Infección periprotésica crónica por *Candida* spp.

Ateneo interdisciplinario

- Dr. Giuliano Medina
- Asist. Dr. Steven Tapia Villacís
- Prof. Adj. Dra. Karina Tenaglia
- Prof. Adj. Dr. Henry Albornoz

30 de agosto, 2024

Agenda

- Casos clínicos
- Importancia del tema
- Generalidades
- Aspectos epidemiológicos
- Etiología
- Infecciones periprotésicas fúngicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Aprendizajes

Caso clínico 1

FP:

- Sexo femenino, 59 años, procedente de Colón. Jubilada hace 3 años, previamente trabajo en casa de Salud.

AP:

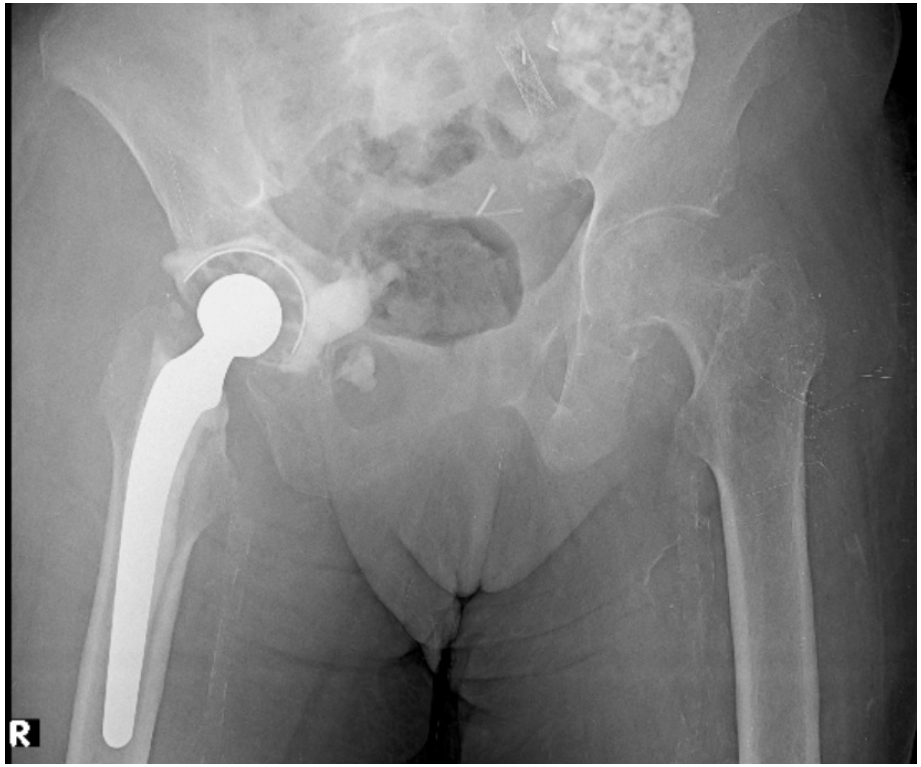
- HTA en tratamiento con A-metildopa.
- ERC hace 38 años.
  - HD 3 veces por semana por catéter Cannaud YI de larga duración desde hace 3 años. Múltiples FAV protésicas en MMSS.
  - Diálisis peritoneal ‘90-’95, se suspende luego de peritonitis secundaria.
  - Trasplante renal donante cadavérico ‘98-’99 y de 2010 a 2019.
  - Actualmente sin fármacos inmunosupresores.
- Serologías VIH, VHB, VHC y sífilis negativas.
- Diarrea crónica esporádica, sin diagnóstico etiológico.
- Vacunas: antineumocócica esquema completo, antigripal y COVID-19 2023

AEA:

- 2/2023 Artritis séptica de cadera der. por *Staphylococcus* spp. coagulasa-negativo MR.
- Tratamiento ATB dirigido.

Complicación: fractura de cadera

- 3/2023 artroplastia de cadera derecha, espaciador.
- Del IO se constata cabeza femoral necrótica con cartílago despegado. Cultivos bajo ATB sin desarrollo.



- Evolución tórpida, expuesta a múltiples planes antimicrobianos. Internación prolongada por 2 meses.
- Al alta con doxiciclina + rifampicina + vancomicina (HD)
- Sin controles.

Enfermedad actual:

- 2/2024 Coxalgia mecánica de 3 meses de evolución. Sin fístula u otros signos fluxivos locales. Sin fiebre o chuchos. Rx de cadera con signos de aflojamiento.

- Equipo quirúrgico coordina punción diagnóstica de articulación

ESTUDIO BACTERIOLOGICO

TIPO DE MUESTRA	PUNCION DE CADERA DERECHA
DIRECTO BACTERIOLOGICO	LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES ,NO BACTERIAS
Muestra: MUESTRA BACTERIOLOGICA	

Cultivo

DESARROLLA:

Microorganismo Candida Albicans

Antibiótico	Interpretación	MIC
FLUCONAZOL	SENSIBLE	

Observación:
ANTIFUNGIGRAMA EXTENDIDO VORICONAZOL
:SENSIBLE,CASPOFUNGINA:SENSIBLE,MICAFUNGINA:SENSIBLE,FLUCITOSINA :SENSIBLE.-

Ingresa para resolución. Estable, sin dolor, sin fiebre, sin otra sintomatología.

- Al examen lúcida, adelgazada, QSOFA=0.
  - PyM normocoloreadas.
  - CV frémito en 4 focos en relación a FAV, RR 90cpm. CDLYI sin elementos fluxivos.
  - MMII abordaje quirúrgico de cadera sin elementos fluxivos.

