

Osteomielitis vertebral por *Candida parapsilosis*, reporte de un caso y revisión bibliográfica

Valeria Maureira E.⁽¹⁾, Tomás Pérez-Luco A.⁽¹⁾, Valentín López F.⁽²⁾, Roberto Olivares C.⁽²⁾, Fernanda Ávila O.⁽²⁾

⁽¹⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.

⁽²⁾Sección Infectología, Departamento de Medicina, HCUCH.

SUMMARY

Invasive candidiasis is a pathology associated with known risk factors. In the past decades its incidence has increased, due to an increment in new non-albicans species, one of which is *Candida parapsilosis*. The most frequent presentation still is candidemia, however, candidal osteomyelitis cases have been described, usually compromising the axial skeleton. In this article, we report a case of candida parapsilosis spondylodiscitis, along with a review of the published literature of the subject.

Fecha recepción: agosto 2017 | Fecha aceptación: septiembre 2017

INTRODUCCIÓN

La candidiasis invasora es una enfermedad emergente y potencialmente grave⁽¹⁻⁴⁾. Se presenta particularmente en pacientes con factores de riesgo^(1-3,5,6), tales como: cirugía previa, administración de antibioterapia de amplio espectro, uso de catéter venoso central (CVC), inmunosupresión y hemodiálisis^(1,3,5-9). Clásicamente se relaciona a Unidad de Paciente Crítico, elevando mortalidad, estadía hospitalaria y costos asociados a la atención de salud^(2,4,10).

Su diagnóstico requiere alto índice de sospecha, ya que la clínica es indistinguible en relación con otras infecciones. Se presenta habitualmente en

sangre, catéteres u otros, siendo la osteomielitis una manifestación poco común^(3,6).

Si bien ha aumentado la incidencia de *Candida parapsilosis* en los últimos años⁽¹¹⁾, continúa siendo un agente infrecuente en infecciones óseas⁽¹⁾, pero relevante, puesto que implica manejo especial^(4,11). En este contexto se presenta el siguiente caso.

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 insulino requiriente, nefropatía diabética y enfermedad renal crónica en hemodiálisis desde 2012 por catéter tunelizado, retinopatía diabética, hipertensión arterial, dislipidemia,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de mama izquierdo operado y dolor dorsal en estudio, en tratamiento con prednisona y tramadol.

Presenta 6 meses de dolor de inicio insidioso, ubicado en región interescapular e irradiado a tórax anterior y región lumbar, mayor a izquierda, de carácter punzante/lancinante, intensidad en aumento progresivo hasta 8/10 en reposo, que se exacerba con los movimientos. En los días previos a la consulta se agrega debilidad de extremidades inferiores, parestesias e impotencia funcional que le impiden acudir a sesión de hemodiálisis. Refiere además baja de peso no cuantificada, estimada en 10 kg en el último año.

Consulta en enero en nuestro centro, donde se describe con compromiso del estado general, disnea y con sensación de debilidad. Se objetiva afebril, taquicárdica (102 lpm), hipertensa, desaturando hasta 80%. Al examen físico se encuentra somnolienta, con yugulares ingurgitadas y crépitos bibasales a la auscultación pulmonar. Presenta además disminución de fuerza en extremidades inferiores y reflejos osteotendíneos abolidos a izquierda.

Se solicitan exámenes de laboratorio, destacando hiperkalemia de 7,1 mEq/L, hemoglobina de 15,4, niveles de leucocitos de 5.300 (segmentarios 61%, sin formas inmaduras, eosinófilos 3% y linfocitos 30%), PCR de 21,3 mg/L (N: <10), VHS de 2, BUN 67,1 mg/dL (N: 10-20) y creatinina plasmática 8,6 mg/dL (N: <1.0). Se realizan hemocultivos y electrocardiograma que evidencian ondas T picudas en derivadas V1 a V3. Se interpreta como síndrome urémico agudo, por lo que se ingresa a Unidad Nefrológica Continua para terapia de sustitución renal de urgencia, la cual se inicia sin incidentes.

