitalaria, complicaciones graves y evolución. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de paludismo confirmado mediante extensión fina y gota gruesa (según tinción de May-Grünwald-Giemsa).

Durante el período de estudio se diagnosticaron 49 casos de paludismo (46 varones y 3 mujeres). Se diagnosticó a todos los pacientes durante su ingreso hospitalario. La edad mediana fue 39 años (rango de 23 a 60 años) y la estancia mediana en el hospital fue de 8 días (rango de 2 a 45 días). La nacionalidad mayoritaria fue la española (44 casos: 89,8%), 3 pacientes eran inmigrantes africanos originarios de una zona endémica de paludismo. Respecto a la profesión, 36 pacientes (73,5%) eran marineros o pescadores con circulación por el África subsahariana y sólo 4 pacientes (8,2%) eran turistas. Los principales países de procedencia fueron: Guinea Ecuatorial (16 casos, 33%), Angola (8 casos: 16%), Mozambique (5 casos: 10%), Nigeria (5 casos: 10%) y Costa de Marfil (3 casos: 6%). Todos los pacientes adquirieron la infección en el continente africano, exceptuando un caso de paludismo localmente adquirido. Este caso, previamente comunicado, correspondió a un trasplantado hepático contagiado como consecuencia de una infección oculta por *Plasmodium vivax* en el donante, natural de un área endémica⁵. Respecto al uso de

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^bUnidad de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: reus_ser@gva.es (S. Reus).

quimioprofilaxis, 3 pacientes (6,1%) la realizaron correctamente, 8 pacientes (16,3%) la realizaron de forma incorrecta y 38 pacientes (77,6%) no realizaron quimioprofilaxis de ninguna clase. Las especies de *Plasmodium* identificadas fueron: *Plasmodium falciparum* (32 casos, 65%), *P. vivax* (4 casos, 8%), *Plasmodium ovale* (2 casos, 4%), coinfección de *P. falciparum* y *P. ovale* (2 casos, 4%), *Plasmodium malariae* (un caso, 2%), coinfección de *P. falciparum* y *P. malariae* (un caso, 2%); en 7 casos (14%) no se consiguió identificar la especie protozoaria. Las parasitemias oscilaron entre el 0,5 y el 35%. Además del diagnóstico mediante frotis de sangre periférica y gota gruesa, se dispuso de diagnóstico mediante detección de antígeno parasitario (DiaMed OptiMAL[®], DiaMed AG, Suiza) en 10 casos (20,4%) y de diagnóstico molecular mediante PCR (*polymerase chain reaction* 'reacción en cadena de la polimerasa') multiplex semianidada realizada en un centro de referencia (Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid) en 16 casos (32,7%). Los tratamientos iniciales utilizados fueron: quinina con doxiciclina en 21 casos (42,9%); cloroquina con sulfadoxina y pirimetamina en 13 casos (26,5%); cloroquina con primaquina en 12 casos (24,4%) y cloroquina en monoterapia en 3 casos (6,1%). Cuatro pacientes (8,2%) presentaron complicaciones graves ingresando en unidades de cuidados intensivos con buena evolución; todos los pacientes graves eran marineros que no habían realizado quimioprofilaxis. No se produjo ningún fallecimiento.

El paludismo es infrecuente en nuestra área sanitaria. A diferencia de estudios similares realizados en nuestro país en los que inmigrantes y turistas representan la mayor parte de los casos¹⁻⁴, en nuestra serie el 73,5% de los casos eran marineros. La relevancia de este colectivo como grupo de riesgo de paludismo ha sido puesta de manifiesto en diversos estudios^{6,7}. A pesar de su estancia en áreas de riesgo, más del 77% de este colectivo no realizó ninguna clase de quimioprofilaxis.

Otro aspecto destacable es la presencia de infecciones mixtas. Actualmente se estima que su frecuencia en los países desarrollados probablemente sea muy superior a la admitida⁸. El diagnóstico del paludismo recae en equipos médicos y laboratorios de áreas no endémicas, lo que puede conllevar retrasos en el diagnóstico y aumento de la morbimortalidad⁹. La disponibilidad de las técnicas de diagnóstico por PCR¹⁰ complementa a la citomicroscopía y a las técnicas serológicas, muy dependientes del entrenamiento del observador y de las parasitemias.

Por último, la posibilidad de transmisión de paludismo desde donantes asintomáticos procedentes de áreas endémicas debe considerarse a medida que la población inmigrante se incorpora a la donación de órganos⁵. La negatividad de la gota gruesa no excluye el contagio a partir de formas durmientes (hipnozoitos) o en casos con bajas parasitemias.

En resumen, el perfil típico del paciente con paludismo en nuestra área sanitaria es el de un marinero con estancia en aguas subsaharianas. Las medidas preventivas deben extremarse en este