En suma

- SF, 59 años
- ERC, 2 trasplantes renales rechazados, hemodiálisis crónica, múltiples fístulas arterio-venosas abandonadas.
- Artritis séptica de cadera en contexto de osteonecrosis de cabeza del fémur. Fractura de cadera.
- Artroplastia de cadera al mes, evolución tórpida, exposición a múltiples antibióticos

Planteo:

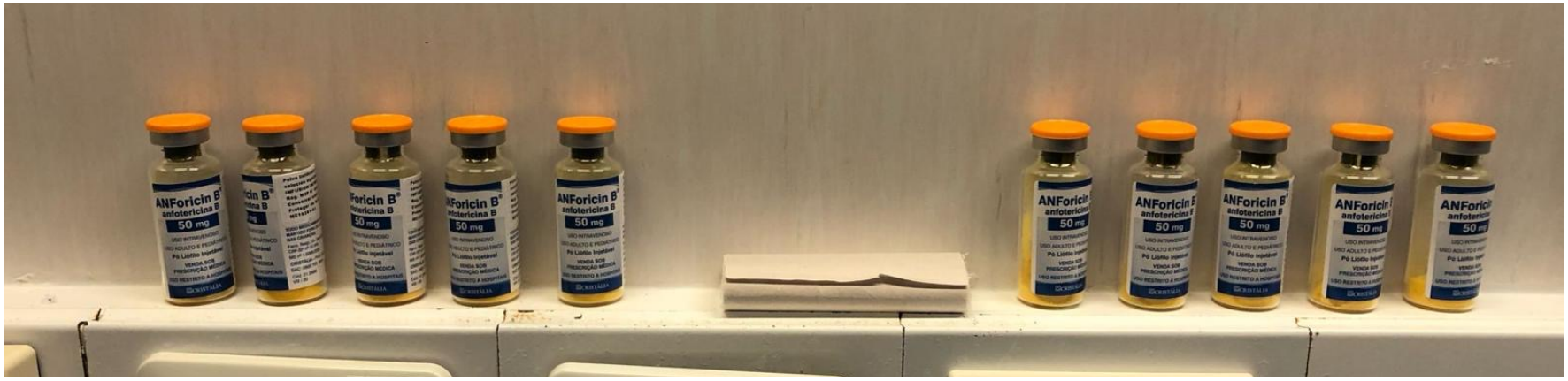
- Infección periprotésica crónica de cadera, de etiología fúngica, por *C. albicans* sensible a azoles, en paciente inmunosuprimida

Conducta:

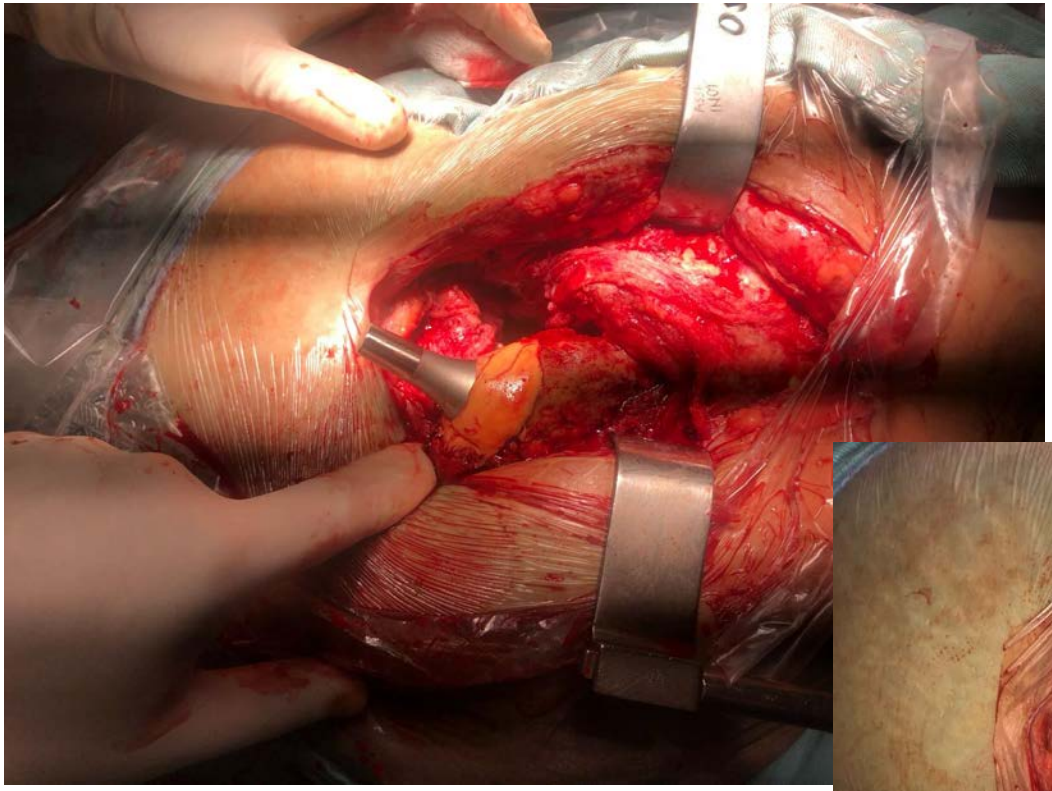
- Inicio de tratamiento dirigido con fluconazol 600mg día IV, posteriormente consolidación con 400mg día VO

BQ:

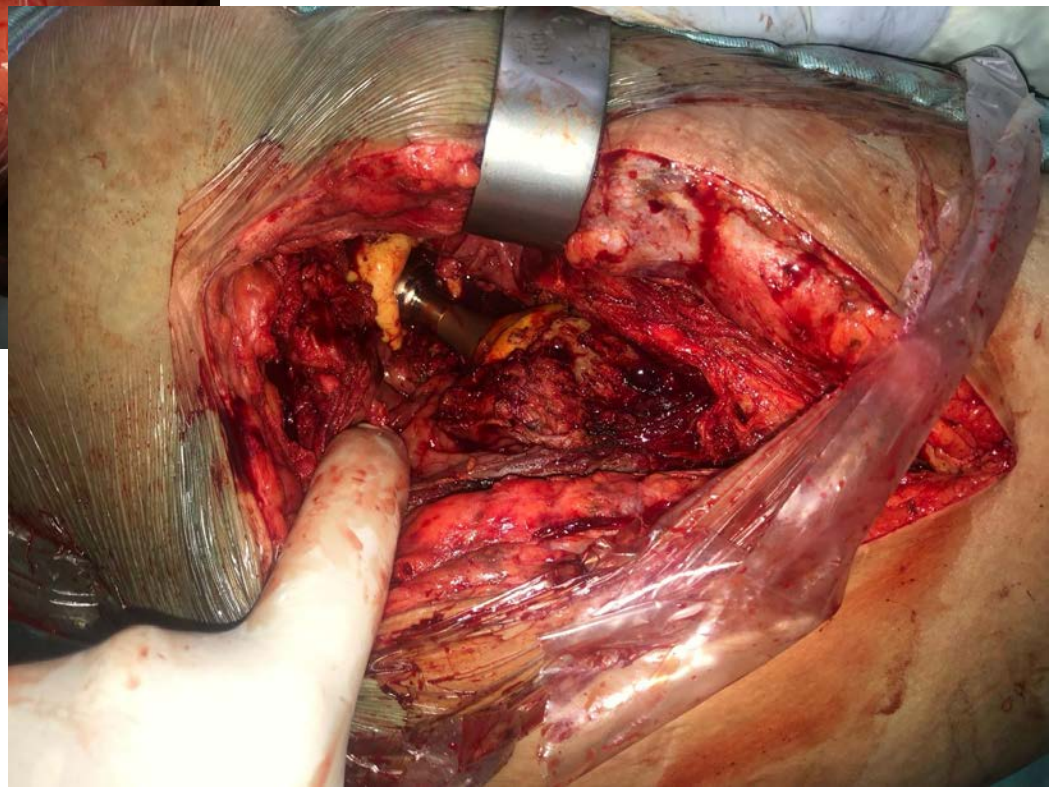
- Profilaxis antibiótica con vancomicina + amikacina.
- Confección de espaciador con cemento con anfotericina B (15 ampollas = 750mg) + gentamicina



Fotos: Cortesía del servicio de traumatología del INOT



- Se realizó retiro de prótesis y colocación de espaciador cementado en 1 tiempo



Fotos: Cortesía del servicio de traumatología del INOT

- Evolución: Sin toxicidad hepática. Abordaje sin celulitis, retiro de drenajes, alta.

- Se mantiene fluconazol 200mg c/12hs vía oral a completar al menos 6 meses, con tratamiento supresivo posterior

Caso clínico 2

FP:

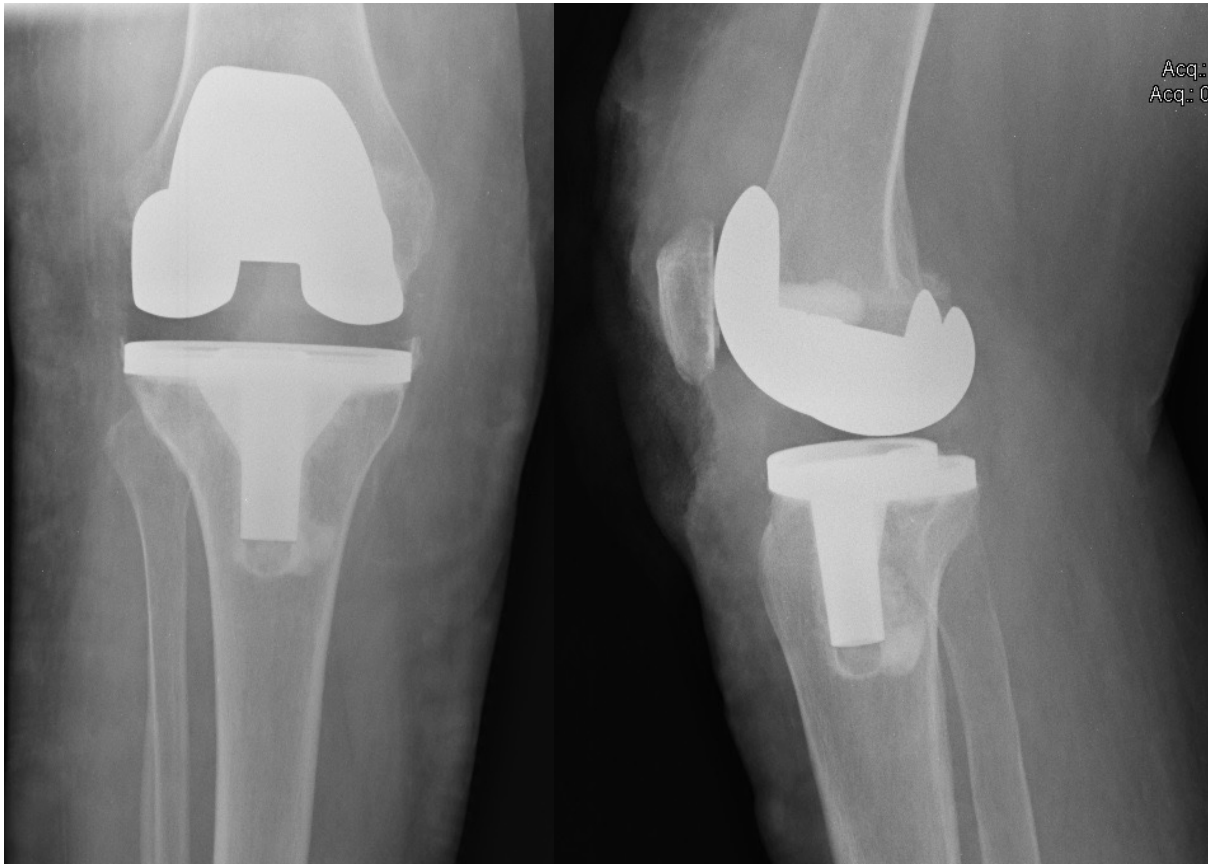
- SF 66 años. Procedente de Bella Unión

AP:

- HTA, depresión, ex tabaquista, insuficiencia venosa crónica

AEA:

- Artroplastia de rodilla derecha por artrosis en 2/2024

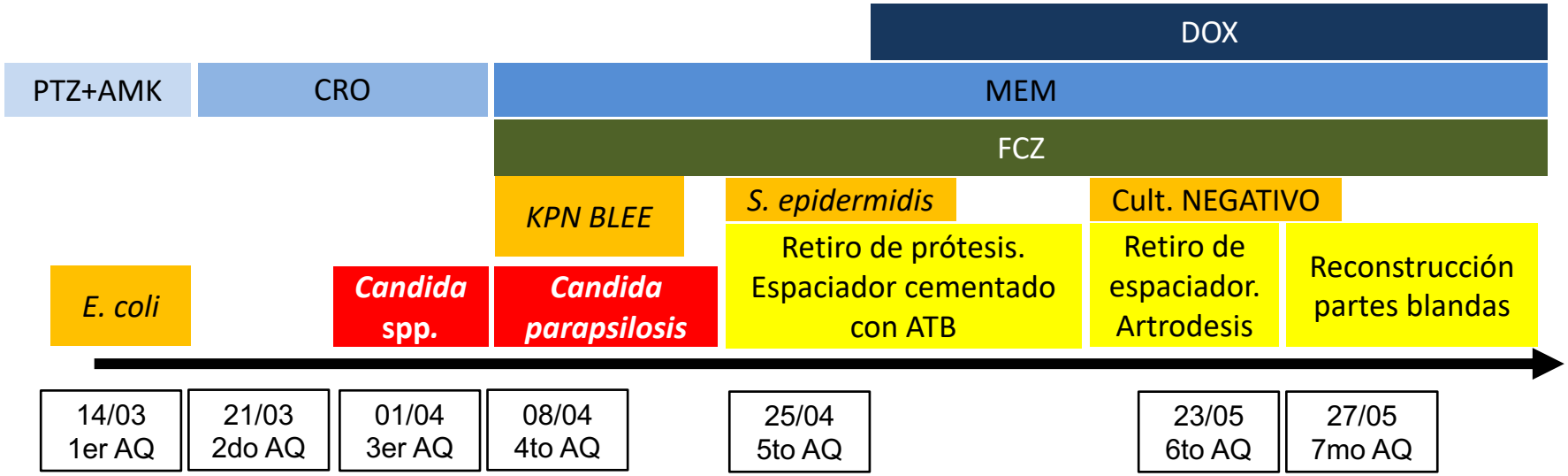


EA:

- Infección periprotésica temprana. Inicia con calor, rubor y exudado a través de HQ a la semana. Mala evolución con ATB empírico, por lo que ingresa en 3/24 para limpieza quirúrgica y tratamiento antibiótico.

Caso clínico 2

- Requiere 6 limpiezas quirúrgicas para el control del foco, con resección importante de partes blandas



- *Candida parapsilosis* sensible a fluconazol, voriconazol y AmB
- 27/5 Gran defecto de cobertura con exposición ósea y de placa de osteosíntesis, con un defecto de 8x6 cm en cara antero externa de rodilla. Se realiza colgajo bipediculado fasciocutáneo de cara interna de MMII derecho + autoinjerto cutáneo

En suma

- SF, 66 años
- HTA, ex tabaquista, IVC
- Artroplastia de rodilla derecha de coordinación por artrosis.
- Infección periprotésica temprana con mala evolución bajo ATB empírico y limpieza diferida.
- Múltiples limpiezas quirúrgicas y compromiso importante de partes blandas.
- Fractura de fémur supracondílea. Artrodesis para estabilización y control del foco.
- Rotación de colgajo para resolución de defecto de cobertura.

Planteo:

- Infección periprotésica crónica de rodilla, de etiología polimicrobiana por BGN, sobreinfectada por *C. parapsilosis*.

DOX

PTZ+AMK | CRO | MEM

FCZ

KPN BLEE | *S. epidermidis* | Cult. NEGATIVO

E. coli | ***Candida* spp.** | ***Candida parapsilosis*** | Retiro de prótesis. Espaciador cementado con ATM | Retiro de espaciador. Artrodesis | Reconstrucción partes blandas

14/03 1er AQ | 21/03 2do AQ | 01/04 3er AQ | 08/04 4to AQ | 25/04 5to AQ | 23/05 6to AQ | 27/05 7mo AQ

