

Infecciones osteoarticulares no vertebrales por *Candida* spp. en un hospital de alta complejidad en Medellín, Colombia

Non vertebral osteoarticular infections by *Candida* spp. in a hospital of high complexity in Medellín, Colombia / Infecções osteoarticulares não vertebrais por *Cândida* spp. num hospital de alta complexidade em Medellín, Colômbia

Carlos Ignacio Gómez Roldán¹, Carlos Valderrama Molina², Pablo Villa Franco³, Ricardo C. Restrepo Correa³, Ana M. Bedoya Londoño⁴

Fecha de recibido:
03/03/2014

Fecha de aprobación:
28/07/2014

RESUMEN

Objetivo: describir las características clínicas y demográficas de pacientes con osteomielitis por *Candida* spp. en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín.

Metodología: observacional descriptiva.

Resultados: se encontraron 30 pacientes con osteomielitis por *Candida* spp. El 70% está conformado por hombres, con una media de edad de 49.9 años. El 46% tenía como antecedente algún tipo de inmunosupresión. El 60% tenía osteomielitis por *Candida* spp. como único aislamiento y 40%, osteomielitis bacteriana concomitante. Un paciente tuvo candidemia. El 46% tenía previamente una intervención quirúrgica y el 26% algún tipo de material de osteosíntesis. 26 pacientes (86%) recibieron antibióticos previamente, y son los carbapenémicos, piperacilina, tazobactam y vancomicina los más utilizados. El hueso largo fue el segmento óseo más afectado: 33%. *Candida no albicans* estuvo en el 63% y *Candida* spp. en un 3.3%. De *Candida no albicans* la más frecuente fue *Candida parapsilosis* en 57%. El 97% de los aislamientos fue sensible a fluconazol y voriconazol. El 46% completó tratamiento. De un 43% no se obtuvo el dato de seguimiento y el 6.6% no completó el tratamiento.

Conclusiones: la osteomielitis por *Candida* es una entidad que está en aumento y crea la necesidad de realizar estudios analíticos para explorar los factores de riesgo relacionados. Además, se confirma el aumento de los aislamientos de *Candida no albicans* que se describe en la literatura y se encontró sólo un caso con sensibilidad intermedia a fluconazol.

Palabras clave: *Candida*; osteomielitis; antibacterianos.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and demographical characteristics of patients with osteomyelitis due to *Candida* spp. in Hospital Pablo Tobón Uribe in Medellín.

Methodology: Observational, descriptive study.

Results: Thirty patients were found to have osteomyelitis due to *Candida* spp. Of these, 70% were male, with a mean age of 49.9 years. 46% had a history of some type of immunosuppression; 60% had osteomyelitis due to *Candida* spp. where it was the only microorganism isolated and 40% had concomitant bacterial osteomyelitis. One patient had candidemia. 46% had previously undergone surgery and 26% had had some type of osteosynthesis material. Twenty-six patients (86%) had previously received antibiotics,

1. Médico Internista. Infectólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
2. Médico Ortopedista, Magíster en Ciencias Clínicas. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
3. Residente de Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
4. Médica Especialista en Medicina de Laboratorio. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia: Carlos Valderrama. Correo electrónico: cvalderrama@hptu.org.co

where carbapenems, piperacillin, tazobactam, and vancomycin were the most frequently used. The long bones were the most affected osseous segments (33%). Non-*albicans Candida* was 63% and *Candida* spp. 3.3%. The most frequent of non-*albicans Candida* was *Candida parapsilosis* in 57%. 97% of isolations were sensitive to fluconazole and voriconazole. 46% finished treatment. Follow-up data were not collected from 43%, while 6.6% did not finish treatment.

Conclusions: As osteomyelitis due to *Candida* is increasing, analytic studies are warranted to explore associated risk factors. There was also an increase in non-*albicans Candida* compared to that which has been described in the literature, and only one case was found to have intermediate sensitivity to fluconazole.

Keywords: *Candida*; osteomyelitis; anti-bacterial agents.

RESUMO

Objetivo: descrever as características clínicas e demográficas de pacientes com osteomielite por *Cândida* spp. no Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín.

Metodologia: observacional descritiva.

