

SERIE DE CASOS

MENINGITIS POR CANDIDA ALBICANS EN PREMATUROS DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA: REPORTE DE CASOS.

MENINGITIS DUE TO CANDIDA ALBICANS IN PREMATURE INFANTS IN THE NEONATOLOGY SERVICE: CASE REPORT.

Osskar Iván Rincón Ardila¹, María Fernanda Manríquez Flores¹, Vanessa Zulei López Arteaga², Celene Corral Rico³, Elizabeth Romero Samaniego³

Recibido: 15 de marzo de 2024.

Aprobado: 15 de mayo de 2024

RESUMEN

Las infecciones por *Cándida* en la población neonatal son frecuentes considerando la edad del paciente y los factores de riesgo adicionales, pero la meningitis por el mismo germen es poco frecuente por la limitación para realizar un diagnóstico temprano y por los falsos negativos en el líquido cefalorraquídeo. Se presentan dos casos de pacientes en el área de Neonatología quienes inician con deterioro hemodinámico y crisis convulsivas por lo que se realiza abordaje, inicialmente por las características del líquido cefalorraquídeo en manejo con esquema antibiótico, pero ante el reporte de cultivo positivo a *Cándida albicans* se indica manejo específico, ambos con deterioro clínico progresivo y complicaciones múltiples, por lo que finalmente fallecen.

PALABRAS CLAVES: Meningitis Fúngica, Neonatología, Convulsiones, Líquido Cefalorraquídeo, Infectología.

ABSTRACT

Candida infections in the neonatal population are frequent considering the age of the patient and additional risk factors, but meningitis caused by the same germ is infrequent due to the limitation of early diagnosis and false negatives in the cerebrospinal fluid. We present two cases of patients in the Neonatology area who start with hemodynamic deterioration and convulsive crisis, so an approach is made,

¹ Residente de Tercer año de Pediatría – Hospital para el Niño, IMIEM.

² Residente de Segundo año de Pediatría – Hospital para el Niño, IMIEM

³ Médico adscrito de Neonatología – Hospital para el Niño –IMIEM.

Cómo citar este artículo: Rincón-Ardila Osskar , Manríquez-Flores María, López-Arteaga Vanessa , Corral-Rico Celene , Romero-Samaniego Elizabeth, Meningitis por *cándida albicans* en prematuros del servicio de neonatología: reporte de casos, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(2):91-99 , junio 2024, ISSN 2981-5800.

initially due to the characteristics of the cerebrospinal fluid in management with antibiotic scheme, but when a positive culture for *Candida albicans* is reported, specific management is indicated, both with progressive clinical deterioration and multiple complications, so they finally die.

KEYS WORDS: Meningitis Fungal, Neonatology, Seizures, Cerebrospinal Fluid, Infectious Disease Medicine

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) y las membranas que lo cubren pueden verse involucrados en una variedad de procesos infecciosos, con efectos devastadores sobre la estructura y la función.¹ Las infecciones pueden ocurrir durante el desarrollo intrauterino, en asociación con el proceso del parto o en los primeros días o semanas posnatales.¹ Los organismos microbianos implicados incluyen varios virus, un protozoo (*Toxoplasma gondii*), una espiroqueta (*Treponema pallidum*) y numerosas bacterias y hongos.¹

Caso 1

Se trata de paciente masculino pretérmino de 30 semanas de gestación al momento del nacimiento con antecedentes de control prenatal en 14 ocasiones, 7 ultrasonidos sin reportar eventualidades, en último control con la presencia de tensiones arteriales 140/100 mmHg por lo que se decide interrupción del embarazo vía abdominal obteniendo paciente con bradicardia e inadecuado esfuerzo respiratorio por lo que ameritó intubación orotraqueal, Apgar 6/8, somatometría con peso: 1150 gr, Talla

37 cm. Ingres a la unidad de cuidados intensivos neonatales presentando evolución tórpida a nivel infectológico, con múltiples abordaje por el servicio de infectología pediátrica quien solicita hemocultivos y urocultivo, ambos positivos para *Cándida albicans*. De manera inicial en manejo con Anfotericina B liposomal y posteriormente se agrega manejo sinérgico con Fluconazol los cuales se administran por 13 y 6 días de forma respectiva. A los 25 días de vida y con 33.4 semanas corregidas presenta crisis convulsivas clínicas iniciando manejo con Levetiracetam y realizando punción lumbar (Tabla 1) así como ultrasonido transfontanelar (Imagen 1) con evidencia de dilatación del sistema ventricular; reporte de cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo también para *Cándida albicans* (Tabla 2). El paciente presenta datos de choque séptico iniciando manejo con adrenalina y norepinefrina, ameritando esteroide por choque séptico refractario a aminos, pero sin respuesta clínica por lo que fallece a los 30 días de vida extrauterino y con edad corregida de 33.1 semanas.