Fotos: Cortesía del servicio de c. plástica y reparadora del INOT

DOX

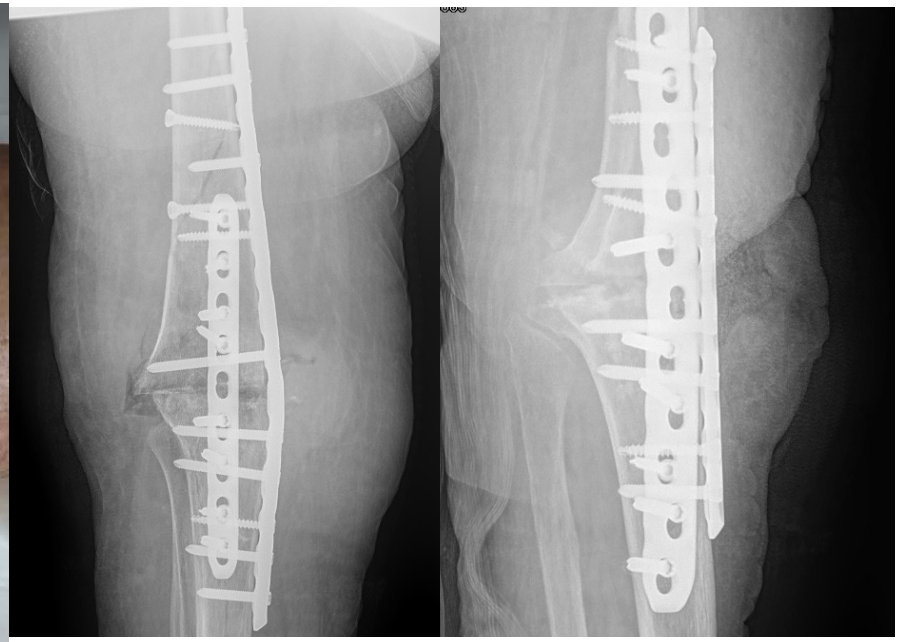
PTZ+AMK | CRO | MEM

FCZ

KPN BLEE | *S. epidermidis* | Cult. NEGATIVO

E. coli | ***Candida* spp.** | ***Candida parapsilosis*** | Retiro de prótesis. Espaciador cementado con ATM | Retiro de espaciador. Artrodesis | Reconstrucción partes blandas

14/03 1er AQ | 21/03 2do AQ | 01/04 3er AQ | 08/04 4to AQ | 25/04 5to AQ | 23/05 6to AQ | 27/05 7mo AQ



DOX

PTZ+AMK | CRO | MEM

FCZ

KPN BLEE | *S. epidermidis* | Cult. NEGATIVO

E. coli | ***Candida* spp.** | ***Candida parapsilosis*** | Retiro de prótesis. Espaciador cementado con ATM | Retiro de espaciador. Artrodesis | Reconstrucción partes blandas

14/03 1er AQ | 21/03 2do AQ | 01/04 3er AQ | 08/04 4to AQ | 25/04 5to AQ | 23/05 6to AQ | 27/05 7mo AQ

Fotos: Cortesía del servicio de c. plástica y reparadora del INOT

DOX

PTZ+AMK | CRO | MEM

FCZ

E. coli | ***Candida* spp.** | ***KPN BLEE*** | ***Candida parapsilosis*** | *S. epidermidis* | Cult. NEGATIVO

Retiro de prótesis. Espaciador cementado con ATM

Retiro de espaciador. Artrodesis

Reconstrucción partes blandas

14/03 1er AQ | 21/03 2do AQ | 01/04 3er AQ | 08/04 4to AQ | 25/04 5to AQ | 23/05 6to AQ | 27/05 7mo AQ

Fotos: Cortesía del servicio de c. plástica y reparadora del INOT

Importancia del tema

- La infección periprotésica fúngica es una entidad poco frecuente, pero con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes
- Aumento de infecciones por hongos secundaria a uso de antimicrobianos, inmunosupresión y envejecimiento de la población
- Evidencia limitada y escasez de guías diagnósticas y de tratamiento
- Desafío terapéutico: fármacos en sitio anatómico de interés y biopelículas
- Emergencia y distribución de especies resistentes

Generalidades

- La infección periprotésica (IPP): patología médico-quirúrgica con un importante impacto en la calidad de vida.
- Incremento en la esperanza de vida y envejecimiento de la población → aumento del número de artroplastias (AT)
- Envejecimiento + comorbilidades = factores de riesgo para infecciones periprotésicas
- Se proyecta un incremento del número de IPP de 3 veces para el año 2030

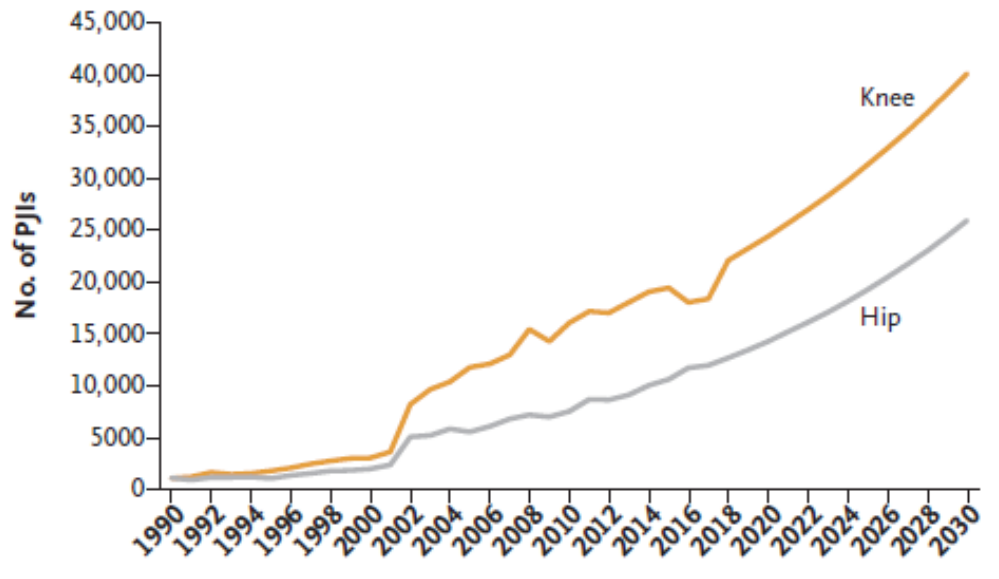


Figure 2. Numbers of PJIs of the Hip and Knee in the United States over Time. Data are derived from Kurtz et al. (1990–2001)[3] and Premkumar et al. (2002–2017)[4] and include projected data for the period from 2018 through 2030.[4]

Patel R. N Engl J Med. 2023 Jan 19;388(3):251-262
Marang-van de Mheen PJ et al. BMC Musculoskelet Disord. 2017 May 22;18(1):207

Aspectos epidemiológicos

IPP en general:

- 1 a 2% de todas las artroplastias
- EEUU:
  - Cadera = 2,1%
  - Rodilla = 2,3%

- Argentina (2019)
  - Cadera = 2,7 a 5,4%
  - Rodilla = 1,6 a 2,4%

- Local: Infecciones de sitio quirúrgico (2021)
  - Cadera: 1,27%
  - Rodilla: 0,87%

Vila Andrea, et al. Medicina (B. Aires). 2022; 82(2): 249-261
Unidad de Control de Infecciones Hospitalarias, MSP.; 2022.
Werner Zimmerli y Parham Sendi. En Mandell, Douglas & Bennett Enfermedades Infecciosas; 9: 105, 1430-1442

Etiología de las IPP general

Los microorganismos con mayor frecuencia son las bacterias:

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus* spp. Coagulasa-negativos
- *Streptococcus* spp.
- *Enterococcus* spp.

77% Cocos Gram +

- *Cutibacterium* spp. (hombro)
- Enterobacterales

Con menor frecuencia:

- Micobacterias
- **Hongos: 1 - 3% (según series)**

Patel R. N Engl J Med. 2023 Jan 19;388(3):251-262

IPP fúngicas

- 1 al 3% de las IPP
- 80% por especies del género *Candida*
- Otras etiologías: *Aspergillus*, hongos dimorfos, levaduras pigmentadas y otros filamentosos

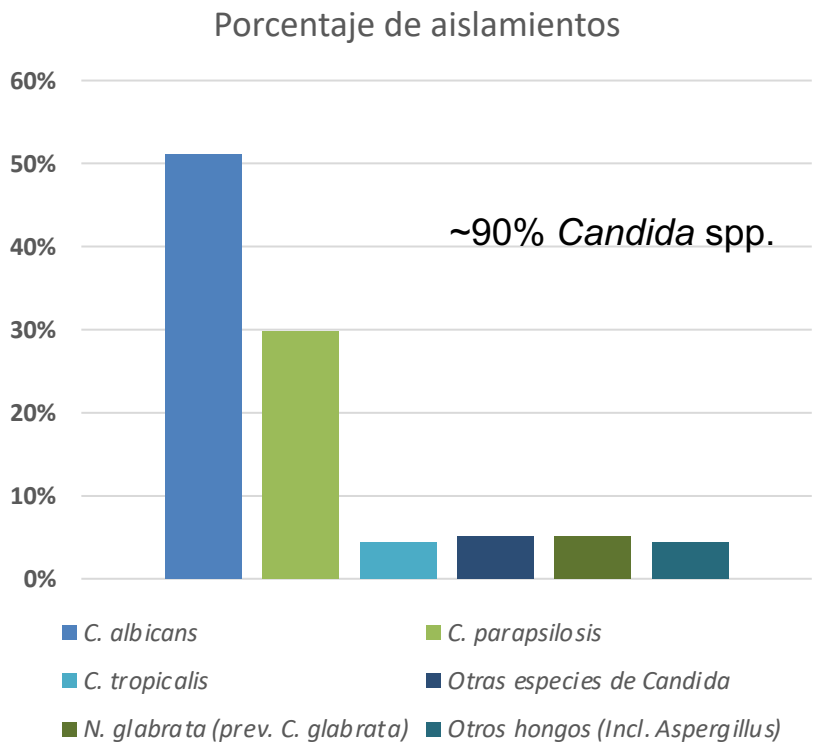
Factores de riesgo	
Uso prolongado de antimicrobianos	**Artritis reumatoide**
DM	**Inmunosupresión**
IPP previa	Enf. Hepática crónica
Enf. Cardiovascular	EPOC
Enf. Renal crónica	Neoplasias
Hipertensión	IPP bacteriana concomitante

Fungal Periprosthetic Joint Infection: A Review of Demographics and Management

Christopher E. Gross, MD [a], Craig J. Della Valle, MD [b], James C. Rex, BS [a,*], Sophia A. Traven, MD [a], Elizabeth C. Durante, MD [a]

[a] Department of Orthopedics, Medical University of South Carolina, Charleston, SC
[b] Midwest Orthopedics at Rush University Medical College, Chicago, IL

