



Peritonitis fúngica por *Rhodotorula mucilaginosa* en una paciente en diálisis peritoneal automatizada. Revisión de la literatura

Fernando J. Verdugo, Eduardo Briones, Lorena Porte, José Amaro y Alberto Fica

Hospital Militar de Santiago,
Santiago, Chile.
Servicio de Medicina (FJV), Servicio de Nefrología (EB), Laboratorio Clínico (LP), Servicio de Infectología (AF).

Universidad de Chile.
Programa de Microbiología,
Instituto de Ciencias Biomédicas,
Facultad de Medicina (JA).

Conflicto de interés: ninguno.
Financiamiento: ninguno.

Recibido: 1 de septiembre de 2015
Aceptado: 28 de enero de 2016

Correspondencia a:
Fernando J. Verdugo
fjverdugo@miuandes.cl

Fungal peritonitis due to *Rhodotorula mucilaginosa* in a patient with automated peritoneal dialysis. Literature review

Fungal peritonitis is a major complication of peritoneal dialysis associated with high mortality. Most survivors have a high rate of abandonment of peritoneal dialysis. We report a case of fungal peritonitis due to an unusual agent. An 83 year-old woman, with a history of type 2 diabetes mellitus and multiple episodes of bacterial peritonitis associated to technical flaws in the implementation of automated peritoneal dialysis, was admitted due to abdominal pain and cloudy peritoneal fluid. *Rhodotorula mucilaginosa* was identified in the peritoneal fluid by MALDI-TOF. She was treated with catheter removal and oral posaconazole for 14 days showing clinical resolution and non-recurrence.

Key words: Peritoneal dialysis, peritonitis, MALDI-TOF, *Rhodotorula*, *Posaconazole*.

Palabras clave: Diálisis peritoneal, peritonitis, MALDI-TOF, *Rhodotorula*, posaconazol.

Introducción

La peritonitis es una complicación mayor de la diálisis peritoneal. La mayoría es de etiología bacteriana. Las peritonitis fúngicas corresponden a 5-10% de los casos¹⁻³. Se caracterizan por presentar una alta mortalidad cercana a 25%³. Aquellos pacientes que sobreviven, presentan a menudo un daño irreversible o esclerosis de la membrana peritoneal, complicación responsable del retiro de esta terapia en 40% de los casos³. Se describe un caso clínico de una peritonitis fúngica por un agente infrecuente.

Caso clínico

Mujer de 83 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, con buen control metabólico, enfermedad renal crónica etapa 5 con diuresis residual por nefropatía diabética; diabetes mellitus tipo 2 con buen control metabólico; cardiopatía coronaria en tratamiento y portadora de un marcapasos por enfermedad del nodo sinusal. Recibió terapia de reemplazo renal con hemodiálisis por cuatro años, y que posteriormente pasó a diálisis peritoneal (DP) por catéter Tenckhoff por complicaciones secundarias (trombosis de tres fístulas arterio-venosas y disfunción de catéteres de diálisis). Desde el inicio de la DP presentó al menos dos episodios de peritonitis atribuido a una mala técnica de conexión. El último episodio

había sido tratado de forma ambulatoria con vancomicina y ceftazidima intraperitoneal. Llevando cuatro años de DP consultó en nuestro centro asistencial por un cuadro clínico de una semana de evolución, con dolor abdominal sordo, difuso y progresivo, de intensidad moderada y asociado a distensión abdominal. No refería sensación febril ni calofríos. Con ausencia de deposiciones durante los últimos tres días, sin otros síntomas. Al examen físico se encontraba hemodinámicamente estable, afebril, con rigidez abdominal y signos de irritación peritoneal. En los exámenes de laboratorio del ingreso destacó una elevación de los parámetros inflamatorios (Figura 1). La tomografía axial computada (TAC) evidenció cambios inflamatorios en el peritoneo adyacente al catéter de DP sin otras alteraciones. Se realizó estudio de líquido peritoneal, el cual era de aspecto grumoso, destacando en el examen citoquímico una leucocitosis de predominio polimorfonuclear (recuento 235 células/mm³ con 65% polimorfonucleares). Se realizaron cultivos del líquido peritoneal en placa de agar chocolate y en botella de hemocultivo automatizado (BacT/Alert, bioMérieux) según el protocolo local. Se inició tratamiento empírico con ciprofloxacina intravenosa en dosis ajustadas a DP automatizada (DPA) y se administró además una dosis única de vancomicina intravenosa y de ceftazidima y vancomicina por vía intraperitoneal.