Cómo citar este artículo: Rincón-Ardila Oskar , Manríquez-Flores María, López-Arteaga Vanessa , Corral-Rico Celene , Romero-Samaniego Elizabeth, Meningitis por *Cándida albicans* en prematuros del servicio de neonatología: reporte de casos, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(2):91-99 , junio 2024, ISSN 2981-5800.

Tabla 1. Citológico y citoquímico de líquido cefalorraquídeo

Parámetro	Resultado
Densidad	1009
Color	Xantocrómico
Glucosa	100
Cloruros	129
Pandy	++
Células	82 Neutrófilos 31% Linfocitos 44% Bandas 1%
Proteínas	546

Tabla 2. Reporte de Cultivo de líquido cefalorraquídeo

Parámetro	Resultado
Cultivo de líquido cefalorraquídeo	<i>Candida albicans</i> Sensibilidad: Caspofungina <0.12 S Voriconazol <0.12 S Micofungina <0.06 S Fluconazol <0.05 S Anfotericina B 1 S

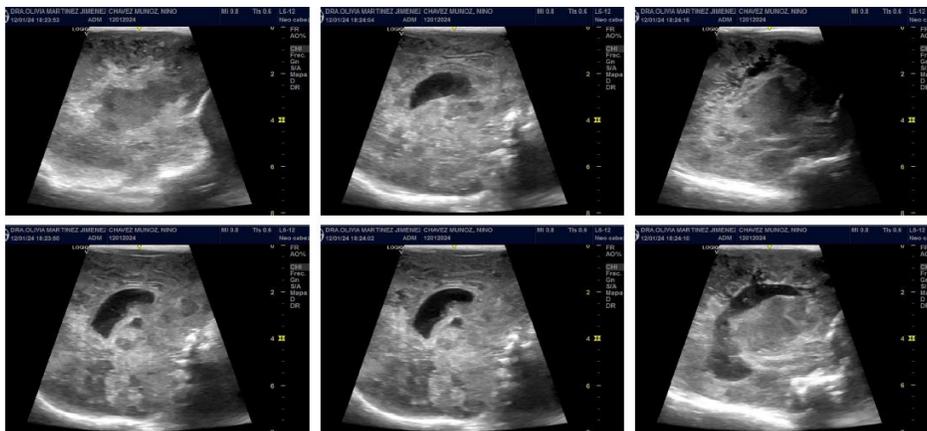


Imagen 1. USG transfontanelar: Extensas áreas de leucomalacia periventricular bilateral (lesión de la sustancia blanca con afectación de las zonas periventriculares). Aumento asimétrico en la amplitud del sistema ventricular, dentro del cual se identifican múltiples septos.

Cómo citar este artículo: Rincón-Ardila Oskar , Manríquez-Flores María, López-Arteaga Vanessa , Corral-Rico Celene , Romero-Samaniego Elizabeth, Meningitis por *Candida albicans* en prematuros del servicio de neonatología: reporte de casos, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(2):91-99 , junio 2024, ISSN 2981-5800.

Caso 2

Paciente masculino de 29 semanas de gestación, producto de la gesta 2, con control prenatal en 5 ocasiones y 4 ultrasonidos reportados como normales. Se obtiene vía cesárea secundario a bradicardia fetal, con evidencia de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta del 30% y antecedente de ruptura prematura de membranas de 16 horas de evolución. En hospital de nacimiento se administra una dosis de surfactante y se inicia manejo antibiótico con ampicilina y amikacina. Somatometría con peso de 1195 gramos, talla 36 cm, Ballard 29 semanas, Apgar 6/8. Con diagnóstico de atresia intestinal, se realiza laparotomía exploradora con evidencia de atresia IIA, indicando ayuno y administración de nutrición parenteral total. Sin embargo, a los 30

días de vida con la presencia de crisis convulsivas clínicas iniciando manejo con levetiracetam y realizando abordaje con toma de punción lumbar (Tabla 5), ante la sospecha de meningitis se indica esquema antibiótico con meropenem y vancomicina por 6 días efectivos; sin adecuada respuesta y evolución a choque séptico en manejo con adrenalina. Al examen físico con incremento del perímetro cefálico, valorado por neurocirugía quien realiza punción transfontanelar evacuadora con las mismas características de la punción lumbar y con cultivo positivo para *Cándida albicans* (Tabla 4) en manejo con Anfotericina y fluconazol. A pesar del manejo con mala evolución y finalmente fallece al mes y 2 días de vida extrauterina y 34 semanas corregidas.