Como estudio de disnea se solicita angioTAC de tórax que se informa sin defectos de llene en el ár-

bol arterial pulmonar compatibles con tromboembolismo pulmonar, cámaras cardíacas de tamaño conservado, grandes vasos mediastínicos permeables, ateromatosis cálcica aórtica y de vasos supraaórticos. No se pesquisan linfonodos mediastínicos. Árbol tráqueo-bronquial principal permeable. Además se describe extensa lesión osteolítica en el cuerpo vertebral de T3 y fractura con aplastamiento anterior del cuerpo vertebral de T2 (Figura 1).

Se amplía estudio con una resonancia magnética de columna completa con gadolinio, donde se observa severa disminución de altura de los cuerpos vertebrales de T2 y T3, asociado a edema óseo y de partes blandas subyacente al ligamento longitudinal anterior y espacio epidural del canal raquídeo,



Figura 1: TC columna. Marcada esclerosis cuerpo vertebral T2 con compromiso del espacio discal y severo acúñamiento del remanente del cuerpo vertebral de T3. Partes blandas con finas calcificaciones que realzan heterogéneamente con contraste. Sugere de espondilodiscitis.

por anterior y posterior, con compromiso del disco que determina severa raquiestenosis (Figura 2).

A las 72 horas se informan hemocultivos positivos para *Cándida parapsilosis* por lo que se efectúa fondo de ojo y ecocardiograma transesofágico, los cuales no evidencian retinitis ni signos sugerentes de endocarditis, respectivamente. De este modo, se inicia caspofungina (50 mg al día EV) y fluconazol (200 mg al día VO), recomendado por equipo de Infectología.

Equipo de Traumatología efectúa una fijación de columna de C5 a T1 y T4 a T8, con desbridamien-

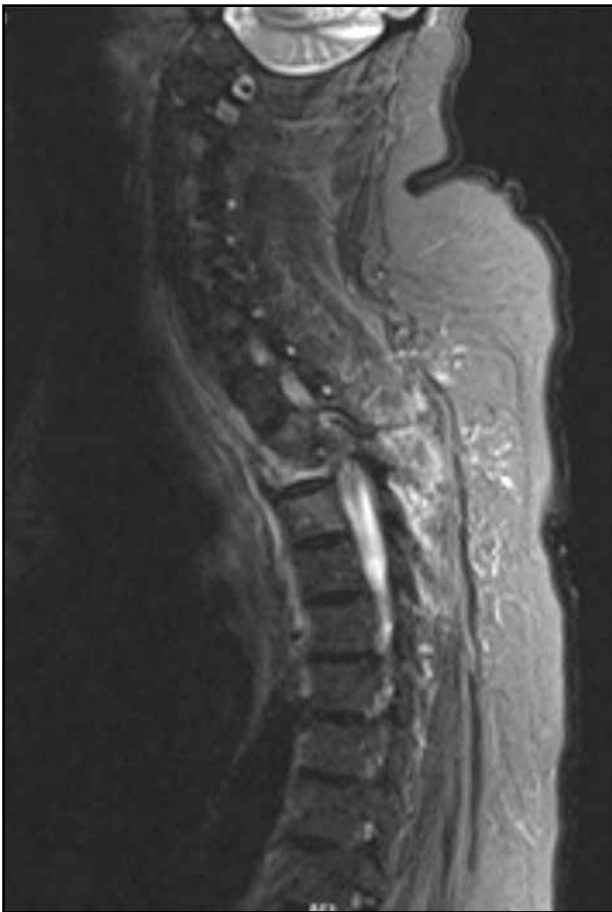


Figura 2: Resonancia magnética columna. Severa disminución de altura de los cuerpos vertebrales de T2 y T3 con edema óseo y componente de partes blandas subyacente al ligamento longitudinal anterior y en el espacio epidural del canal raquídeo, además de compromiso del disco. Severa raquiestenosis.

to quirúrgico de la lesión, encontrando cuerpos vertebrales de T2 y T3 y el disco intervertebral necróticos sin presencia de pus ni cáseum. El cultivo de tejido a las 48 horas informa crecimiento de *C. parapsilosis* y en la biopsia describen osteomielitis crónica con sinovitis crónica proliferativa sin evidencias de malignidad.

