

Aislamiento de *Rhodotorula sp.* en un paciente críticamente enfermo. Descripción de un caso y revisión de la literatura

Nancy Cure Ruiz MD.*,
Andrés F. Cardona Zorrilla MD.**

Introducción

Los reportes de infecciones micóticas diseminadas debido a los miembros del orden criptococales se han limitado al *Cryptococcus* y *Candida*. La *Rhodotorula* es una levadura encontrada en la piel, esputo y excretas de los seres humanos. Morfológica y bioquímicamente se caracteriza por producir un llamativo pigmento rojizo, no asimilar el inositol y tener ocasionalmente rudimentarios pseudomicelios (1-4). Las infecciones causadas por este agente son infrecuentes en la práctica clínica. Algunos centros especializados en cáncer reportan series de casos en las décadas anteriores a 1980 (2).

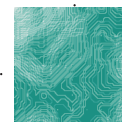
La Clínica Mayo reportó 10 casos de infección por esta levadura entre 1970 y 1980, nueve de los cuales eran pacientes con diversas enfermedades subyacentes (cáncer, leucemia, enfermedad pulmonar crónica, herida por arma de fuego y endocarditis). La mitad de los pacientes comprometidos murieron, y de los supervivientes, dos recibieron tratamiento con Anfotericina B. (5)

Descripción del caso

Se trata de un paciente de 28 años de sexo masculino quien ingresa al Instituto Nacional de Cancerología por un cuadro de nueve meses de evolución de dolor glúteo bilateral que se irradia a miembros inferiores. Refería además sensaciones disestésicas en el dorso de la lengua y disartria, asociadas a fiebre de 39° C, diarrea y vómito ocasional. Por los síntomas anteriores consulta a un centro hospitalario donde hicieron el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, por lo cual inician tratamiento con Ciclofosfamida, Daunorrubicina, Vincristina, Prednisona y L-Asparaginasa. Durante el periodo temprano pos-quimioterapia remiten para manejo integral. Al ingreso se encuentra paciente con síndrome de lisis tumoral e insuficiencia renal aguda secundaria a nefropatía por uratos. Presenta acidemia metabólica de origen renal (gases arteriales con PH: 7.17 y HCO₃ de 10,9 meq./L que en controles posteriores desciende hasta 4 meq/L, creatinina 5,6 mg/ml. y BUN 60 mg/ml), y

* Departamento de Medicina Interna, Sección de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Santafé de Bogotá, Colombia.

** Departamento de Epidemiología, registro e investigación clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Santafé de Bogotá, Colombia



neutropenia febril pos-quimioterapia (38,8° C) por lo que se decide iniciar tratamiento antibiótico con Ceftriaxona. Se practican hemocultivos seriados reportados como 1 de 3 positivo para cocos Gram positivos, lo que se considera contaminación y se decide continuar la terapia antes mencionada. Como parte del soporte metabólico se lleva a hemodialisis con mejoría clínica y paraclínica del estado anteriormente descrito. Al tercer día de hospitalización se observa hemorragia de vías digestivas altas, por lo que se practica endoscopia en donde se encuentra esofagitis erosiva aguda grado III, gastritis antral y úlcera duodenal activa Forrest IIB. Concomitantemente se solicitan nuevos hemocultivos por persistencia del cuadro febril, los cuales son reportados como negativos tras dos días de incubación y cinco de tratamiento con ceftriaxona.

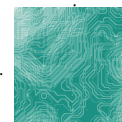
Tres días después el paciente persiste neutropénico febril, con deterioro progresivo del estado general y signos de dificultad respiratoria asociada a transfusión de plaquetas por lo cual es llevado a la unidad de cuidado intensivo. Se practican nuevos hemocultivos donde se documentan levaduras sospechosas de *Candida spp* por lo que se inicia tratamiento con fluconazol a altas dosis (600 mg cada 12 horas). Egresado de la unidad de cuidado intensivo después de dos días por encontrarse estable desde el punto de vista respiratorio, con mejoría progresiva de la insuficiencia renal y persistencia del cuadro febril. Dos días después de la salida de UCI se documenta lesión eritematosa en muslo derecho con empastamiento local, por lo que se asocia Vancomicina al tratamiento antibiótico. Se practica ecografía de tejidos blandos donde se evidencia alteración en la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo, atribuible a edema por proceso inflamatorio infiltrativo, sin evidencia aparente de colecciones. Al siguiente día presenta nuevos episodios de diarrea intermitente, encontrándose en coprológico trofozoitos de *Entamoeba histolytica*. Se adiciona Metronidazol, después de lo cual hay disminución progresiva de las cifras de temperatura, asociada a ligera recuperación en el conteo leucocitario. En coprocultivo y hemocultivo de control tomado por

catéter se aísla *Klebsiella pneumoniae* por lo que se suspende ceftriaxona después de once días de tratamiento, se inicia Imipenem y se continúa vancomicina, metronidazol y fluconazol.