La paciente evolucionó con una disminución del dolor abdominal, afebril, manteniendo salida de líquido hemático por el catéter, de forma intermitente. Se realizaron con-



troles de parámetros inflamatorios sistémicos los que no presentaron mejoría (días 1 a 3 en Figura 1), persistiendo un líquido peritoneal grueso con predominio linfocitario (recuento de 200 céls/mm³ con 65% linfocitos). A las 72 h de evolución, se pesquisó el desarrollo de una levadura de aspecto liso y coloración rosada en una placa de agar chocolate sembrado con la muestra directa. La misma levadura se desarrolló en subcultivos en agar Sabouraud (Figura 2) y ChromID Candida Agar (bioMérieux). Se identificó el mismo agente desde un frasco de hemocultivo inoculado directamente con líquido peritoneal, luego de un traspaso a las 72 h de inoculación a agar chocolate y agar Chrom ID CPS (bioMérieux). No se identificaron bacterias en ningún cultivo. Se inició fluconazol oral de forma empírica, ajustado a dosis de DP en espera de la tipificación del agente. La terapia con ciprofloxacina se suspendió al quinto día y no se volvieron a administrar nuevas dosis de vancomicina intravenosa ni antimicrobianos intraperitoneales.

La levadura se identificó por tarjeta YST de Vitek 2 compact (bioMérieux) como *Rhodotorula mucilaginosa* pero con <99% de certeza. La tipificación se confirmó por espectrometría de masas (MALDI-TOF) con un equipo Vitek MS (bioMérieux) que permite discriminar tres diferentes especies de este género y que señaló *R. mucilaginosa* con un score de 99,9. Considerando el agente implicado y los signos sugerentes de esclerosis peritoneal en la TAC, se decidió retirar el catéter de DP al quinto día del ingreso. La biopsia mostró un proceso inflamatorio del peritoneo pero con tinción de Grocott negativa para hongos. Tomando en cuenta la resistencia reportada de este agente para fluconazol, se inició posaconazol oral 400 mg, fraccionado cada 12 h, el que se mantuvo por 14 días. Se observó una respuesta clínicamente favorable, con disminución de los parámetros inflamatorios en los controles subsiguientes (Figura 1). Respecto del manejo de la insuficiencia renal crónica, se instaló un catéter venoso central tunelizado para hemodiálisis, sin complicaciones posteriores. Fue dada de alta hospitalaria con tratamiento antifúngico con posaconazol oral. La susceptibilidad a diferentes compuestos fue establecida en forma posterior mediante microdilución en caldo. La paciente evolucionó asintomática y con parámetros inflamatorios normales a un año de seguimiento.

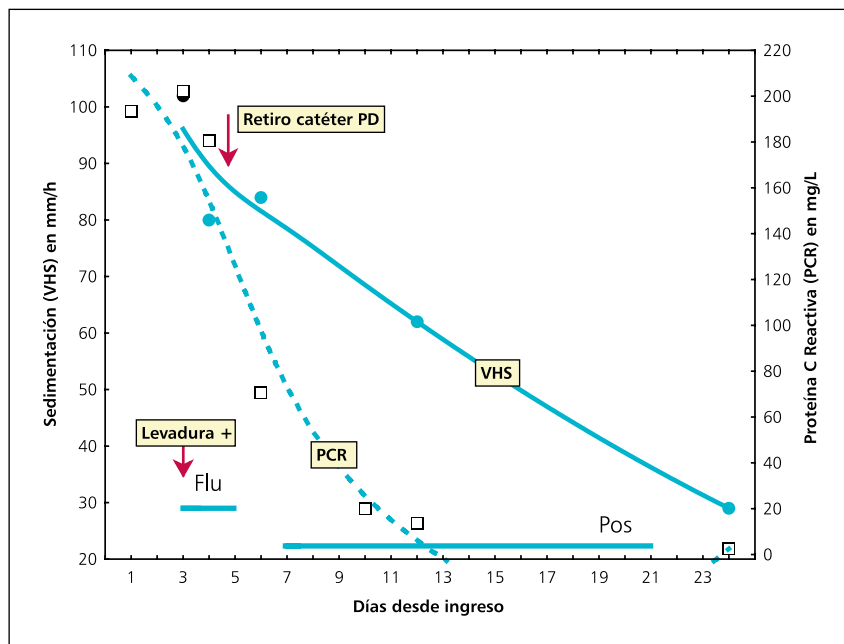


Figura 1. Evolución de parámetros inflamatorios según acciones terapéuticas en caso de peritonitis por *Rhodotorula mucilaginosa*. Flu (período en terapia con fluconazol) y Pos (período con posaconazol). PD (peritoneodiálisis), PCR (proteína C reactiva), VHS (velocidad de eritrosedimentación).