La paciente evoluciona favorablemente en lo infeccioso, con parámetros inflamatorios a la baja, negativización de hemocultivos al cuarto día de tratamiento y buena respuesta clínica. Se completan 14 días de tratamiento antifúngico asociado y se planifica mantener profilaxis con fluconazol oral por 6 meses. Dada la estabilidad clínica se decide el alta.

DISCUSIÓN

Las candidiasis invasoras son unas de las principales causas de infección del torrente sanguíneo asociadas a la atención de salud a nivel terciario^(2,12). En las últimas décadas se han destacado por su carácter emergente y significativa mortalidad asociada⁽¹⁻⁴⁾, entre un 40 a 60% en pacientes adultos en UCI⁽¹⁰⁾.

Históricamente la especie aislada con mayor frecuencia en casos de candidemia era *Candida albicans*, pero se ha demostrado un aumento en la prevalencia de especies *no-albicans*, a las que se le atribuyen cerca del 50% de las candidemias^(1,12). Una de estas especies emergentes es *Candida parapsilosis*, transformándose en la segunda especie en frecuencia en nuestro país⁽¹¹⁾.

C. parapsilosis sensu lato es un complejo de levaduras del género *Candida* que comprende tres especies (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthosilopsis* y *C. metapsilosis*). Algunas de las características distintivas de estas especies son su asociación a factores de riesgo, como el uso de CVC y alimentación vía

parenteral^(4,7), debido a su capacidad de sintetizar biofilms en los dispositivos invasivos⁽⁷⁾ y de poseer una mayor concentración inhibitoria mínima *in vitro* para equinocandinas que otras especies de *Candida*^(4,11).

La candidemia es la manifestación más común de candidiasis invasora; sin embargo, se ha descrito su presentación como osteomielitis en menor proporción^(3,6). Ésta suele afectar en un 68% de los casos al esqueleto axial^(1,12,13), siendo la columna lumbar el sitio de infección aislado con mayor frecuencia, seguido de la columna torácica⁽¹⁾. No es infrecuente pesquisar más de un foco de infección ósea^(1,12).

La principal vía de diseminación es la hematogena con una latencia de meses a años^(1,3,12). Los principales factores de riesgo son el antecedente de cirugía, administración de antibióticos de amplio espectro, uso de CVC, inmunosupresión⁽¹⁾ y hemodiálisis^(5,6,8,9) que coinciden con los descritos para candidemia^(2,3,6).

La manifestación clínica principal de la osteomielitis por *Candida* es el dolor local, presente en un 90% de los casos⁽¹³⁾, con sensibilidad al tacto, eritema y edema, de inicio insidioso y curso crónico, de semanas a meses de duración^(12,13), a veces acompañado de limitación funcional o drenaje espontáneo de pus en menos de un tercio de los pacientes⁽¹³⁾. La fiebre es un hallazgo inconstante, ausente en un 69% de los casos y no suele asociarse a elevación significativa de los parámetros inflamatorios, con valores promedio de 10.900 glóbulos blancos/mm³ y PCR 8,8 mg/dL (mayor en osteomielitis vertebral), destacando un valor promedio de VHS de 65 mm/hr⁽¹³⁾.

Las imágenes son un pilar fundamental en el estudio de esta patología, particularmente el escáner y la resonancia magnética que permiten sospechar una osteomielitis/espondilodiscitis y evaluar com-

plicaciones locales, puesto que los hallazgos en la radiografía de columna son tardíos^(9,13); sin embargo, no existen hallazgos específicos que puedan orientar al agente etiológico^(8,9,14).

El diagnóstico de la osteomielitis por *Candida* al igual que el del resto de las candidiasis invasoras, suele ser un desafío⁽¹⁰⁾, debido principalmente a la inespecificidad de los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagenológicos^(9,10,13), lo que obliga a sospechar el diagnóstico en base a factores de riesgo. Por otra parte, un diagnóstico oportuno es primordial para evitar complicaciones como colapso vertebral, aparición de síntomas neurológicos y formación de abscesos paravertebrales o en el espacio epidural^(5,6,14).