Resultados: se encontraram 30 pacientes com osteomielite por *Cândida* spp. 70% está conformado por homens, com uma idade meia de 49.9 anos. 46% tinha como antecedente algum tipo de imunossupressão. 60% tinha osteomielite por *Cândida* spp. como único isolamento e 40%, osteomielite bacteriana concomitante. Um paciente teve candidemia. 46% tinha previamente uma intervenção cirúrgica e 26% algum tipo de material de osteosíntese. 26 pacientes (86%) receberam antibióticos previamente, e são os carbapenémicos, piperacilina, tazobactam e vancomicina os mais utilizados. O osso longo foi o segmento ósseo mais afetado: 33%. *Cândida* não *albicans* esteve em 63% e *Cândida* spp. em 3.3%. De *Cândida* não *albicans* a más frecuente foi *Cândida parapsilosis* em 57%. 97% dos isolamentos foi sensível a fluconazol e voriconazol. 46% completou tratamento. De um 43% não se obteve dato de seguimiento e 6.6% não completou o tratamento.

Conclusões: a osteomielitis por *Cândida* é uma entidade que está em aumento e cria a necessidade de realizar estudos analíticos para explorar os fatores de risco relacionados. Ademais, se confirma o aumento dos isolamentos de *Cândida* não *albicans* que se descreve na literatura e se encontrou só um caso com sensibilidade intermedia a fluconazol.

Palavras chave: *Candida*; osteomielite; antibacterianos.

INTRODUCCIÓN

La osteomielitis es un trastorno inflamatorio del hueso y se caracteriza por destrucción y necrosis ósea, cuya etiología es infecciosa en casi la totalidad de los casos¹. En condiciones normales, el hueso tiene una adecuada vascularización que lo protege de la infección; sin embargo, cuando se altera dicha vascularización, tal como ocurre en las fracturas abiertas, en los procedimientos quirúrgicos para la aplicación de implantes como materiales de osteosíntesis o remplazos articulares, o cuando se expone a grandes inóculos bacterianos locales (fracturas abiertas/escaras/cirugía) o sistémicos (hemató-

genos), o cuando existe algún grado de inmunosupresión en el huésped, el tejido óseo se hace susceptible a la infección y el tratamiento de estas infecciones es difícil y costoso, lo que lleva a gran morbilidad de los pacientes que la padecen². Los gérmenes más frecuentemente aislados en osteomielitis son los cocos grampositivos y el *Staphylococcus* spp. resulta responsable de cerca de dos terceras partes de los casos, seguido por otros cocos gram positivos y por bacilos gram negativos como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Menos del 1% de las infecciones musculoesqueléticas son causadas por hongos³, sin embargo, en las últimas dos décadas, se han publicado múltiples series y reportes

de casos que describen infecciones óseas vertebrales^{4,5} y no vertebrales⁶⁻¹¹ producidas por *Candida* spp. y algunos autores consideran que el aumento en la prevalencia de estas infecciones está relacionado con múltiples factores como la inmunosupresión de cualquier etiología, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, la nutrición parenteral total y un mayor uso de catéteres venosos centrales.

La osteomielitis por *Candida* spp. es un tipo de candidiasis invasiva de rara aparición. El sitio más frecuentemente afectado es la columna vertebral y el esternón¹² y, en estos casos, suele estar precedido de candidemia hasta en el 67%¹³. Teniendo en cuenta que la mayoría de trabajos publicados hasta la fecha son de otras latitudes, y que se ha reportado un aumento preocupante en la resistencia de *Candida* spp. a fluconazol, que en el caso de *Candida* no *albicans* llega al 10%¹⁴, es necesario conocer el perfil clínico de las infecciones óseas causadas por *Candida* spp., así como describir el perfil de sensibilidad a los antifúngicos más frecuentemente utilizados.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos, de pacientes adultos hospitalizados con aislamiento en hueso de *Candida* spp. en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), durante un periodo de tiempo de 48 meses.