El reporte de hemocultivo anterior positivo para *Candida spp*, es modificado por el laboratorio debido al crecimiento de hongo pigmentado compatible con *Rhodotorula sp*. Se decide suspender el fluconazol después de 6 días de tratamiento y se inicia Anfotericina B, dosis interdiarias (50 mg. cada 48 horas). Se decide asociar Itraconazol oral como tratamiento complementario. Debido a la evolución negativa del paciente y el incremento en la curva térmica, se solicitan nuevos hemocultivos 3 días después de iniciarse el manejo antibiótico con Imipenem, en los que se encuentra *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido, resistente a Imipenem y sensible a Ciprofloxacina, por lo que se modifica nuevamente el esquema antes descrito. El paciente presenta deterioro progresivo de su estado general, se documenta celulitis en tórax anterior, próxima a inserción de catéter central, persisten episodios de diarrea cuantiosa con membranas, interrogándose posibilidad de colitis pseudomembranosa. Se solicita nuevo coprocultivo, reportado con más de 100.000 UFC para *Candida tropicalis*. El paciente fallece neutropénico febril, en shock séptico refractario a las medidas terapéuticas de soporte y al manejo antiinfeccioso empleado en el momento con ciprofloxacina, metronidazol, anfotericina B, Itraconazol y Vancomicina.

Revisión Histórica

Hasta 1969 la literatura había reportado 10 casos de enfermedad clínica causada por este patógeno, algunas de estas comunicaciones relatan la enfermedad causada por *Rhodotorula* como un choque potencialmente tratable (1,2). En 1960 Louria y colaboradores reportaron un caso de fungemia causada por *Rhodotorula* en un paciente con endocarditis bacteriana subaguda. Durante la necropsia se encontraron lesiones causadas por *Rhodotorula* sobre la válvula aórtica, confirmadas posteriormente por



cultivos selectivos (4). En 1962 Shelbourne y Carey publicaron el caso de un paciente diabético de 56 años con endocarditis por *Staphylococcus* en el que se aislaron en hemocultivos seriados *Rhodotorula*; el tratamiento empleado fue Anfotericina B, con el cual se consiguió una adecuada respuesta terapéutica (6). El mismo año, Hutter y Collins en 20 años de revisión de infecciones micóticas oportunistas en pacientes con cáncer, encontraron 2 hemocultivos positivos para *Rhodotorula*.

Algunos de los casos descritos en la literatura tienen características poco usuales, Knoth, en 1955, describió una infección en tejidos blandos en la cara de un niño de dos años, causada por *Rhodotorula rubra*. De la misma forma, en 1960 Riopedre encontró un caso de *Rhodotorula* en líquido cefalorraquídeo, heces y exudado faríngeo de un neonato de tres meses hospitalizado en la unidad de cuidado intensivo (1). En 1972, Jennings y Bennett realizaron un recuento de 8.062 muestras cultivadas en los laboratorios de microbiología del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, encontrando 45 casos de *Rhodotorula rubra*, siete de *Rhodotorula minuta*, tres de *Rhodotorula aurantiaca*, uno de *Rhodotorula glutinis* y uno de *Rhodotorula pilimanae*. Tras esta revisión se observó que el sitio más frecuente de aislamiento era la materia fecal, con un 26% de incidencia (7). En una importante serie del Memorial Sloan Kettering Cáncer Center realizada entre 1985 y 1989, se encontraron 25 casos de sepsis relacionada a catéter causada por diferentes cepas de *Rhodotorula*, identificadas con el uso de pruebas convencionales de morfología y producción de pigmento, asimilación de nitratos y carbono, fermentación y producción de ureasa. La cepa identificada con mayor frecuencia correspondió a *Rhodotorula rubra*, seguida de *Rhodotorula minuta* (2). Otra de las características interesantes de este estudio, fue el hallazgo de infecciones concomitantes por otros organismos entre los cuales se destacaron *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Candida*, *Staphylococcus* y *Enterococcus faecalis* (2).

Factores de riesgo

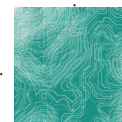
En la gran mayoría de las revisiones el único factor de riesgo identificado fue el uso de catéteres venosos centrales por largos períodos de tiempo. Kiehn y colaboradores niegan la importancia de la duración del período de hospitalización, enfermedades de base, edad y sexo como factores predisponentes para el desarrollo de fungemia por *Rhodotorula* (2). Otros reportes tienen en cuenta la importancia de enfermedades concurrentes como las linfoproliferativas, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, SIDA y otras (4). Algunos estudios en animales indican que la *Rhodotorula* es un agente poco virulento comparado con la *Candida parapsilopsis*, *Candida guilliermondii* y *Candida glabrata*. De manera contraria, se encuentra en la clínica que las fungemias causadas por este agente usualmente tienen un comportamiento agresivo (4).

