
REPORTE DE CASO

Sección de la revista

**INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
CAUSADA POR *CANDIDA AURIS*
MULTIRRESISTENTE, TRATAMIENTO EMPÍRICO,
REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA
CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTION CAUSED
BY MULTI-RESISTANT *CANDIDA AURIS*,
NEWFANGLED AND EMPIRIC TREATMENT CASE
REPORT AND LITERATURE REVIEW
INFEÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
CAUSADA POR *CANDIDA AURIS*
MULTIRRESISTENTE, TRATAMENTO EMPÍRICO,
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

**Johan P. Serrato MD¹, Andrés Vargas R. MD¹, Diana Duarte MD¹
, Andrés Gutiérrez MD², Luis Rojas R MD. MSc.³**

¹ Residente de Neurocirugía. Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada. Servicio de Neurocirugía. Bogotá – Colombia

² Médico General. Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada. Servicio de Neurocirugía. Bogotá – Colombia.

³ Neurocirujano. Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada. Servicio de Neurocirugía. Bogotá – Colombia.

Autor de correspondencia

Johann Serrato MD, Servicio de Neurocirugía, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Cundinamarca, 111111, Colombia.

Dirección:

Tv 3ra # 49-00

Correo Electrónico:

jdserrato6@hotmail.com

Resumen

La infección por patógenos inusuales ha aumentado a nivel mundial, algunos de ellos son secundarios a infecciones de las cavidades craneales y factores asociados a procedimientos quirúrgicos. La *Candida Auris* multirresistente, es un patógeno emergente que causa graves complicaciones en el sistema nervioso central debido a la capacidad de evadir las defensas del huésped, la formación de "biofilm" y la producción de enzimas hidrolíticas, proteasas y hemolisinas que causan daño tisular y dificultan la erradicación del SNC a pesar del uso de antimicrobianos de amplio espectro como los azoles y la anfotericina-B requiriendo el uso de tratamientos empíricos y novedosos con equinocandinas.

El diagnóstico se realiza mediante cultivos de tejidos o fluidos y la tipificación se realiza por medio de métodos bioquímicos y moleculares como la PCR o la electroforesis. Su distribución se limitó a Asia, en las últimas décadas se han reportado algunos casos en India, Reino Unido, Norteamérica y su prevalencia está aumentando en países en desarrollo suramericanos como Colombia.

Presentamos a una mujer de 54 años que acude a urgencias por una hemorragia intracraneal que requirió drenaje quirúrgico con deterioro del estado neurológico asociado a infección multirresistente por *C. Auris* en SNC que requirió tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y empírico a largo plazo con la posterior resolución de la patogénesis.

Palabras clave: *Candida*, *C. Auris*, Ventriculitis, Sistema Nervioso Central, Biofilm.

Abstract

Infection by unusual pathogens are increasing worldwide, some of these are secondary to infections of skull cavities and factors associated to surgical procedures. Multi-resistant *Candida Auris*, is an emerging pathogen that causes severe complications in central nervous system given by the ability to evade host defenses, biofilm formation and the production of hydrolytic enzymes, proteases and hemolysins that cause tissue damage and make theme difficult to eradicate of CNS by the usage of broad-spectrum antimicrobials as azoles and B-amphotericin making specialist use of newfangled and empiric treatment with echinocandins. The diagnosis is made with tissue or fluid cultures and typing is performed by biochemical and molecular methods such as PCR or electrophoresis.

It's distribution was limited to Asia but in last decades some cases have been reported in India, United Kingdom, North America and it's prevalence is increasing in developing countries of South America as in Colombia. We present a 54 years old female that presents to emergency department with an ICH that requires surgical drainage with neurological status deterioration associated to multi-resistant *C. Auris* infection in CNS requiring long term broad spectrum antimicrobial and empirical therapy with resolution of pathogenesis.

