

Ester García-Oltra¹,
Sebastián García-Ramiro¹,
Juan C Martínez Pastor¹,
Rafael Tibau³,
Guillem Bori¹,
Jordi Bosch⁴,
Josep Mensa²,
Alex Soriano²

Infección por *Candida* spp. sobre prótesis articulares

¹Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Clínic de Barcelona.

²Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona.

³Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital de Mataró. Mataró. Barcelona.

⁴Servicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona.

RESUMEN

Introducción: Las infecciones periprotésicas por *Candida* spp. constituyen una entidad poco frecuente. El objetivo de este trabajo fue revisar la experiencia en dos centros hospitalarios.

Material y métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de los casos de infección protésica de etiología fúngica atendidos en dos hospitales de Barcelona entre febrero de 2002 y octubre de 2010. Se incluyeron todos aquellos pacientes con criterios clínicos de infección y aislamiento de *Candida* spp. Se recogieron las principales variables demográficas, microbiológicas, terapéuticas y evolutivas.

Resultados: Se identificaron 10 casos, 8 mujeres y 2 varones, cuya edad media fue de 77,7 (rango 66-92) años. Nueve pacientes habían tenido una infección bacteriana previa, por la que recibieron tratamiento antibiótico durante más de 15 días y precisaron desbridamiento en más de una ocasión. La especie más frecuente fue *Candida albicans* con 6 casos. Todos los pacientes recibieron fluconazol y tratamiento quirúrgico consistente en desbridamiento sin retirada de la prótesis en 3 casos y recambio en 2 tiempos con un espaciador en los 7 restantes. El tratamiento fracasó en los 10 casos y fue necesario practicar un desbridamiento adicional en 1 caso, artroplastia de resección en 8 y tratamiento "supresivo" con fluconazol en uno. Tras un seguimiento medio de 31 meses (rango 2-67) dos pacientes estaban libres de enfermedad.

Conclusión: La infección protésica por *Candida* spp. se observa en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo prolongado y han sido intervenidos en más de una ocasión. El tratamiento con fluconazol y desbridamiento o recambio en 2 tiempos con un espaciador se asoció a una elevada tasa de fracaso.

Palabras clave: infección, prótesis articular, *Candida* spp., fluconazol, desbridamiento, recambio en 2 tiempos.

Prosthetic joint infection by *Candida* spp.

ABSTRACT

Introduction: Fungal periprosthetic infection is a rare entity. The aim of this report was to review our experience in two different educational hospitals.

Material and methods: patients with documented prosthetic joint infection due to *Candida* spp. from February 2002 to October 2010 were retrospectively reviewed. Demographics, microbiological data, treatment and outcome of each patient was recorded.

Results: Ten patients, 8 women and 2 men, with a mean age of 77.7 (range 66-92) years were identified. Nine patients had previous bacterial infection, received antibiotic treatment for more than 15 days and required multiple surgeries. The most frequent species was *C. albicans* with 6 cases. All patients received fluconazole and surgical treatment consisted of debridement without removing the implant in 3 cases and 2-stage exchange with a spacer in 7. The first surgical and antifungal approach failed in all cases and a second debridement was necessary in one case, a resection arthroplasty in 8 and chronic suppressive treatment with fluconazol in one. After a mean follow-up of 31 (range 2-67) months, two patients were free of infection.

Conclusion: Prosthetic joint infection was associated with long-term antibiotic treatment and multiples previous surgeries. Treatment with fluconazol and debridement or two-stage replacement with a spacer was associated with a high failure rate.

Keywords: infection, arthroplasty, *Candida* spp., fluconazole, debridement, 2-stage exchange

INTRODUCCIÓN

La infección es una de las complicaciones más graves de la artroplastia y actualmente es la segunda causa de recambio protésico por detrás del aflojamiento aséptico^{1,2}. La tasa de in-

Correspondencia:
Alex Soriano Viladomiu
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínic
C/ Villarroel 170, Barcelona 08036
Email: asoriano@clinic.ub.es
Teléfono: 932275708

Fax: 934514436

fección protésica oscila entre el 0,5 y el 5%³⁻⁵ y los microorganismos más frecuentes son *Staphylococcus aureus* y estafilococo coagulasa-negativa⁶. La infección protésica de origen fúngico es poco frecuente y representa cerca del 1% del total de las infecciones⁷. El hongo implicado con mayor frecuencia es *Candida* spp.⁸⁻¹⁵. La infección por otros hongos es excepcional¹⁶.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de infección fúngica en pacientes sometidos a una artroplastia, destaca el uso previo de antibióticos, la práctica de más de una intervención quirúrgica sobre la articulación afecta, la diabetes mellitus, la artritis reumatoide y el tratamiento prolongado con corticoides¹⁷. Sin embargo, también se han descrito casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos^{11,18-20}.