Definición de caso

Se definió como caso a todo paciente mayor de 15 años que tuviera por lo menos un aislamiento microbiológico en hueso o tejido articular de *Candida* spp. o que tuviera hallazgos histopatológicos sugestivos de osteomielitis por *Candida* en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2012, atendido en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), centro de cuarto nivel de complejidad ubicado en la ciudad de Medellín, Colombia. Se verificó en la historia clínica que los pacientes hubieran tenido cambios inflamatorios locales o sistémicos o, por lo menos, una sospecha clínica o imaginológica de infección ósea o articular que indicara la necesidad de un desbridamiento quirúrgico; también, se verificó que las muestras para cultivo hubieran sido obtenidas en cirugía con el uso de una técnica quirúrgica estandarizada por el grupo de Ortopedia del HPTU, y que comenzó a utilizarse en 2008 y que incluye un desbridamiento quirúrgico radical inicial, un lavado con solución salina en volúmenes entre tres y cinco litros, seguido por un cambio de instrumentos quirúrgicos y guantes para la obtención de las muestras,

lo que permite, razonablemente, garantizar que se ha eliminado el tejido colonizado por gérmenes de la piel o de las heridas expuestas, y que los gérmenes aislados son realmente los causantes de la infección ósea o articular que se está estudiando. Se excluyeron aquellos pacientes con infecciones óseas vertebrales o faciales por cuanto estos pacientes fueron tratados por otras especialidades y no se pudo verificar que se cumpliera a satisfacción con la forma de toma de las muestras.

Definición de variables

Se identificaron variables demográficas y clínicas tales como sexo, edad, diagnóstico de ingreso, mecanismo del diagnóstico de ingreso (trauma, enfermedad general), antecedentes de enfermedades previas, cirugías previas, uso de antibióticos y antifúngicos en los tres meses previos al aislamiento de *Candida* spp., la presencia de estados clínicos relacionados con inmunosupresión, tales como antecedente de trasplantes, uso de corticosteroides sistémicos en el momento del diagnóstico y hasta seis meses antes, antecedente de cáncer hasta un año antes de la hospitalización en la que se diagnosticó la infección por *Candida* spp, terapia dialítica, nutrición parenteral, diagnóstico de diabetes mellitus, estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y uso previo de catéteres centrales. Sobre el aislamiento de *Candida* spp. se identificó la especie y la sensibilidad a antifúngicos. Se definió el lugar anatómico según el hueso o articulación de la que se obtuvo el aislamiento, se definió candidemia como la presencia de un hemocultivo positivo para *Candida* spp. previo al aislamiento de *Candida* spp. en hueso o articulación y en la misma hospitalización del diagnóstico de la infección osteoarticular. Se definió que el paciente había recibido tratamiento completo si existía evidencia en la historia clínica que esto hubiera sucedido, teniendo en cuenta el tiempo definido por Infectología para la duración del tratamiento.

Recolección de datos

Los pacientes con aislamiento microbiológico en hueso de *Candida* spp. se identificaron a través de la base de datos del servicio de microbiología de nuestra institución Whonet 6.0. Se evaluó la historia clínica electrónica de cada uno de los pacientes para identificar las variables descritas, mediante una base de datos construida para tal fin.

El laboratorio de microbiología del HPTU trabaja con el sistema de identificación Vitek-2 Compact de la casa comercial bioMérieux. Se utilizan medios de cultivos mixtos como CHROMagar o un agar glucosado de Sabouraud. La metodología utilizada para definir la

concentración inhibitoria mínima (CIM) es por microdilución en caldo con las tarjetas AST-P577 de la misma casa comercial. Se confirmaron las diferentes sensibilidades con las CIM, según el protocolo que sugiere el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁵ y el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)¹⁶. Para fluconazol las CIM fueron sensible (S) si ≤ 2 , resistente (R) si ≥ 8 ; voriconazol S si ≤ 0.125 , R si ≥ 1 ; anfotericina B S si ≤ 1 , R si ≥ 2 . Las CIM intermedias se definieron según el EUCAST como los valores entre los puntos de corte de sensible y resistente.

Análisis estadístico

La base de datos fue analizada mediante el programa SPSS v18 (IBM; Chicago, Illinois, USA). Se usaron las herramientas de estadística descriptiva y se presentan frecuencias absolutas y relativas para variables cuantitativas y medidas de tendencia central con sus respectivas medidas de dispersión, según el caso. No se hizo ninguna prueba para comprobar normalidad ni se realizaron pruebas de hipótesis por la naturaleza descriptiva del estudio.