Keywords: *Candida*, *C. Auris*, Ventriculitis, Central Nervous System, Biofilm.

Resumo

A infecção por patógenos incomuns tem aumentado em todo o mundo, alguns de les são secundários a infecções das cavidades cranianas e fatores associados a procedimentos cirúrgicos. A *Candida Auris* multirresistente é um patógeno emergente que causa sérias complicações no sistema nervoso central devido à capacidade de evadir as defesas do hospedeiro, a formação de "biofilme" e a produção de enzimas hidrolíticas, proteases e hemolisinas que causam danos aos tecidos e o tornam difícil erradicar no SNC apesar do uso de antimicrobianos de amplo espectro como azólicos e anfotericina B, exigindo o uso de tratamentos empíricos e novos com equinocandinas. O diagnóstico é feito por cultura de tecidos ou fluidos e a tipagem por métodos bioquímicos e moleculares, como PCR ou eletroforese. Sua distribuição foi limitada à Ásia, nas últimas décadas alguns casos foram relatados na Índia, Reino Unido e América do Norte, e sua prevalência está aumentando em países em desenvolvimento da América do Sul, como a Colômbia. A apresentamos uma mulher de 54 anos que foi ao pronto-socorro devido a uma hemorragia intracraniana que

necessitou de drenagem cirúrgica com deterioração do estado neurológico associada à infecção multirresistente por *C. auris* no SNC, que exigiu drenagem cirúrgica com deterioração do estado neurológico associada à infecção multirresistente por *C. auris* no SNC, e que exigiu tratamento antimicrobiano empírico de largo espectro de longo prazo com resolução subsequente da patogênese.

Palavras chave: Candida, C. Auris, Ventriculite, Sistema Nervoso Central, Biofilme.

Reporte de caso

Paciente femenina de 54 años de edad, quien consulta por cuadro clínico de 20 minutos de evolución consistente en alteración del estado de conciencia, con posterior afasia motora y cefalea intensa. En el examen físico de ingreso se evidenció desorientación en tiempo y espacio, inestabilidad para la marcha y hemiparesia severa. Por lo que se decide realizar escanografía cerebral simple observando hematoma intraparenquimatoso fronto-temporal izquierdo con drenaje ventricular (Figura 1).

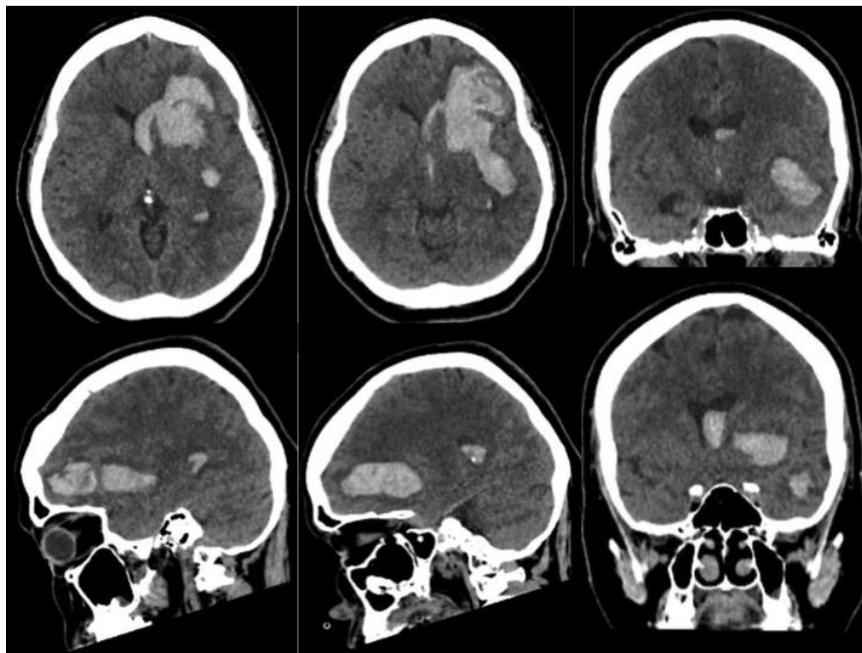


Figura 1. Tomografía simple de cráneo. Imagen propia de los autores. Se observa una tomografía simple de cráneo sin fracturas en tejidos óseos con presencia de hematoma intraparenquimatoso fronto-temporal izquierdo con

extensión a sistema ventricular principalmente afectando cuerno ventricular ipsilateral y tercer ventrículo.