Revisión con un total de 289 casos de IPP fúngica entre 2009 y 2019



Gross CE et al. The Journal of Arthroplasty 36 (2021) 1758e1764,

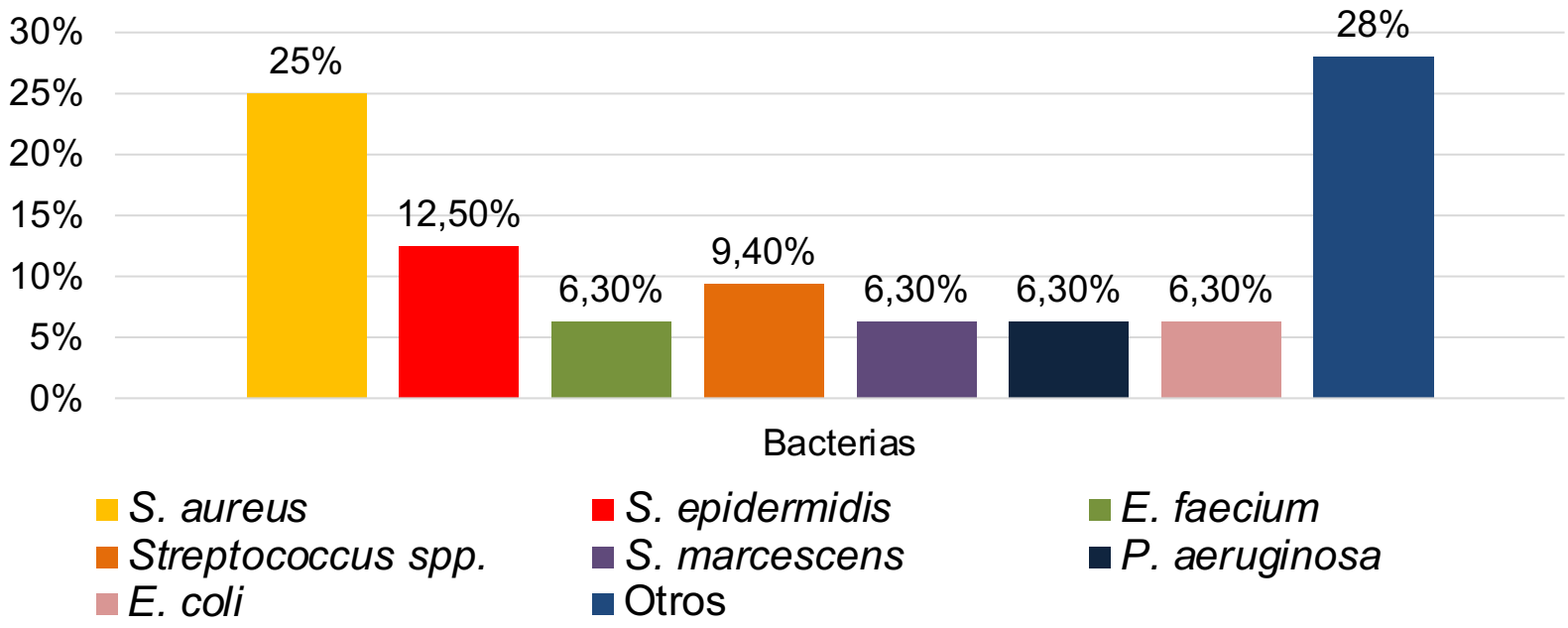
IPP fúngicas

Review

Fungal Periprosthetic Hip Joint Infections

Christos Koutserimpas [1,2], Symeon Naoum [1], Vasileios Giovanoulis [3], Konsta
Konstantinos Dretakis [2], Georgia Vrioni [5] and George Samonis [6,7,8,*]

- Se ha reportado coinfección bacteriana hasta en un **36% de los casos**



Para ***Candida* spp.**, más del 50% coinfección bacteriana

Koutserimpas C et al. Diagnostics (Basel). 2022 Sep 27;12(10):2341
Aurélien Dinh, et al. *Clinical Infectious Diseases*, 2024;, ciae395

Diagnóstico

Criterios diagnósticos de infección periprotésica:

CRITERIOS MAYORES

1) Fístula comunicante con prótesis ó,

2) Patógeno aislado de al menos 2 muestras de tejido o fluido obtenidos de la articulación involucrada, ó

3) Al menos 4 de los siguientes 6 criterios:
   a) concentración sérica de VES y PCR elevadas,
   b) conteo elevado de leucocitos en líquido sinovial,
   c) porcentaje elevado de neutrófilos en líquido sinovial,
   d) presencia de purulencia en la articulación afectada,
   e) aislamiento de un microorganismo en un cultivo de tejido o fluido periprotésico, ó
   f) mayor a 5 veces el conteo de neutrófilos por campo en el análisis histológico de tejido periprotésico a x400 de magnificación.

CRITERIOS MENORES

Parvizi J et al. Clinical Orthopaedics and Related Research.; 2011. p. 2992–4.

Tratamiento

Médico – Quirúrgico

El éxito terapéutico depende del **abordaje interdisciplinario**, la combinación de tratamiento anti-fúngico y el control adecuado del foco

El tratamiento antifúngico que no se acompaña de cirugía tiene un rol únicamente supresor

La **persistencia** del implante predispone al **fallo terapéutico**

Werner Zimmerli y Parham Sendi. En Mandell, Douglas & Bennett Enfermedades Infecciosas; 9: 105, 1430-1442
Koutserimpas C et al. Diagnostics (Basel). 2022 Sep 27;12(10):2341

Tratamiento farmacológico

- No contamos con estudios que comparen resultados entre distintos antifúngicos
- Estrategias combinadas frecuentes
- **Dificultades:** Duración, concentración en hueso, interacciones, toxicidades

Disponibles en nuestro medio:

- **Polienos: Anfotericina B** (AmB): **Concentración variable**, reportes en hueso > a 5 veces la plasmática.
  - Preferencia por AmB liposomal para tratamiento parenteral.
  - **No hay presentación oral.**
  - **Monitorizar efectos adversos.**

- **Equinocandinas: Caspofungina: Concentración en hueso > a 5 veces la plasmática**
  - Escasas interacciones farmacológicas
  - **No hay presentación oral.**

Actividad en el biofilm

Koutserimpas C et al. Diagnostics (Basel). 2022 Sep 27;12(10):2341
Govindarajan A, et al. StatPearls; 2024 Jan–. PMID: 30725843.
Bellmann, R., & Smuszkiewicz, P. *Infection*, 2017; *45*(6), 737–779
Stover and Cleary. Curr. Fungal Infect. Rep. 2020

Tratamiento farmacológico

Azoles: **Importante → metabolismo hepático, interacciones**

Fluconazol: más accesible. Biodisponibilidad oral >90%. Vida ½ de 24-30hs.