El escaso número de casos descritos y la variedad de estrategias quirúrgicas empleadas⁸⁻¹⁵ hacen difícil establecer cual es la mejor opción terapéutica en las infecciones protésicas por *Candida* spp.

El propósito del presente estudio fue revisar la experiencia en infecciones fúngicas sobre prótesis articulares de dos centros hospitalarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los casos diagnosticados de infección periprotésica por *Candida* spp. intervenidos en dos centros hospitalarios entre febrero de 2002 y octubre de 2010.

Los criterios de inclusión fueron presentar un síndrome clínico compatible con infección protésica (incluyendo dolor, calor, eritema, exudación en la herida quirúrgica, impotencia funcional, elevación de parámetros de respuesta inflamatoria y estudios de imagen) junto con el aislamiento de *Candida* spp. en uno o más de los cultivos intraoperatorios.

Las variables recogidas incluyeron: edad, sexo, comorbilidades, motivo para indicar la artroplastia, infección protésica previa y en caso afirmativo, la microbiología así como el número de cirugías previas al episodio de infección fúngica, especie de *Candida*, tratamiento quirúrgico y antibiótico y la evolución de cada caso.

Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva. La medida de tendencia central utilizada para describir las variables continuas fue la media y el rango.

RESULTADOS

Entre febrero de 2002 y octubre de 2010 se registraron un total de 10 casos de infección de origen fúngico sobre una prótesis de cadera o rodilla. Se trataba de 8 mujeres y 2 varones con una edad media de 77,7 (rango, 66-92) años. Cinco pacientes no tenían comorbilidad, 4 pacientes tenían un factor de riesgo (diabetes mellitus, artritis reumatoide e insuficiencia renal crónica) y un paciente tenía 2 factores de riesgo (diabetes mellitus y artritis reumatoide). La indicación del implante orto-

pédico fue una fractura subcapital de fémur en 4 casos (3 hemiartroplastias y 1 prótesis total de cadera), 2 coxartrosis, 4 recambios protésicos, 3 por aflojamiento aséptico y 1 por fractura periprotésica. Nueve pacientes presentaron una infección bacteriana previa al diagnóstico de la infección fúngica. En 7 casos se realizó un desbridamiento quirúrgico y se administró tratamiento antibiótico durante un mínimo de 15 días antes de la identificación de la infección fúngica. Un paciente no presentó infección previa, de modo que *Candida* spp. constituyó la causa de la primera infección. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta el desarrollo de la infección fue de 111,6 (rango 21-237) días (tabla 1).

La especie de *Candida* más frecuente fue *C. albicans* en 6 casos, seguida de *C. tropicalis* en 2 y *C. parapsilosis* y *C. glabrata* con un caso cada una. Todos los pacientes fueron intervenidos, en 7 se optó por el recambio de la prótesis en 2 tiempos y en 3 se practicó un desbridamiento sin retirada del implante. Tras la intervención quirúrgica y la identificación de *Candida* spp., se inició fluconazol a razón de 400 mg cada 24 horas y en 2 pacientes se asoció una equinocandina (tabla 2). En todos los casos, la estrategia terapéutica inicial fracasó y fue preciso un segundo desbridamiento en un caso y en 8 una artroplastia de resección. Un paciente con signos de fracaso clínico no fue reintervenido y se optó por mantener tratamiento "supresivo" crónico con fluconazol. En los 9 casos reintervenidos se aisló la misma especie de *Candida* en las muestras intraoperatorias. Tras un tiempo de seguimiento medio de 31 (rango 2-67) meses, 5 pacientes mantienen tratamiento antifúngico "supresivo", tres fueron éxitos y dos se mantienen libres de infección sin tratamiento antifúngico (tabla 2).