Fuentes de financiación

No hubo financiación económica de ninguna entidad privada o pública. El HPTU ofreció al grupo investigador el apoyo logístico necesario para llevar a cabo la recolección de datos, el análisis de la información y la elaboración del manuscrito fue responsabilidad de los autores.

Aspectos éticos

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del HPTU como una investigación sin riesgo, según la resolución número 8430 de 1993. Por tratarse de un estudio retrospectivo basado en historias clínicas no se obtuvo consentimiento informado para la recolección de la información.

RESULTADOS

Se identificaron 30 pacientes con diagnóstico de infección osteoarticular por *Candida spp.*, 28 (93.3%) de ellos tuvieron aislamiento microbiológico y dos (6.6%) fueron documentados en estudio histopatológico. El 70% fue de sexo masculino, y la muestra tuvo una edad media de 49.4 años con una desviación estándar (DE) de 20.6 años. El 46% tenía algún grado de inmunosupresión previo al aislamiento (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica en hemodiálisis). Las características demográfi-

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con infección osteoarticular por *Candida spp.* (n=30).

Edad	Media	DE
	49,4	20,6
	n	%
Sexo Masculino	21	70
Mecanismo no traumático (*)	14	46.7
Mecanismo traumático	16	53.3
Accidente de tránsito	7	23
Herida por arma de fuego	4	13.3
Aplastamiento	3	10
Herida por arma de fragmentación	2	6.7
Antecedente de cáncer	2	6.7
Antecedente diabetes mellitus	4	13.3
Terapia de remplazo renal	4	13.3
Uso de corticosteroides	3	10
Nutrición parenteral	3	10
Cirugías previas no ortopédicas	9	30
Cirugía abdominal	5	16.7
Cirugía cabeza y cuello	2	6.7
Cirugía tórax	2	6.7
Cirugías previas ortopédicas	17	56.7
Estancia previa en UCI	6	20
Uso previo catéter venoso central	7	23.3
Uso previo de antibióticos	26	86.7
Uso previo de antifúngicos	3	10
Osteomielitis bacteriana previa	12	40
Candidemia	1	3.3

UCI =Unidad de cuidado intensivo. (*) Mecanismo que produce la enfermedad por la cual el paciente ingresó al hospital.

cas y clínicas de los pacientes incluidos en la muestra se describen en la Tabla 1.

El 53.3% ingresó al hospital por algún tipo de trauma, el más frecuente fue por accidente de tránsito (23%). 14 casos ingresaron por una etiología diferente a trauma, ocho de ellos por úlceras por presión, cuatro infecciones periprotésicas (dos caderas, una rodilla, un codo) y dos en pie diabético.

La mediana de días entre el ingreso y el cultivo positivo para *Candida spp.* fue de 9.5, con un rango intercuartílico (RIQ) de 3 a 22.5 días. El 86% de los pacientes recibió antibióticos sistémicos antes del aislamiento de *Candida spp.* y tres pacientes (10%) habían recibido un antifúngico previo. 17 de los 26 pacientes que recibieron antibióticos antes del aislamiento, recibieron dos o más antibióticos

concomitantemente. Los antibióticos más utilizados fueron los carbapenémicos (38%), la piperacilina/tazobactam (30%), la vancomicina (30%), la clindamicina (30%) y las cefalosporinas (30%).

El 40% tenía una infección ósea o articular por bacterias, documentada en la misma hospitalización en la que se evidenció la infección por *Candida* spp. De estos, *Staphylococcus* coagulasa negativo se aisló en seis pacientes (50%), *Enterococcus* spp. en cuatro pacientes (33%), *Proteus mirabilis* en tres pacientes (25%), *Pseudomonas aeruginosa* en dos pacientes (16.6%).

Se documentó candidemia en un paciente y este aislamiento fue concomitante con una infección en el muñón óseo de la tibia en un paciente víctima de mina antipersona.

El 57% tuvo una cirugía ortopédica previa: para fijación de una fractura (ocho casos), por remplazo articular (cuatro casos), y lavados y desbridamientos por fracturas abiertas en los cinco casos restantes. Todos los casos de infección ósea o articular tuvieron una disrupción de la piel antes del aislamiento de *Candida* spp., bien causada por un trauma agudo (16 casos), por úlceras por presión (ocho casos), por antecedente de cirugía ortopédica para aplicación de remplazos articulares (cuatro casos) o por infecciones secundarias a pie diabético.