- Excreción renal 80% incambiado.
- **En hueso alcanza un 33% de la concentración plasmática, y un 180% el tejido muscular**

Voriconazol: Hasta **5 veces más concentrado en hueso que en plasma.**

- Niveles plasmáticos variables ← Polimorfismo genético de enzimas hepáticas: **necesidad de monitorización plasmática**

Itraconazol: ampliamente disponible. **Absorción limitada. Escasa literatura.**

Izavuconazol o Posaconazol: accesibilidad limitada. **Mayor espectro antifúngico. Escasa literatura.**

Bellmann, R., & Smuszkiewicz, P. *Infection*, 2017; *45*(6), 737–779
Stover and Cleary. Curr. Fungal Infect. Rep. 2020
Hsu et al. Pharmaceutics 2019, 11, 550;
Gamaletsou MN, et al. Clin Microbiol Rev. 2022 Dec 21;35(4):e0008619

IDSA
Infectious Diseases Society of America

Recomendaciones 2016 (osteomielitis)

- **Fluconazol**: 6mg/kg día durante 6-12 meses ó,
- Equinocandina (**caspofungina** 50-70mg día) por al menos 2 semanas, continuado por fluconazol 6mg/kg día durante 6-12 meses*
- Formulaciones lipídicas de **AmB**, 3-5mg/kg día, por durante al menos 2 semanas, continuados por fluconazol, 400mg (6mg/kg) diarios por al menos 6-12 meses**
- **Limpieza quirúrgica** recomendación ajustada al caso clínico
- **Terapia supresiva:** en caso de no poder retirar material protésico, terapia supresiva crónica con **fluconazol** 6mg/kg día (ajustar a sensibilidad)

(recomendación fuerte, baja calidad de evidencia)
***(recomendación débil, baja calidad de evidencia)*

Pappas PG et al. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):409-17.

Tratamiento quirúrgico

La elección de la estrategia depende de múltiples factores:
- Características del paciente, severidad de la infección, compromiso de partes blandas

Traumatológico:
- Conservación del implante (DAIR) → tendencia al fallo en un 60%
- Recambio en 1 o en 2 tiempos: éxito mayor al 60%
  - Antifúngico prolongado - supresivo
- En situaciones especiales, **con propósito curativo, sin recuperación funcional completa:** retiro de la prótesis, artrodesis o amputación

IPP de rodilla: **Alto impacto sobre las partes blandas de cobertura**

Mayor dificultad:
- Localización superficial, movilización precoz, resección extensa en contexto de infección, defectos de cobertura
- **Diversas técnicas:** injertos de piel parcial, completa; colgajos de avance, rotación, libres, entre otros

Hong Yeol Yang et al. International Orthopaedics (2023) 47:2727–2735
Aurélien Dinh, et al. *Clinical Infectious Diseases*, 2024;, ciae395

Tratamiento quirúrgico

Espaciadores con cemento impregnado en antifúngicos

- **La mayor cantidad de experiencia descrita**, para infecciones fúngicas es con la adición de anfotericina B. También fluconazol y voriconazol.
- **Objetivo:** Liberación local prolongada de antifúngicos.
  - AmB (liposomal y desoxicolato): **termoestable (170°C)**, disponible en forma de polvo y poseer un **amplio espectro antifúngico.**
  - Para coinfecciones bacterianas, vancomicina y gentamicina.

Perlas con antifúngicos

- Ídem a cementos impregnados con fluconazol o AmB.
- Existencia de perlas reabsorbibles.
- Evidencia limitada.

Hong Yeol Yang et al. International Orthopaedics (2023) 47:2727–2735
Hsu et al. Pharmaceutics **2019**, 11, 550
Marra, F., et al. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, *44*(5), 383–386.

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

¡27 agosto 2024!

Prosthetic Joint Infections due to *Candida* Species: A Multicenter International Study

Aurélien Dinh,[1,©] Martin McNally,[2] Emma D'Anglejan,[1] Christel Mamona Kilu,[1] Julie Lourtet,[3] Rosemary Ho,[2] Matthew Scarborough,[2] Maria Dudareva,[2]

- Estudio multicéntrico internacional → 19 hospitales, 7 países → 269 casos
- Diagnosticados con 2 muestras intraoperatorias + para *Candida spp*. entre 2010 - 2021
- No diferencia IPP aguda de crónica, sin definición de supresivo.

Resultados:

- Curación: 58% de los casos (1 año de seguimiento)
  - **1 tiempo 67,1%**
  - **2 tiempos 69,2%**
  - **DAIR 46,9%**

Sin diferencia significativa

Factores relacionados al pronóstico

- DAIR → peor pronóstico
- **Edad mayor a 70 años** → peor pronóstico
- Aislamiento de ***Candida parapsilosis*** → mejor pronóstico vs otras especies de ***Candida***

Aurélien Dinh, et al. *Clinical Infectious Diseases*, 2024;, ciae395

Conclusiones

Las infecciones periprotésicas fúngicas representan menos del 3% de todas las IPP. Requiere un alto grado de sospecha para el diagnóstico oportuno y mejorar el pronóstico

Es una patología en aumento dado el envejecimiento de la población, terapias inmunosupresoras y la amplia exposición a antibióticos de esta población

Candida spp. es el género más frecuente (80% aproximadamente)

El tratamiento es médico-quirúrgico y con una gran morbilidad

La utilización de cemento con antifúngicos con o sin ATB (por ej. En la coinfección) resulta una herramienta importante disponible

Aprendizajes

El manejo de las **infecciones periprotésicas** causadas por *Candida* spp. se enfoca en el **control de la infección**, ya que la erradicación completa y la curación no se pueden asegurar.

Para la **resolución del foco**, es fundamental el **retiro del material protésico**, para mejorar las probabilidades de éxito terapéutico.

Se requiere de un **tratamiento antifúngico sistémico prolongado** con una con una duración mínima de al menos **6-12 meses**.

Debe implementarse, en la medida que sea posible, la utilización de **antifúngicos locales** (integrados al cemento de forma manual, dado que no se cuenta actualmente con preparaciones comerciales) durante el abordaje quirúrgico.

El **abordaje estratégico** de las **partes blandas** es **esencial** para garantizar el alcance de los antifúngicos sistémicos al sitio quirúrgico.

Ante un **elevado riesgo de infección fúngica**, es **crucial** el **envío de muestras a laboratorio de micología** para **mejorar el rendimiento diagnóstico**.

HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

@Infectologia_uy /infectologia.edu.uy www.infectologia.edu.uy