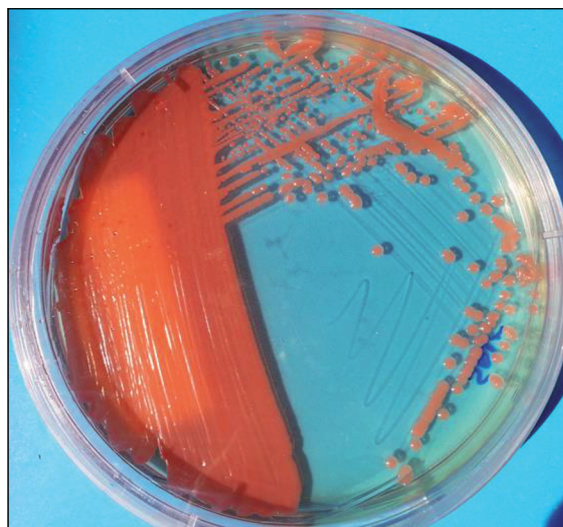


Figura 2. Cultivo de *Rhodotorula mucilaginosa* en placa de agar Sabouraud Dextrosa incubado a 37 °C por 24 h. Obsérvese el color rosado de las colonias.

Discusión

Las peritonitis fúngicas son causadas principalmente por agentes del género *Candida*³. Dentro de las series clínicas de peritonitis fúngica asociada a DP peritoneal, las infecciones por *Rhodotorula* spp. son infrecuentes, con una prevalencia menor a 2,5% de los casos^{1,2}. Estas levaduras son consideradas agentes de baja virulencia en

comparación a otros hongos y actúan como oportunistas en pacientes con inmunosupresión de cualquier causa, portadores de algún cuerpo extraño o con uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro^{4,5}. En la Tabla 1 se resumen los casos publicados de peritonitis fúngica por *Rhodotorula* spp⁶⁻¹². En general, la peritonitis por *Rhodo-*



Tabla 1. Reportes de peritonitis asociada a diálisis peritoneal causados por *Rhodotorula* sp

Autor/referencia	Género	Edad años	Co-morbilidad	ATB	Tratamiento	Desenlace
Eisenberg ⁶	M	16	No	Sí	RC + Anfo IP	Curación + HD
Eisenberg ⁶	M	50	DM2	Sí	RC + Anfo IP	Curación + HD
Eisenberg ⁶	M	59	No	Sí	RC + Keto VO	Muerte*
Flanigan ⁷	M	31	No	Sí	RC + Anfo IP	Curación + HD
Wong ⁸	M	3	No	Sí	RC + Anfo IP	Curación + DP
Pennington ⁹	F	37	VIH	Sí	RC + Anfo EV	Curación + HD
Asim ¹⁰	M	50	No	No	RC + Anfo EV	Curación + HD
De Zoysa ¹¹	M	69	No	Sí	Keto VO	Curación + DP
Soylu ¹²	F	4	No	No	RC + Anfo IP	Curación + HD
Ünal ¹³	F	51	No	Sí	RC + Anfo EV	Curación + HD
Esta comunicación	F	83	DM2	Sí	RC + Posa VO	Curación + HD

M: masculino. F: femenino. Edad en años. DM2: diabetes mellitus tipo 2. VIH: virus inmunodeficiencia humano. ATB: Uso previo de antibacterianos. RC: Retiro del cateter de dialisis peritoneal. Anfo IP: anfotericina B intraperitoneal. Anfo IV: anfotericina B intravenosa. Ket VO: ketoconazol vía oral. Posa VO: Posaconazol vía oral. HD: Hemodiálisis. DP: Diálisis peritoneal. *Muerte por neumonía asociada a cuidados de salud.

Tabla 2. Concentración inhibitoria mínima de antifúngicos para *Rhodotorula mucilaginosa* en µg/mL

	Eisenberg ⁶	Ünal ¹³	Ellis ¹⁴	Este caso
Anfotericina B	0,01	0,13	0,50	0,12
Fluconazol	ne	256,0	> 64,0	64,0
Ketoconazol	0,10	0,06	ne	ne
Itraconazol	ne	2,0	2,0	0,12
Voriconazol	ne	0,5	2,0	0,50
Posaconazol	ne	ne	ne	0,25
Caspofungina	ne	32,0	> 16,0	2,0
Anidulafungina	ne	ne	ne	2,0
Micafungina	ne	ne	ne	2,0

ne: no efectuado.

torula se presenta, tanto en población pediátrica como adulta, con uso de antimicrobianos de amplio espectro en 80% de los casos como potencial factor de riesgo y sólo en 20% de los casos se describe una co-morbilidad asociada a grados variables de inmunosupresión (VIH, diabetes mellitus tipo 2)^{6,9}. Creemos que en nuestra paciente esta levadura tuvo un rol patogénico debido a que se asoció a síntomas, a alteraciones del líquido peritoneal, fue identificada en dos cultivos diferentes sin otros agentes aislados y hubo además, alteraciones en el estudio de

imágenes y en el análisis histológico.