Por segmento anatómico, los sitios más afectados fueron los huesos largos, pelvis, articulaciones, huesos de la mano y huesos del pie. La frecuencia de infección por *Candida* spp. y sitio anatómico puede observarse en la Tabla 2. La distribución por especie de *Candida* aparece en la Tabla 3.

29 pacientes recibieron terapia antifúngica y quirúrgica combinada, y un paciente no recibió tratamiento antifúngico porque el aislamiento se presentó posterior al egreso hospitalario y no se encontraron registros en la historia clínica que permitieran verificar si recibió el tratamiento. Se observó sensibilidad a fluconazol y voriconazol en el 97% de los casos. Uno de los aislamientos mostró una *C. albicans/dubliniensis* con sensibilidad intermedia a fluconazol y voriconazol; la muestra de este caso fue enviada a un laboratorio externo al del HPTU para verificar la sensibilidad. Finalmente, el paciente recibió tratamiento con voriconazol por tres meses. Por este patrón de sensibilidad 28 casos recibieron tratamiento con fluconazol, uno con voriconazol y un paciente no recibió tratamiento.

A la hora de evaluar respuesta al tratamiento, 14 pacientes completaron el tratamiento (46%) planeado con fluconazol por tres meses, dos pacientes no completaron el tratamiento y en 13 pacientes (43%) no se pudo obtener el dato de seguimiento en la historia clínica electrónica. Se presentó un caso de muerte (3.3%) por una falla respiratoria secundaria a una neumonía asociada con el ventilador y no atribuible a la infección ósea por *C. tropicalis*.

Tabla 2. Infección osteoarticular por *Candida* spp. por segmento anatómico y por hueso afectado (N=30).

	n	%
Hueso largo	10	33.3
Fémur	4	13.3
Peroné	2	6.7
Húmero	2	6.7
Tibia	1	3.3
Cúbito	1	3.3
Pelvis	7	23.3
Sacro	4	13.3
Isquión	3	10.0
Mano	5	16.7
Metacarpianos	1	3.3
Falanges	4	13.3
Pie	3	10.0
Metatarsianos	3	10.0
Articulación	5	16.7
Codo	4	13.3
Rodilla	1	3.3
Total	30	100.0

Tabla 3. Especies de *Candida* aisladas en infecciones osteoarticulares (n =30).

	n	%
<i>Candida albicans</i>	11	36.7
<i>Candida parapsilosis</i>	11	36.7
<i>Candida tropicalis</i>	6	20.0
<i>Candida albicans</i> / <i>Candida dubliniensis</i>	1	3.3
<i>Candida</i> spp.	1	3.3
Total	30	100.0

DISCUSIÓN

En este estudio se describen 30 pacientes con osteomielitis por *Candida* spp. confirmada por cultivo directo en el 100% de los casos y verificada en el 7% por estudio histopatológico de acuerdo con la descripción del estudio realizada por un patólogo. La utilidad del estudio histopatológico en el diagnóstico de osteomielitis ha sido controvertida en la literatura ortopédica¹⁷, se requiere una preparación de la muestra durante un tiempo prolongado (7 a 10 días), y los hallazgos suelen ser inespecíficos, por esta razón en nuestra institución no se utiliza de rutina en el diagnóstico de infecciones óseas.

La baja frecuencia de candidemia en esta serie puede ser explicada por la exclusión de casos de infecciones vertebrales en los que la prevalencia de candidemia ha

sido mayor⁴, además todos los pacientes de esta serie compartían una disrupción de la barrera natural de la piel, bien fuera causada por traumas penetrantes, por procedimientos quirúrgicos previos o por úlceras por presión.

En este reporte, se encontró una frecuencia alta de infección ósea por *Candida spp.* en los huesos largos, que representa la tercera parte de la muestra, además la pelvis aportó casi una cuarta parte de los casos y estos casos fueron úlceras por presión en pacientes con enfermedades crónicas por secuelas de trauma raquimedular. Consideramos que la colonización o contaminación de las muestras puede ser descartada, ya que la técnica de obtención que utiliza el grupo de cirugía ortopédica de nuestra institución garantiza un medio quirúrgico ideal y una muestra representativa de tejidos profundos tal como lo recomienda la literatura¹⁸. Los reportes previos en la literatura médica describen que el sitio más frecuentemente comprometido es la columna vertebral, seguido por el esternón⁹, sin embargo en este estudio estos casos fueron excluidos intencionalmente.