El diagnóstico de certeza requiere aislar el agente en el tejido infectado⁽¹⁰⁾, lo que supone grandes dificultades en la práctica clínica, dado la localización del foco de osteomielitis y la condición basal del paciente⁽¹⁰⁾. En este contexto se ha planteado la punción con aguja fina como un paso previo a la biopsia^(3,8,9).

Debido a esto, los hemocultivos cobran particular relevancia por su fácil acceso, a pesar de tener una sensibilidad cercana al 50%^(3,10,12). Es primordial aislar e identificar la especie de *Candida*, puesto que poseen distintos espectros de susceptibilidad a los antifúngicos^(3,5,9), aún más si tenemos en cuenta el aumento de casos por *Candida no albicans* en el último tiempo^(2,13).

Con el objetivo de evitar el retraso en el inicio de la terapia antifúngica, se han estudiado otros métodos diagnósticos basados en la identificación de marcadores biológicos, tales como el manano (antígeno inmunopredominante en la pared celular de *Candida*)⁽¹⁵⁾ y su anticuerpo, y β -1,3-D-glucano que funciona como marcador de micosis invasora inespecífica, cuyas principales limitaciones son el

estudio de pacientes inmunodeprimidos y la presencia de altas tasas de falsos positivos e inespecificidad, respectivamente⁽¹⁵⁾.

También se han evaluado las ventajas de reacción de polimerasa en cadena para *Candida* en muestras de sangre, la cual ha mostrado gran sensibilidad y especificidad (95 y 92%), resultando útil para el diagnóstico precoz de candidemia y evitar la postergación del inicio de terapia antifúngica⁽¹⁶⁾; sin embargo, hasta ahora no se han estandarizado las metodologías de identificación⁽¹²⁾.

Una vez instaurado el tratamiento, el pronóstico es bueno con un 91% de respuestas favorables, reportando cura de la enfermedad en cerca de un 80% los casos^(1,9), con una mortalidad atribuible del 6%⁽¹⁾, significativamente menor que la mortalidad atribuible a otras especies de *Candida* (24% vs 46%)⁽²⁾.

En pacientes no neutropénicos con candidemia y/o infección osteoarticular por *Candida*, la recomendación de tratamiento más compartida en la literatura actual es el uso de una equinocandina por sobre la terapia convencional con anfotericina B y fluconazol, dado que este antifúngico presenta menor cantidad de efectos adversos, mayor rango de seguridad y facilidad de administración (una dosis diaria sin requerir ajuste en caso de deterioro de la función renal o diálisis), actividad fungicida temprana y mejor respuesta⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

La dosis de equinocandina recomendada es, por ejemplo, caspofungina 70 mg de carga y luego 50 mg diarios, pudiendo realizar la transición a la administración vía oral de fluconazol luego de completar 14 días de tratamiento, siempre que el paciente se encuentre estable clínicamente, la especie aislada sea susceptible y se hayan obtenido hemocultivos de control negativos posterior al inicio de la terapia⁽¹³⁾. Se sugiere la prolongación del tra-

tamiento por un período entre 6 a 12 meses^(12,13,19).

Candida parapsilosis presenta CIM *in vitro* para equinocandinas más alta que otras especies del género *Candida*, no obstante, no hay estudios que hayan reportado una superioridad en resultados clínicos al emplear otros antifúngicos como terapia inicial⁽¹²⁾.

En casos que presentan factores de riesgo como presencia de CVC o alimentación parenteral y se tenga sospecha de que sea el posible foco infeccioso, se recomienda su retiro y toma de muestra para cultivo^(17,20).

Se sugiere la debridación quirúrgica complementaria a la terapia antifúngica en casos que presenten déficit neurológicos, inestabilidad de columna, grandes abscesos o empeoramiento o persistencia de los síntomas durante la terapia antimicrobiana^(3,13).

CONCLUSIONES

La infección invasora por *Candida parapsilosis*, a pesar de estar aumentando en los últimos años, sigue siendo infrecuente, aún más como causal de osteomielitis. Por su inespecificidad de manifestaciones tanto clínicas como analíticas, la osteomielitis candidiásica debe ser sospechada en un paciente con dolor óseo y factores de riesgo, como lo son el antecedente de una cirugía, el uso de antibióticos de amplio espectro, la utilización de CVC o inmunosupresión.