DISCUSIÓN

La infección fúngica sobre una prótesis articular constituye una entidad muy poco frecuente cuyo principal agente etiológico es *Candida* spp.. En nuestra serie, el factor de riesgo más importante (presente en 9 de los 10 casos) fue el tratamiento previo con uno o más antibióticos, durante un periodo prolongado (>15 días) como consecuencia de una infección previa. El tratamiento antibiótico destruye la flora normal del paciente y crea un vacío ecológico que permite el sobrecrecimiento de *Candida* en piel y mucosas. En estos casos, la reintervención (factor de riesgo presente en 7 de nuestros pacientes) puede comportar la contaminación de la herida quirúrgica por *Candida* spp. y posteriormente el desarrollo de una infección. El mal pronóstico de este tipo de infecciones, podría justificar, en pacientes de riesgo, el estudio de colonización por *Candida* spp. y eventualmente la administración de profilaxis antifúngica. Otra posibilidad es que *Candida* formara parte de la infección previa pero no hubiera sido identificada. En este sentido, destaca que el 70% de los pacientes tuvieron una infección polimicrobiana previa al aislamiento de *Candida*, un porcentaje superior al que cabría esperar en este tipo de infecciones²¹. Estos datos sugieren que ante una infección polimicrobiana, si el paciente no responde a pesar de una cobertura antibiótica adecuada, debemos sospechar la etiología fúngica. Otros auto-

Tabla 1		Características demográficas y microbiológicas previas al diagnóstico de infección fúngica.			
Edad / Sexo	Comorbilidad	Diagnóstico inicial / Indicación	Infección bacteriana previa (microorganismo)	Cirugías previas*	Días desde la artroplastia hasta la infección fúngica
♀, 83	–	Aflojamiento / PTR	NO	0	55
♀, 66	Artritis reumatoide	FsF / PTC	ECN, PA, SARM	2	237
♀, 92	–	FsF / Hemiartroplastia	ECN, PA	2	90
♀, 89	–	Coxartrosis / PTC	ECN, PA, EF	3	135
♀, 77	IRC	FsF / Hemiartroplastia	EF, EC, PM, ECN	3	82
♀, 73	DM	FsF / Hemiartroplastia	SASM, SARM, EC, ECN	2	62
♀, 76	–	Fractura Periprotésica / R2T	ECN, PA	0	21
♂, 73	–	Aflojamiento / R2T	ECN	1	128
♂, 78	DM, Artritis reumatoide	Coxartrosis / PTC	SAMS, ECN	2	181
♀, 70	Artritis reumatoide	Aflojamiento / PTC	SAMS	0	125

IRC: insuficiencia renal crónica; DM: diabetes mellitus. PTR: prótesis de rodilla; FsF: fractura subcapital de fémur; R2T: recambio en 2 tiempos; PTC: prótesis total de cadera. ECN: estafilococo coagulasa negativo; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; EF: *Enterococcus faecalis*; EC: *Escherichia coli*; PM: *Proteus mirabilis*; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

* Número de cirugías previas, sin tener en cuenta la colocación del implante ni aquella en la que se aisló *Candida* spp.

Tabla 2		Aspectos microbiológicos y terapéuticos tras el diagnóstico de infección por <i>Candida</i> spp.					
Especie	Cultivos positivos / cultivos practicados	Tratamiento quirúrgico	Tratamiento antifúngico	Evolución	Cirugía definitiva	Evolución definitiva	Tiempo de seguimiento (meses)
<i>C. parapsilosis</i>	3 / 6	D	Fluconazol	Fracaso	–	TSF	63
<i>C. albicans</i>	6 / 6	R2T	Fluconazol y caspofungina	Fracaso	AR	Éxito	24
<i>C. albicans</i>	8 / 8	R2T	Fluconazol	Fracaso	AR	Éxito	2
<i>C. albicans</i>	3 / 3	D	Fluconazol	Fracaso	AR	TSF	67
<i>C. glabrata</i>	4 / 4	R2T	Fluconazol	Fracaso	AR	Éxito	10
<i>C. albicans</i>	5 / 5	R2T	Fluconazol	Fracaso	D	Curación	65
<i>C. albicans</i>	3 / 6	R2T	Fluconazol	Fracaso	AR	Curación	17
<i>C. tropicalis</i>	6 / 6	D	Fluconazol	Fracaso	AR	TSF	9
<i>C. tropicalis</i>	3 / 3	R2T	Anidulafungina y fluconazol	Fracaso	AR	TSF	10
<i>C. albicans</i>	4 / 4	R2T	Fluconazol	Fracaso	AR	TSF	43

D: Desbridamiento; R2T: Recambio en 2 tiempos. AR: artroplastia de resección. TSF: tratamiento supresivo con fluconazol.

res han destacado como factor de riesgo la comorbilidad del paciente (diabetes mellitus, artritis reumatoide, corticoterapia) que estuvo presente en 5 pacientes de nuestra serie.