Ante los hallazgos imagenológicos, se realiza Angio-TAC y arteriografía cerebral los cuales se encuentran dentro de límites normales. Sin embargo, debido a los hallazgos de hemorragia, importante efecto de masa y deterioro clínico, se considera realizar cirugía de urgencia para drenaje de hematoma y colocación de sistema de derivación ventricular externo (DVE).

Durante su manejo post-operatorio mediato se logra retiro de sistema del DVE. En la observación postquirúrgica en Unidad de cuidado intensivo (UCI) la paciente presenta deterioro neurológico agudo. Se realiza TAC de control evidenciando aumento de edema cerebral, y marcada desviación de línea media motivo por lo cual se realiza craniectomía descompresiva de urgencia; fue llevada a colocación de derivación ventrículo peritoneal (DVP) para manejo de la hidrocefalia comunicante obstructiva.

Dada su evolución neurológica, la paciente permanece en observación en UCI durante varios días donde presenta picos febriles de difícil manejo para lo cual se inician estudios paraclínicos de extensión, evidenciándose leucocitosis, PCR y procalcitonina elevada. Se descartan infecciones del tracto genitourinario, sistema gastrointestinal, sistema respiratorio, e infección de tejidos blandos, motivo por el cual se sospecha de infección del sistema nervioso central.

Se realiza punción lumbar con citológico y cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) documentando blastoconideas las cuales se evaluaron según colorimetría por sustratos por medio de estudio tipo MALDI-TOF (Figura 2).



Figura 2. (A,B) estudio por colorimetría MALDI-TOF en el cual se diferencian las proteínas y lípidos positivos para *C. Auris*. (C) prueba confirmatoria por PCR para *C. Auris* aportada por el INS de Colombia. Imagen propia de los autores

Seleccionando como organismo presente en la muestra *Candida Auris* con una probabilidad del 97% posterior a 17.9 horas de análisis del cultivo, reporte que es enviado al Instituto Nacional de Salud donde se practica estudio de la muestra por proteómica (PCR) confirmando diagnóstico de infección por este patógeno. Se considera inicialmente retiro de DVP, colocación de reservorio de Ommaya e inicio de manejo con anfotericina B liposomal durante 43 semanas y flucitosina durante 12 semanas, seguimiento de función renal y de cultivos de LCR hasta obtener 2 cultivos negativos seriados para la infección por este patógeno. Se considera la realización de nuevos estudios de LCR seriados, encontrando citoquímicos y cultivos negativos, se concluye erradicación del microorganismo. Se realiza colocación de nuevo dispositivo de DVP y se da egreso para continuar su rehabilitación integral.

Revisión de la literatura

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) se han descrito desde hace más de 2 décadas con una triada clásica de fiebre, rigidez nuchal y alteración del estado de conciencia, actualmente este cuadro clínico se presenta en menos del 50% de los casos (Herbert and Curtis, 2018). Se han encontrado infecciones por nuevos patógenos que a pesar de tener fármacos de amplio espectro son difíciles de combatir y erradicar, dentro de los que predominan las infecciones bacterianas, virales y en menor proporción las fúngicas (Jeffery-Smith *et al.*, 2018). En los últimos años las infecciones por hongos han aumentado en gran proporción, en especial por la familia de la *Candidaspp*, sus múltiples variantes se encuentran en el cuerpo humano asociada a mucosas como las del tracto gastrointestinal, la vagina y la boca, uno de los más emergentes es el subtipo *Candida auris* (Sarma and Upadhyay, 2017). Este patógeno se describió por primera vez en Tokio hace aproximadamente 10 años en el cultivo de secreción del conducto auditivo externo, se evidenció que este subtipo contaba con una conformación proteica, resistencia para crecimiento a temperaturas de hasta de 42°C, morfología variable y respuesta farmacológica diferente a la de *C. albicans* (Sears and Schwartz, 2017).