Síntomas y mortalidad

Los pacientes suelen ser asintomáticos, siendo el hallazgo de *Rhodotorula* incidental. En algunas ocasiones la presentación fue sintomática, teniendo como signos más frecuentes la fiebre, escalofríos, taquicardia y alteraciones en la esfera mental. En un 40% de los casos hubo hipotensión asociada, y en un número similar se consideró la sepsis por Gram negativos como factor acompañante (7). La mortalidad fue del 50% en los casos más severos. De manera llamativa, sólo en pocas de las autopsias realizadas se pudo aislar el patógeno descrito. En estos casos el hallazgo se hizo en válvulas cardíacas de pacientes con endocarditis concomitante. (7)

Infecciones en pacientes en diálisis

La peritonitis es una complicación mayor de la diálisis peritoneal. Algunos reportes presentan incidencias del 3% al 10% con sistemas manuales, y del 0.1% al 1.5% en pacientes con dispositivos automáticos. Los agentes causales



más frecuentes son los cocos Gram positivos y en especial las especies de *Staphylococcus*. Los hongos como el *Fusarium*, *Aspergillus*, *Trichosporum*, y otros como la *Nocardia asteroides* son infrecuentes en el desarrollo de tal entidad. En un centro médico de Columbia (Department of Medicine, University of Missouri Medical Center, Columbia) se reportaron cuatro casos de pacientes que se encontraban en tratamiento con diálisis peritoneal e infecciones causadas por hongos, entre ellos *Candida* y *Aspergillus* ocuparon los primeros lugares en frecuencia (8). Eisenberg y colaboradores reportaron en 1983, 30 casos de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, de ellos siete habían presentado infecciones fúngicas (intrabdominales), tres causadas por *Rhodotorula rubra*. El primer paciente presentó infecciones intrabdominales múltiples tras la colocación del catéter de diálisis, para lo cual se administraron antibióticos intraperitonealmente. En cultivos posteriores se aisló *Rhodotorula rubra* sensible a Anfotericina B.

Tratamiento

Existe una gran discusión acerca del tratamiento indicado para infecciones causadas por *Rhodotorula* debido a la baja frecuencia de presentación y a los diferentes esquemas terapéuticos empleados con anterioridad. La mayor controversia se encuentra en la importancia de

la remoción del catéter y en la terapia antifúngica sistémica (2,9). Goldani y colaboradores sugieren el uso de Anfotericina B a dosis de 0,6 mg/Kg/día por 25 días, sin remoción del catéter, en pacientes con SIDA e infección por *Rhodotorula minuta*. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* para este germen revelaron una concentración inhibitoria mínima mayor de 100 mcg/ml para fluconazol y de 1,2 mcg/ml para Anfotericina B (3). Kiehn y colaboradores encontraron un patrón bimodal *in vitro* de susceptibilidad al fluconazol, con concentraciones inhibitorias mínimas de 6.4 mcg/ml para un aislamiento, 12.5 mcg/ml para 3 y mayor de 100 mcg/ml para cinco aislamientos de *Rhodotorula* (2). Lui y colaboradores sugieren en pacientes con SIDA el uso de Anfotericina liposomal (5 mg/Kg/día), seguida de controles con hemocultivos periféricos y a través de catéter central en forma seriada, hasta obtener esterilidad completa de las muestras (9). En algunos estudios se contempla el uso de cinco-fluocitocina como tratamiento de elección, debido a la mayor susceptibilidad de algunas de las cepas. El uso de Anfotericina B más rifampicina ha sido ocasional, al igual que con el ketoconazol, miconazol e itraconazol (2).

En conclusión, la *Rhodotorula* parece tener bajas concentraciones inhibitorias mínimas para Anfotericina B y no se han reportado cepas resistentes a este medicamento (3).

Referencias

1. **Leeber DA, Irwin S.** *Rhodotorula* fungemia presenting as "Endotoxic shock". Arch. Intern. Med. 1969; 123: 78-81.
2. **Kiehn TE, Gorey E, Brown AE.** Sepsis due to *Rhodotorula* related to use of indwelling central venous catheters. Clin Infect Dis 1992; 14: 841-46.
3. **Goldani LZ, Craven DE, Sugar AM.** Central venous catheter infection with *Rhodotorula minuta* in a patient with AIDS taking suppressive doses of fluconazole. J Med & Vet Mycol 1995; 33: 267-70.
4. **Louria DB, Blevis A, Armstrong D.** Fungemia caused by nonpathogenic yeasts. Arch Intern Med 1967; 119: 247-252.
5. **Pien FD, Thompson RL, Deye D.** *Rhodotorula* septicemia (Two cases and review of the literature). Mayo Clin Proc 1980; 55: 258-260.
6. **Eisenberg ES, Alpert BE, Weiss RA.** *Rhodotorula rubra* peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Med 1983; 75: 345-52.
7. **Jennings AE.** The isolation of red yeast like fungi in a diagnostic laboratory. J Med Microbiol 1972; 5: 391-4.
8. **Arfania D, Everett DE, Nolph KD.** Uncommon causes of peritonitis in patient undergoing peritoneal dialysis. Arch Intern Med 1981; 141: 61-64.
9. **Lui AY, Turett GS, Karter DL.** Amphotericin B lipid complex therapy in AIDS patient with *Rhodotorula rubra* fungemia. Clin Infec Dis 1998; 27: 892-3.