La paciente presentada en este artículo es usuaria de hemodiálisis por CVC, característica que comparte con otros casos publicados, por lo que se sugiere tener en cuenta las enfermedades por *Candida* al momento de enfrentarse a un paciente en esta condición.

Las imágenes tienen un rol fundamental en el estudio de esta patología, a pesar de que no se han identificado hallazgos que permitan sospechar una etiología específica. El *gold standard* diagnóstico continúa siendo el cultivo de tejido de la lesión.

El manejo actualmente recomendado es la terapia inicial con equinocandinas por dos semanas, seguido de tratamiento vía oral con fluconazol por un promedio entre 6 a 12 meses, según la evolución del paciente.

REFERENCIAS

1. Slenker A, Keith S, Horn D. Two hundred and eleven cases of *Candida* osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:89-93.
2. Pappas P, Rex J, Lee J, Hamill R, Larsen R, Powderly W *et al.* A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.
3. Hendrickx L, Wijngaerden E, Samson I, Peetermans W. Candidal vertebral osteomyelitis: report of 6 patients, and a review. *Clin Infect Dis* 2001;32:527-33.
4. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado J, Zaragoza R *et al.* Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O245-54.
5. Gopinathan A, Kumar A, Nagaraja Rao S, Kumar K, Karim S. *Candida* vertebral osteomyelitis in the midst of renal disorders. *J Clin Diagn Res* 2016;10:DD03-DD05.
6. Storm L, Lausch K, Arendrup M, Mortensen K. Vertebral infection with *Candida albicans* failing caspofungin and fluconazole combination therapy but successfully treated with high dose liposomal amphotericin B and flucytosine. *Med Mycol Case Rep* 2014;6:6-9.
7. Ziccardi M, Souza L, Gandra R, Galdino A, Baptista A, Nunes A *et al.* *Candida parapsilosis* (sensu lato) isolated from hospitals located in the Southeast of Brazil: Species distribution, antifungal susceptibility and virulence attributes. *Int J Med Microbiol* 2015;305:848-59.
8. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeta M, Hartung de Capriles C, Pérez C, Núñez M *et al.* *Candida albicans* osteomyelitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis* 2004;8:307-14.
9. Miller D, Mejicano G. Vertebral osteomyelitis due to candida species: case report and literature review. *Clin Infect Dis* 2001;33:523-30.
10. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014;5:161-9.
11. Tapia C, Correa N. *Candida parapsilosis* complex. *Rev Chilena Infectol* 2015;32:569-70.
12. Pappas P, Kauffman C, Andes D, Clancy C, Marr K, Ostrosky-zeichner L *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62: e1-50.
13. Gamaletsou M, Kontoyiannis D, Sipsas N, Moriyama B, Alexander E, Roilides E *et al.* *Candida* Osteomyelitis: Analysis of 207 Pediatric and Adult Cases (1970–2011). *Clin Infect Dis* 2012;55:1338-51.

14. Chen C, Chen W, Yen H. *Candida albicans* lumbar spondylodiscitis in an intravenous drug user: a case report. *BMC Res Notes* 2013;6:529.
15. Pontón J. Utilidad de los marcadores biológicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora. *Rev Iberoam Micol* 2009;26:8-14.
16. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49:665-70.
17. Andes D, Safdar N, Baddley J, Playfor G, Reboli A, Rex J *et al.* Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012;54:1110-22.
18. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
19. Fernández-Ruiz M, Aguado J, Almirante B, Lora-Pablos D, Padilla B, Puig-Asensio M *et al.* Initial Use of echinocandins does not negatively influence outcome in candida parapsilosis bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58:1413-21.
20. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty J, Kumar A. Septic shock attributed to candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54:1739-46.



CORRESPONDENCIA

Tomás Pérez-Luco Alarcón

Fono: 569 5251 5896

E-mail: tomas.perezluco.a@gmail.com