Se encontró que el 40% de los pacientes tenía un aislamiento bacteriano previo y el *Staphylococcus coagulans* negativo fue el microorganismo más frecuente seguido por *Enterococcus spp.* y bacilos gramnegativos. Estos resultados difieren de lo descrito en la literatura en la que *Staphylococcus aureus* y los bacilos gram negativos son los gérmenes predominantes^{11,13}. Llama la atención la alta frecuencia de infecciones bacterianas concomitantes a la infección por *Candida spp.*, lo que no había sido descrito en una proporción tan alta en las distintas series. Por ejemplo en el estudio de Gamaletsou *et al.*, encontraron en el 11% infecciones bacterianas concomitantes¹³.

En la mayoría de los pacientes se había utilizado antibióticos de amplio espectro antes del aislamiento de *Candida spp.*, incluidos los betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, carbapenémicos y glucopéptidos (vancomicina); el uso de este tipo de antibióticos podría ser explicado por las infecciones bacterianas previas o concomitantes en pacientes que permanecían gravemente enfermos, lo que favorece la modificación y destrucción de la flora bacteriana y facilita la colonización y posterior infección por *Candida spp.*¹⁹.

Uno de los hallazgos más relevantes en esta serie es la elevada frecuencia de *Candida no albicans* documentada en el 63% de la muestra, una frecuencia mayor comparada a la reportada por diversos autores, resumida en un reciente reporte de caso¹⁰, en el que se observa que predomina *C. albicans* con frecuencias entre el 51% y el 65% de las osteomielitis por *Candida*. Sin embargo, esto representa lo que actualmente se observa en las candidiasis invasivas en las que cada vez es mayor el aislamiento de *Candida no albicans* con alto riesgo de cepas resistentes y fallas terapéuticas a diferentes antifúngicos^{20,21}.

Aunque el enfoque terapéutico aún no está claramente establecido, las guías de la Infectious Diseases Society of America²² sugieren que el manejo ha de combinar el tratamiento antifúngico con la cirugía y se le da un papel protagónico a este último. En la literatura se reporta que el manejo quirúrgico y antifúngico se realizó entre el 60-80% de los pacientes, con tasas de curación del 75%^{10,13}. En esta serie, la mayoría de los casos recibió tratamiento combinado sin poder determinar la proporción de éxito puesto que la media del seguimiento no superó los seis meses. En cuanto al manejo antifúngico la recomendación es iniciar el tratamiento en forma empírica con anfotericina B o fluconazol. Esta recomendación está basada en algunos estudios que compararon el uso de fluconazol y equinocandinas contra anfotericina B, lo que demuestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos; sin embargo, se encontró que hay un mayor número de efectos adversos como falla renal y alteraciones electrolíticas con el uso de anfotericina B^{23,24}. En esta serie de casos, a pesar de tener un alto porcentaje de *Candida no albicans*, la mayoría de estas cepas fue sensible a los azoles (97%). Sólo un paciente recibió tratamiento con voriconazol para una *C. albicans/dubliniensis* que presentó un perfil de sensibilidad disminuido a fluconazol por lo que se optó por iniciar manejo con voriconazol con una respuesta clínica satisfactoria.

Una de las limitaciones de esta serie de casos es la pérdida de la información a largo plazo por cuanto muchos de los pacientes hospitalizados, por razones del sistema de seguridad social de Colombia, continúan el seguimiento ambulatorio en instituciones diferentes a la nuestra; por esta razón sólo obtuvimos el seguimiento de 16 pacientes a seis meses. De estos pacientes 14 completaron el tratamiento durante seis meses y dos no lo hicieron, y no se encontró, en las historias clínicas, justificaciones para ello. De los 16 pacientes, 13 (81%) no presentaron recaída de la infección a seis meses, los tres pacientes restantes tuvieron recaída infecciosa y necesitaron nuevas hospitalizaciones y tratamientos adicionales.

Un paciente de esta serie murió por causas no relacionadas con la infección ósea por *Candida*; en el estudio de Slenker⁹ se presenta una mortalidad cruda del 12% y atribuible del 6%.

