

Tratamiento antifúngico combinado en endocarditis por *Candida albicans* en el anciano

Combined antifungal treatment in *Candida albicans* endocarditis in a elderly patient

Alexia Fernández Zibecchi¹, Raquel Fernández González², Ricardo Fernandez Rodriguez²

¹ Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Ourense

² Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario de Ourense.

Estimado Editor,

La endocarditis fúngica es una entidad rara (1-2%) con una elevada mortalidad, especialmente en aquellos casos con tratamiento conservador por no ser candidatos a cirugía¹. Presentamos un caso de endocarditis por *Candida albicans* sobre válvula mitral nativa en un paciente nonagenario portador de bioprótesis aórtica y marcapasos, tratado de forma conservadora con éxito.

Varón de 91 años dependiente para todas las actividades básicas de la vida diaria, desde 2007 con bioprótesis aórtica y marcapasos desde 2014, que ingresa, tras haber recibido antibioterapia previamente por infección respiratoria, por diarrea por *C. difficile* presentando una semana después deterioro general y fiebre. En la exploración destaca un soplo sistólico, sin signos de insuficiencia cardíaca, con una PCR 4,7 mg/dL, VSG 59 mm/h, leucocitos 7570/ μ L, hemoglobina 12,1 g/dL. A las 48 horas crece *C. albicans* en 2/2 hemocultivos por lo que se inició caspofungina 50 mg/día/iv (Dcarga 70mg). En ecocardiograma transtorácico se apreció en la válvula mitral una imagen longitudinal hipermóvil de 2,7 cm, muy sugestiva de vegetación, bioprótesis aórtica con velos finos, así mismo se realizó exploración oftalmológica descartándose complicaciones a este nivel. A las 72 horas del inicio de tratamiento continúa febril y persistencia de crecimiento de *C. albicans* en cultivo, por lo que se decidió aumentar dosis de caspofungina a 70 mg/día asociada a fluconazol 400 mg/24h/iv, previa dosis de carga, tras informe de sensibilidades (Tabla 1).

El paciente no era candidato a cirugía dada su situación basal. Los hemocultivos siguieron positivos hasta el 13º día de inicio de antifúngicos combinados, cuando finalmente negativizaron; desde entonces el paciente se mantuvo afebril, mejorando su estado general. En los ecocardiogramas realizados 9 y 20 días después de los hemocultivos negativos, aún se apreciaba una imagen ecodensa con base en velo mitral posterior. El paciente completó 6 semanas de tratamiento intravenoso combinado, tras lo que se pasó a fluconazol 200 mg/12h oral de por vida. Las hospitalizaciones recientes con catéter intravenoso, antibiótico de amplio espectro previo y otras manipulaciones constituyen la hipótesis patogénica plausible de la bacteriemia por *C. albicans* complicada con endocarditis. El paciente a los 6 meses del alta persiste asintomático, tolerando fluconazol, sin toxicidades, los hemocultivos continúan negativos y en ecocardiograma control no apreciamos vegetaciones.

Los factores de riesgo destacables para endocarditis fúngica son la edad avanzada y la presencia de prótesis valvulares y materiales implantables; la localización más frecuente es la válvula aórtica². Más del 50% de las endocarditis fúngicas son por *Candida spp*, siendo la tasa de mortalidad más elevada en las no candidiásicas¹. La supervivencia

Antibiótico	Candida albicans
Anfotericina B	Sensible
Fluconazol	Sensible
Voriconazol	Sensible
Caspofungina	Sensible
Micafungina	Sensible

Tabla 1. Sensibilidad de *C. albicans* según antifungograma, sin CMI disponibles.

aumenta significativamente en los casos manejados con antifúngico y cirugía, siendo la endocarditis fúngica criterio de tratamiento quirúrgico. En la práctica clínica muchos pacientes no son candidatos a cirugía por su situación basal/comorbilidades, por lo que cobra protagonismo el manejo farmacológico sin cirugía.³

El tratamiento de elección^{2,4} es anfotericina B o dosis elevadas de equinocandinas (ej: caspofungina 150 mg/día) pero en este caso consideramos la terapia combinada como alternativa para evitar toxicidades en el anciano, contamos con un estudio que compara el tratamiento con equinocandinas frente anfotericina B con similares tasas de mortalidad y menor toxicidad renal⁵. La asociación de antifúngicos es un tema poco estudiado si bien contamos con algunos estudios de sinergismo y casos reportados de éxito^{6,7}. Decidimos combinar caspofungina (fungicida) con fluconazol (fungistático); la caspofungina bloquea la síntesis de la pared del hongo al inhibir la glucano-sintasa, mientras que fluconazol bloquea la síntesis de la membrana citoplasmática, al inhibir la enzima dependiente del CYP450, observado sinergismo en la revisión sistemática de Fiori *et al*.⁶ Mencionar además la actividad frente al biofilm de las equinocandinas.⁸

Dado que se está produciendo un cambio sociodemográfico, cada vez atendemos a personas con más edad, lo que asocia mayor número de comorbilidades y complejidad en su manejo⁹. La endocarditis fúngica no intervenida es potencialmente mortal por lo que consideramos de interés este caso, en el que la terapia antifúngica combinada resultó exitosa (se logró negativizar los hemocultivos y controlar la endocarditis, sin toxicidades) pudiendo ser una alternativa farmacológica en pacientes inoperables.

La dificultad en la realización de estudios de sinergia en el tratamiento de infecciones fúngicas así como la baja prevalencia se traducen en pocos estudios publicados hasta el momento, por lo que consideramos de interés este caso manejado con combinación de antifúngicos en un paciente no candidato a cirugía.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

REFERENCIAS

1. Meena DS, Kumar D, Agarwal M, Bohra G.K, Choudhary R, Samantaray S, et al. Clinical features, diagnosis and treatment outcome of fungal endocarditis: A systematic review of reported cases. *Mycoses*. 2022; 65:294-302.
2. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 2023; 44(39):3948–4042.
3. Budea C.M, Pricop M, Bratosin F, Bogdan I, Saenger M, Ciovisa O, et al. Antibacterial and Antifungal Management in Relation to the Clinical Characteristics of Elderly Patients with Infective Endocarditis: A Retrospective Analysis. *Antibiotics*. 2022; 11(7): 956.
4. Peter G, Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy, Kieren A. Marr, Luis Ostrosky-Zeichner, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by IDSA. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62 (4): e1–e50.
5. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, Bradley S, Giannitsioti E, Miró JM, et al. Candida infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(4): 2365-73.
6. Piñar D, Reus S, Perez P, Quiles JA. Tratamiento conservador en un caso de endocarditis protésica candidiásica con los nuevos antifúngicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(1):66–67.
7. Fioriti S, Brescini L, Pallotta F, Canovari B, Morroni G, Barchiesi F. Antifungal Combinations against Candida Species: From Bench to Bedside. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8(10):1077.
8. Tobudic S, Kratzer C, Lassnigg A, Presterl E. Antifungal Susceptibility of Candida albicans in biofilms. *Mycoses*. 2012; 55(3):199-204
9. 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(3): 230-47