Tabla 3. Citológico y citoquímico de líquido cefalorraquídeo

Parámetro	Resultado
Densidad	1009
Color	Xantocrómico
Glucosa	20.3
Cloruros	108
Pandy	+++
Células	38 Neutrófilos 82% Linfocitos 12%
Proteínas	735

Cómo citar este artículo: Rincón-Ardila Oskar , Manríquez-Flores María, López-Arteaga Vanessa , Corral-Rico Celene , Romero-Samaniego Elizabeth, Meningitis por *cándida albicans* en prematuros del servicio de neonatología: reporte de casos, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(2):91-99 , junio 2024, ISSN 2981-5800.

Tabla 4. Reporte de Cultivo de líquido cefalorraquídeo

Parámetro	Resultado
Cultivo de líquido cefalorraquídeo	<i>Candida albicans</i> Sensibilidad: Caspofungina <0.12 S Voriconazol <0.12 S Micofungina <0.06 S Fluconazol <0.05 S Anfotericina B 1 S

DISCUSIÓN

La candidiasis invasiva (infecciones de la sangre y otros fluidos corporales por *Cándida*) es la segunda causa más común de muerte relacionada con enfermedades infecciosas en recién nacidos extremadamente prematuros.

A pesar del tratamiento antimicótico, el 20% de los pacientes que desarrollan candidiasis invasiva mueren y se produce un deterioro del desarrollo neurológico en casi el 60% de los supervivientes.¹ La infección micótica diseminada en el recién nacido puede causar meningitis, a menudo con microabscesos.¹

Aunque se ha informado que varios hongos (p. ej., *Cryptococcus*, *Coccidioides* y *Aspergillus*) causan meningitis, abscesos o ambos, en el recién nacido, la infección sistémica es por *Cándida*, especialmente *Cándida albicans* y, más recientemente, *Cándida parapsilosis*, particularmente en recién nacido de muy bajo peso al nacer.¹

La meningitis por *Cándida* es poco frecuente en niños.² En un estudio, el 2% de todos los cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos eran organismos fúngicos, y *Cándida spp.* representaba el 94,5% de los aislamientos fúngicos.² Los factores de riesgo de cultivos positivos de *Cándida* en líquido cefalorraquídeo en neonatos incluyen la terapia antimicrobiana, el cateterismo central umbilical o de inserción periférica, la nutrición parenteral total, la intubación, la cirugía abdominal y la prematuridad.² En muchos casos de candidiasis neonatal, la meningitis concurrente no se descubrió hasta la autopsia.² Los recién nacidos de peso extremadamente bajo con sepsis por *Cándida* o meningitis tienen un mayor riesgo de muerte o alteración del neurodesarrollo.² Los factores de riesgo en niños más allá del periodo neonatal incluían infección bacteriana concurrente, enfermedad sistémica crónica o del sistema nervioso central, y la presencia de catéteres venosos centrales.²

Cómo citar este artículo: Rincón-Ardila Oskar , Manríquez-Flores María, López-Arteaga Vanessa , Corral-Rico Celene , Romero-Samaniego Elizabeth, Meningitis por *Cándida albicans* en prematuros del servicio de neonatología: reporte de casos, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(2):91-99 , junio 2024, ISSN 2981-5800.

Las infecciones causadas por *Cándida spp.* en recién nacidos de muy bajo peso pueden ser difíciles de diagnosticar debido a la amplia gama de síntomas. La mayoría de los lactantes con candidiasis diseminada con meningitis presentan dificultad respiratoria y necesidad de oxígeno suplementario, y la mayoría evoluciona hasta necesitar ventilación mecánica.³

La *Cándida* suele identificarse en los lavados endotraqueales, la orina y la sangre de los pacientes con meningitis por *Cándida*. Los exámenes oftalmológicos son muy importantes para identificar infecciones diseminadas. La mayoría de los pacientes presentan inestabilidad de la temperatura, recuentos elevados de leucocitos e intolerancia a la alimentación. La hepatomegalia puede indicar infección sistémica.³

El gold standard para el diagnóstico etiológico de la meningitis sigue siendo el cultivo de líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, esta prueba presenta una baja sensibilidad (48%)⁵, que puede disminuir hasta 20% si el paciente recibió antibióticos antes de la toma de muestra. Además, en recién nacidos de 34 semanas de gestación o menos, el 40% puede presentar hemocultivo negativo, al igual que el 50 % de los neonatos con bajo peso al nacer.⁶

Cándida es ahora el segundo organismo más común aislado en casos de sepsis de aparición tardía en bebés de muy bajo peso al nacer. El uso racional de antibióticos de amplio espectro es una estrategia preventiva importante.³ Como el 96% de los hemocultivos positivos han crecido en 48 horas y el 98% en 72 horas, los antibióticos deben suspenderse después de 2 a 3 días en la mayoría de los casos de sospecha de sepsis.³ La introducción temprana de la alimentación enteral puede acortar la duración de la nutrición parenteral, mejorar el estado nutricional del lactante y reducir la necesidad de acceso intravascular.³