Su distribución se ha descrito principalmente en países de Asia, India y Europa, sin embargo existen reportes de caso en el cual el primer reporte se realizó en

Venezuela y se ha extendido a Colombia y algunos países de América latina, no se cuenta con una cifra exacta de su extensión ya que faltan muchos casos por reportar y ser diagnosticados por los métodos específicos para diferenciarla de sus otras cepas(Snyder and Wright, 2019).

La *C. auris* tiene una alta resistencia a manejo antifúngico, dentro de todos los espectros analizados para la *Candidaspp.* esta presenta la mayor resistencia al manejo farmacológico como los azoles, las equinocandinas y la anfotericina B; siendo la primera línea de manejo ante infecciones por este hongo las equinocandinas por la resistencia predominantemente por los azoles y la anfotericina B, sin embargo pueden ser usados de forma conjunta siempre con base en una equinocandina, se debe realizar un seguimiento estricto a estos pacientes con cultivos seriados para evidenciar una eventual resistencia y fallo terapéutico, la realización de estudios multicentricos y unicentricos han demostrado que el contagio por *C. auris* tiene predilección por la transmisión nosocomial(Snyder and Wright, 2019), hoy en día se están realizando estudios con el fin de extender las clases de medicamentos con el fin de conseguir una Concentración Mínima Inhibitoria (MIC por sus siglas en inglés) menor para control de la resistencia farmacológica de la *C. auris* que se ha encontrado asociado a la formación de biofilms y enzimas hidrolíticas(Cortegianiet al., 2018). Los factores de riesgo por *C. auris* se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales factores de riesgo para adquirir una infección por *C. Auris*.
Tabla realizada por los autores

FACTORES DE RIESGO
Ingreso o contacto con pacientes diagnosticados por infección por <i>Candida Auris</i>
Uso de antimicrobianos de amplio espectro y antimicóticos
Condiciones concomitantes como: cirugía reciente, portador de gastrostomía
Ingreso y estancia prolongada en UCI
Dispositivos invasivos como: catéteres venosos centrales, derivaciones y catéteres extracorpóreas, catéteres urinarios.

Su presentación clínica es variable y frecuentemente es difícil diferenciarla de otros tipos de infecciones sistémicas; en el SNC se asocia principalmente a los cambios comportamentales con compromiso severo del estado de conciencia, fiebre, alteración motriz con posturas anormales tipo descerebración o decorticación; en el citoquímico de LCR no se han encontrado elevación de

leucocitos, hiperproteínorraquia e hipoglucoorraquia, todos hallazgos inespecíficos que sugieren neuroinfección pero que son inespecíficos para *C. Auris*, microorganismo para el cual se debe realizar cultivo específico para hongos además de estudios específicos de las características bioquímicas del mismo (Cortegiani *et al.*, 2018).