En conclusión, la osteomielitis por *Candida* es una entidad poco frecuente, como se ha descrito hasta el momento. Los reportes en la literatura de *Candida no albicans* han aumentado en los últimos años y en esta serie fue el microorganismo más frecuentemente aislado en hueso no vertebral; además, en esta muestra, se encontró sólo un caso de sensibilidad intermedia a fluconazol. A pesar de lo descrito en la literatura se encontró solamente un paciente con candidemia asociada con la osteomielitis,

que puede ser explicado por la exclusión de los casos de infecciones vertebrales. Para nuestro conocimiento, esta es la primera serie de casos de infección ósea no vertebral por *Candida* en Latinoamérica. Aún quedan muchos interrogantes por resolver y se requieren series de casos más grandes y estudios de cohorte para explorar factores de riesgo para la presentación de esta enfermedad.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses ni recibieron dinero de ninguna institución. El Hospital Pablo Tobón Uribe ofreció al grupo investigador todo el apoyo logístico necesario para llevar a cabo la recolección de datos y elaboración del artículo de investigación.

REFERENCIAS

1. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004; 364(9431):369-379.
2. Hogan A, Heppert VG, Suda AJ. Osteomyelitis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013; 133(9):1183-1196.
3. Schnettler R, Steinau H-U, Adams S. *Septic bone and joint surgery*. Stuttgart Germany ; New York: Thieme; 2010. xi, 313 p. p.
4. Hennequin C, Bouree P, Hiesse C, Dupont B, Charpentier B. Spondylodiskitis due to *Candida albicans*: report of two patients who were successfully treated with fluconazole and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(1):176-178.
5. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(4):523-530.
6. Yuste JR, Alfonso M, Bustos C, Quintana J, Rubio M, Villas C, *et al*. Iliac bone *Candida albicans* osteomyelitis in a patient with iliac crest bone autograft: a case report and review of the literature. *Infection*. 2012; 40(4):445-459.
7. Yener S, Topcu A, Manisali M, Comlekci A, Yesil S. *Candida albicans* osteomyelitis in a diabetic foot ulcer. *J Diabetes Complications*. 2009; 23(2):137-138.
8. Wellinghausen N, Moericke A, Bundschuh S, Friedrich W, Schulz AS, Gatz SA. Multifocal osteomyelitis caused by *Candida dubliniensis*. *J Med Microbiol*. 2009; 58(Pt 3):386-390.
9. Slenker AK, Keith SW, Horn DL. Two hundred and eleven cases of *Candida* osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 73(1):89-93.
10. Kaldau NC, Brorson S, Jensen PE, Schultz C, Arpi M. Bilateral polymicrobial osteomyelitis with *Candida tropicalis* and *Candida krusei*: a case report and an updated literature review. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(1):e16-22.
11. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeta ME, Capriles CH, Perez C, Nunez MJ, *et al*. *Candida albicans* osteomyelitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis*. 2004; 8(5):307-314.
12. Kohli R, Hadley S. Fungal arthritis and osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2005; 19(4):831-851.
13. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, *et al*. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). *Clin Infect Dis*. 2012; 55(10):1338-1351.
14. Tortorano AM, Rigoni AL, Biraghi E, Prigitano A, Viviani MA, Group F-ECS. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 non-albicans *Candida* isolates from blood. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52(4):679-682.
15. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST); Clinical breakpoints - fungi: Antifungal breakpoints. Version 4.1. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_4.1.
17. Bori G, Soriano A, Garcia S, Mallofre C, Riba J, Mensa J. Usefulness of histological analysis for predicting the presence of microorganisms at the time of reimplantation after hip resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89(6):1232-1237.
18. Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, Agudelo M, Salazar BE, Vesga O. Etiologic diagnosis of chronic osteomyelitis: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2006; 166(1):95-100.
19. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(10):1455-1460.
20. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16(5):445-452.
21. Ece G, Samlioglu P, Akkoçlu G, Atalay S, Kose S. The evaluation of the distribution of yeast like fungi '*Candida* Species' at a tertiary care center in western Turkey. *Int J Med Sci*. 2012; 9(7):617-620.
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., *et al*. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5):503-535.
23. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, *et al*. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(5):964-972.
24. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, *et al*. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(10):1221-1228.