Candida albicans es la especie más frecuente y en nuestra serie representó el 60% de los casos, pero se han publicado casos de infecciones producidas por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, también presentes en nuestra serie y otros hongos como *Rhodotorula minuta* o *Aspergillus* spp.^{7-15, 18-20,22,23}

En nuestra cohorte, en todos los pacientes se practicó intervención quirúrgica que inicialmente fue un recambio en dos

tiempos en 7 casos, utilizando un espaciador (sin antifúngicos en el cemento) y un desbridamiento sin retirar el implante en 3. En todos ellos se inició tratamiento antifúngico con fluconazol y dos recibieron tratamiento combinado con una equinocandina. A pesar de ello, todos los pacientes fracasaron y en 9 se practicó una intervención adicional, que consistió en una artroplastia de resección en 8 casos, con un importante deterioro funcional para el paciente. En la última visita, solo 2 pacientes permanecían asintomáticos sin necesidad de tratamiento antifúngico. Estos resultados contrastan con los obtenidos en infecciones producidas por otros microorganismos.

mos, especialmente cuando se practica un recambio en 2 tiempos donde se alcanzan tasas de curación del 90%²⁴.

Phelan et al.⁹ revisaron 10 casos, 4 propios y 6 referidos en la literatura. Dos pacientes fueron tratados inicialmente sin retirada del implante y ambos fracasaron siendo sometidos a un recambio en 2 tiempos. Junto con nuestros datos, estos resultados apoyan la necesidad de retirar todo el material infectado en este tipo de infecciones.

La diferencia entre nuestra serie y la de Phelan et al.⁹ es que el recambio en 2 tiempos tuvo un éxito del 29% (2 de 7) en nuestra serie y del 80% (8 de 10) en la de Phelan et al. Una diferencia es que 6 de los 8 pacientes curados en la serie de Phelan recibieron anfotericina B, mientras que todos los pacientes de nuestra serie fueron tratados con fluconazol y en 2 casos se asoció una equinocandina. Anfotericina B²⁵ y las nuevas equinocandinas²⁶, son fungicidas y tienen actividad frente a biopelículas de *Candida*, mientras que fluconazol es fungostático y su actividad frente a biopelículas es reducida. Esta diferencia obliga a considerar en el futuro el uso de nuevos antifúngicos, y quizá preferiblemente en combinación²⁷, al menos durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento.

La experiencia con el uso de un antifúngico mezclado con el cemento del espaciador es escasa. Wu et al.²⁸ reportaron un caso de infección sobre una artroplastia total de rodilla por *Candida albicans* en el que se utilizó un espaciador de cemento mezclado con anfotericina B con buena evolución a los 12 meses de la colocación de la prótesis definitiva.

En conclusión, la infección fúngica sobre una prótesis articular se asoció a infección polimicrobiana previa, un tratamiento antibiótico previo prolongado y múltiples reintervenciones. En aquellos pacientes que cumplan con estas características y evolucionen desfavorablemente debe sospecharse la infección fúngica. La revisión de los datos y nuestros resultados sugieren que es necesario utilizar una formulación liposomal de anfotericina B asociada o no a un segundo antifúngico. Por último, los resultados sugieren la necesidad de realizar profilaxis con antifúngicos en pacientes de alto riesgo sometidos a una artroplastia o revisión quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