El tratamiento de la neuro-infección por *C. auris* es un reto ya que las equinocandinas que se consideran el agente de primera línea para el manejo de este patógeno no cuentan con una adecuada penetrancia al sistema nervioso central, además la interpretación de los informes de susceptibilidad a los antimicóticos es difícil ya que no se han establecido puntos de corte para la MIC, adicionalmente *C. auris* es un microorganismo que genera biofilm por lo que su tratamiento en neuroinfección asociada a dispositivos como ventriculostomías o sistemas de derivación definitivos se hace un desafío. La terapia intraventricular con antimicrobianos para el manejo de patógenos multirresistentes incluidos hongos está bien establecida cuando la respuesta al tratamiento sistémico es pobre; con la ventaja teórica de lograr altas concentraciones en el SNC sin altas concentraciones sistémicas disminuye así el potencial de toxicidad; sin embargo, aún no se cuenta con un tratamiento estandarizado para el manejo de *C. auris* en SNC, se ha propuesto para el tratamiento de agentes micóticos como *C. albicans*, *C. auris* y *Scedosporium apiospermum*, caspofungina intratecal previa evaluación del perfil de resistencia in-vitro con buenos resultados. En cuanto a la prevención de infecciones nosocomiales por dicho patógeno se recomienda la adherencia a protocolos de prevención basados en el lavado de manos, aislamiento y equipos de protección personal como guantes y delantales ya que la evidencia demuestra que una vez el paciente está colonizado por *C. auris* es difícil erradicarlo completamente (Tunkel *et al.*, 2017; Cortegiani *et al.*, 2018).

El caso que reportamos se trata de una paciente que requirió una estancia prolongada en unidad de cuidado intensivo ya que presentó un ACV hemorrágico y posteriormente deterioro del estado de conciencia secundario a hidrocefalia comunicante manejada con DVE, reservorio de Ommaya y DVP, en quien se logró la erradicación completa de *C. auris* en LCR con Anfotericina B y Flucitocina intravenosa, sin acudir al antimicótico intratecal, por lo que se propone como una opción de tratamiento ante la infección por este tipo de patógenos.

Conclusión

El manejo de infecciones del SNC por hongos y patógenos multirresistentes se ha convertido en un desafío para los servicio tanto quirúrgicos como médicos en especial de infectología y medicina interna por su comportamiento en unidades de cuidado intensivo y de pacientes con estancia hospitalaria prolongada, su identificación es compleja y requiere de estudios especializados para su confirmación, dejando como prueba confirmatoria con más de un 97% de confiabilidad los estudios por PCR para micobacterias y en ocasiones que no se cuente con disponibilidad de este estudio, puede ser diagnosticado por pruebas de tipo MALDI-TOF, se plantea un manejo farmacológico variado de forma endovenosa con el fin de evitar la administración intratecal de estos fármacos, su prevención está basada en métodos de aislamiento, asepsia y antisepsia en área del cuidado de la salud ya que este se encuentra limitado a estancias hospitalarias sin embargo se considera que faltan más estudios con los que se pueda acreditar y estandarizar un tratamiento de elección específico.

Referencias

- Cortegiani, A. *et al.* (2018) 'Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*.', *Journal of intensive care*, Volume 6, p. 69. doi: 10.1186/s40560-018-0342-4.
- Herbert, R. and Curtis, C. (2018) 'Commonly encountered central nervous system infections in the neurointensive care unit', *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, Volume 19(3), pp. 87–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.12.002>.
- Jeffery-Smith, A. *et al.* (2018) 'Candida auris: a Review of the Literature.', *Clinical microbiology reviews*, Volume 31(1). doi: 10.1128/CMR.00029-17.
- Sarma, S. and Upadhyay, S. (2017) 'Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*.', *Infection and drug resistance*, Volume 10, pp. 155–165. doi: 10.2147/IDR.S116229.
- Sears, D. and Schwartz, B. S. (2017) 'Candida auris: An emerging multidrug-resistant pathogen.', *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, Volume 63, pp. 95–98. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.017.
- Snyder, G. M. and Wright, S. B. (2019) 'The Epidemiology and Prevention of *Candida auris*.', *Current infectious disease reports*, Volume 21(6), p. 19. doi:

10.1007/s11908-019-0675-8.

Tunkel, A. R. *et al.*(2017) '2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis.', *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, Volume 64(6), pp. e34–e65. doi: 10.1093/cid/ciw861.