La mortalidad de las meningitis neonatales oscila entre 20- 50%, siendo significativamente mayor en niños prematuros o de muy bajo peso.⁴ Es relativamente frecuente la presencia de secuelas en los supervivientes; éstas pueden ser leves y no interferir de manera importante en el desarrollo del niño, o graves y conllevar graves limitaciones para su futuro.⁴

La mortalidad por candidiasis sistémica es alta. Hasta el 30% de los casos no se diagnostican hasta la autopsia, y el retraso en el diagnóstico es un factor importante que contribuye a otras muertes. La mortalidad por enfermedades no tratadas es de casi el 80%, e incluso con tratamiento llega hasta el 60% en el caso de los

Cómo citar este artículo: Rincón-Ardila Oskar , Manríquez-Flores María, López-Arteaga Vanessa , Corral-Rico Celene , Romero-Samaniego Elizabeth, Meningitis por *Cándida albicans* en prematuros del servicio de neonatología: reporte de casos, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(2):91-99 , junio 2024, ISSN 2981-5800.

lactantes con muy bajo peso al nacer. El diagnóstico precoz y el tratamiento empírico en los casos sospechosos es fundamental para reducir la mortalidad y la morbilidad de esta afección.³

Para los no neonatos, el tratamiento inicial de la meningitis por *Cándida* es con Anfotericina liposomal sola o en combinación con flucitosina oral. Una vez que el paciente ha respondido, se recomienda fluconazol si es susceptible. El tratamiento debe continuar hasta que se hayan resuelto los signos, síntomas y anomalías del líquido cefalorraquídeo. En los recién nacidos, se recomienda inicialmente Anfotericina desoxicolato. Alternativamente, se puede utilizar Anfotericina liposomal.

Una vez que el recién nacido haya respondido al tratamiento inicial, se puede utilizar fluconazol y la flucitosina puede considerarse como terapia de rescate para recién nacidos que no han respondido a la terapia con Anfotericina. Sin embargo, es difícil de utilizar en recién nacidos y lactantes con bajo peso al nacer debido a la inmadurez de su tracto gastrointestinal

y al riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante.⁷

El voriconazol (VCZ) tiene una excelente penetración en el sistema nervioso central y es activo contra la mayoría de las cepas de *Cándida* que causan infecciones a este nivel; sin embargo, la experiencia clínica en recién nacidos es demasiado limitada para recomendar su uso en este momento.² La caspofungina y las otras equinocandinas no alcanzan concentraciones adecuadas en el LCR, pero sí alcanzan concentraciones apropiadas en el parénquima cerebral y se han utilizado con éxito para el tratamiento.²

En conclusión, consideramos que el diagnóstico temprano se logra con un abordaje integral del paciente tomando en cuenta sus factores de riesgo y comorbilidades. La meningitis por *Cándida* no es una patología frecuente, pero debe considerarse en aquellos pacientes con factores de riesgo y escasa respuesta al tratamiento antibiótico, todo esto con la finalidad de evitar o disminuir las secuelas a corto y largo plazo a nivel neurológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inder TE, Volpe JJ, du Plessis AJ, de Vries LS, Perlman JM, Darras BT, et al. Volpe's neurology of the newborn. 6a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2017
2. James Donald Cherry, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez PJ, Steinbach WJ. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2019.
3. McDonnell M. Fungal infections in the newborn. Seminars in Neonatology. 1996 May;1(2):141–5.
4. Guillén-Pinto D, Málaga-Espinoza B, Ye-Tay J, Rospigliosi-López ML, Montenegro-Rivera A, Rivas M, et al. Neonatal meningitis: a multicenter study in Lima, Peru. Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Publica [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 May 25];37(2):210–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876208/>
5. İpek, MŞ. Neonatal bacterial meningitis. En: Chubarova AI, editor. Neonatal medicine [Internet]. London: IntechOpen; 2019. Disponible
6. Perlman J. Neurology neonatology questions and controversies. 2.^a ed. Pennsylvania: Elsevier; 2012.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2016;62(4): e1-50. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679628>

Cómo citar este artículo: Rincón-Ardila Oskar , Manríquez-Flores María, López-Arteaga Vanessa , Corral-Rico Celene , Romero-Samaniego Elizabeth, Meningitis por *Candida albicans* en prematuros del servicio de neonatología: reporte de casos, Revista Ciencias Básicas En Salud, 2(2):91-99 , junio 2024, ISSN 2981-5800.