- Mäkelä KT, Eskelinen A, Paavolainen P, Pulkkinen P, Remes V. Cementless total hip arthroplasty for primary osteoarthritis in patients aged 55 years and older. *Acta Orthop* 2010; 81:42-52.
- Mäkelä K, Eskelinen A, Pulkkinen P, Paavolainen P, Remes V. Cemented total hip replacement for primary osteoarthritis in patients aged 55 years or older: results of the 12 most common cemented implants followed for 25 years in the Finnish Arthroplasty Register. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90:1562-9.
- Soriano A, Bori G, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Miana T, Codina C et al. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1009-14.
- Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91:128-33.
- Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:1710-5.
- Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect* 2007; 55:1-7.
- Darouiche RO, Hamill RJ, Musher DM, Young EJ, Harris RL. Periprosthetic candidal infections following arthroplasty. *Rev Infect Dis* 1989; 11:89-96.
- Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Ferhing T, Springer B et al. Microbiological, clinical and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. *J. Bone Joint Surg Am* 2009; 91 (Suppl. 6):142-9.
- Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hansen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34:930-8.
- Lazzarini L, Manfrin V, De Lalla F. Candidal prosthetic hip infection in a patient with candidal previous septic arthritis. *J Arthroplasty* 2004;19:248-52.
- Simonian PT, Brause BD, Wickiewicz TL. *Candida* infection after total knee arthroplasty. Management without resection or amphotericin B. *J Arthroplasty* 1997; 12: 825-9.
- Ramamohan N, Zeineh N, Grigoris P, Butcher I. *Candida glabrata* infection after total hip arthroplasty. *J Infect* 2001; 42:74-6.
- Moises J, Calls J, Ara J, Perez L, Coll E, Garcia S et al. *Candida parapsilosis* sepsis in a patient on maintenance haemodialysis with a hip joint replacement. *Nefrología* 1998; 18:330-2.
- Merrer J, Dupont B, Nieszkowska A, De Jonghe B, Outin H. *Candida albicans* prosthetic arthritis treated with fluconazol alone. *J Infect* 2001; 42:208-9.
- Yang SH, Pao JL, Hang YS. Staged reimplantation of total knee arthroplasty after *Candida* infection. *J Arthroplasty* 2001; 1:529-32.
- Cutrona AF, Shah M, Himes MS, Miladore MA. *Rhodotorula minuta*: an unusual fungal infection in hip-joint prosthesis. *AM J Orthop* 2002; 31:137-40.
- Concia E, Azzini AM, Conti M. Epidemiology, incidence and risk factors for invasive candidiasis in high-risk patients. *Drugs* 2009; 69 (Suppl. 1):5-14.
- Kawanabe K, Hayashi H, Miyamoto M, Tamura J, Shimizu M, Nakamura T. *Candida* septic arthritis of the hip in a young patient without predisposing factors. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85:734-5.
- Younkin S, Evarts CM, Steigbigel RT. *Candida parapsilosis* infection of a total hip joint replacement: successful reimplantation after treatment with amphotericin B and 5-fluorocytosine. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66:142-3.
- Goodman JS, Seibert DG, Reahl GE Jr, Geckler RW. Fungal infection of prosthetic joints: a report of two cases. *J Rheumatol* 1983; 10:494-5.

21. Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Macule F, Sierra J et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. Clin Microbiol Infect. 2010 (En prensa).
22. Wada M, Baba H, Imura S. Prosthetic knee *Candida parapsilosis* infection. J Arthroplasty 1998; 13:479-82.
23. Marra F, Robbins GM, Masri BA, Duncan C, Wasan KM, Kwong EH, et al. Amphotericin B-loaded bone cement to treat osteomyelitis caused by *Candida albicans*. Can J Surg 2001; 44:383-6.
24. Sukeik M, Haddad FS. Two-stage procedure in the treatment of late chronic hip infections-spacer implantation. Int J Med Sci 2009; 6:253-7.
25. Melo AS, Bizerra FC, Freymüller E, Arthington-Skaggs BA, Colombo AL. Biofilm production and evaluation of antifungal susceptibility amongst clinical *Candida* spp. Isolates, including strains of the *Candida parapsilosis* complex. Med Mycol 2010 (En prensa).
26. Kucharíková S, Tournu H, Holtappels M, Van Dijk P, Lagrou K. In vivo efficacy of anidulafungin against mature *Candida albicans* biofilms in a novel rat model of catheter-associated Candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:4474-5.
27. Tobudic S, Kratzer C, Lassnigg A, Graninger W, Presterl E. In vitro activity of antifungal combinations against *Candida albicans* biofilms. J Antimicrob Chemother 2010; 65:271-4.
28. Wu MH, Hsu KY. Candidal arthritis in revision knee arthroplasty successfully treated with sequential parenteral-oral fluconazole and amphotericin B-loaded cement spacer. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2011; 19:273-6.