La identificación de este agente como causante de peritonitis obliga a un ajuste en el manejo antifúngico. Existen escasas publicaciones de pruebas de susceptibilidad *in vitro* para *R. mucilaginosa* (Tabla 2). Estos señalan una alta resistencia a fluconazol (CIM₉₀ > 64 µg/ml) y equinocandinas (CIM₉₀ ≥ 16 µg/ml)^{13,14}. La anfotericina B, el antifúngico más utilizado en infecciones por este agente (Tabla 2), presenta una CIM menor (CIM₉₀ ≤ 0,5 µg/ml) pero puede asociarse a un riesgo aumentado de deterioro de la función renal residual. A pesar de presentar concentraciones inhibitorias mínimas bajas, existen pocos reportes del manejo de infección por *Rhodotorula* con otros triazoles incluyendo ketoconazol^{5,6,11}. De acuerdo a nuestro conocimiento, éste sería el primer caso tratado con posaconazol. Esta decisión fue respaldada por el valor elevado de CIM obtenido para fluconazol mediante microdilución en caldo según las pautas del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) M27 A3 y M27 S4 (Tabla 2).

El retiro del catéter se ha asociado a una menor mortalidad de pacientes con peritonitis fúngica, siendo la conducta actualmente recomendada por la Sociedad Internacional de DP³. Considerando la imposibilidad de realizar una nueva fístula arterio-venosa y con deterioro en accesos vasculares, se intentó mantener el catéter de DP. Sin embargo, al identificarse la presencia de *R. mucilaginosa*, se decidió retirar el catéter. En 90% de los casos comunicados ésta ha sido la conducta terapéutica preferida en el manejo de peritonitis por



Rhodotorula spp., abandonándose definitivamente la DP como terapia de remplazo renal en 88% de estos pacientes (Tabla 1).

En conclusión, *Rhodotorula* sp es un agente infrecuente de peritonitis en pacientes con DP que puede fácilmente ser sospechado por la coloración rosada de la colonia que origina su nombre. Su identificación requiere un ajuste del tratamiento antifúngico, debido a su resistencia intrínseca a fluconazol y equinocandinas. El tratamiento requiere la remoción del catéter de DP.

Agradecimientos. A Cecilia Tapia del Programa de Microbiología, Instituto de Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile por la revisión crítica del manuscrito.

Resumen

La peritonitis fúngica es una complicación mayor de la diálisis peritoneal, con una alta mortalidad asociada y la mayoría de los sobrevivientes presentan una alta tasa de abandono de diálisis peritoneal como terapia de remplazo renal. Se presenta un caso de peritonitis fúngica por un agente infrecuente. Mujer de 83 años, diabética con múltiples episodios de peritonitis bacteriana asociada a fallas técnicas en la ejecución de diálisis peritoneal automatizada, ingresa por cuadro clínico de dolor abdominal y líquido peritoneal turbio. Se confirmó la presencia de *Rhodotorula mucilaginosa* en líquido peritoneal mediante MALDI-TOF. Fue tratada con retiro del catéter y posaconazol oral por 14 días, presentando una evolución favorable.

Referencias bibliográficas

- 1.- Wang A Y, Yu A W, Li P K, Lam P K, Leung C B, Lai K N, et al. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1183-92.
- 2.- Bibashi E, Memmos D, Kokolina E, Tsakiris D, Sofianou D, Papadimitriou M. Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis during an 11-year period: report of 46 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 927-31.
- 3.- Li P K, Szeto C C, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo A E, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 Update. *Perit Dial Int*. 2010; 30: 393-423.
- 4.- Wirth F, Goldani L Z. Epidemiology of *Rhodotorula*: an emerging pathogen. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012; 2012: 465717.
- 5.- Tuon F F, Costa S F. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 135-40.
- 6.- Eisenberg E S, Alpert B E, Weiss R A, Mittman N, Soeiro R. *Rhodotorula rubra* peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1983; 75: 349-52.
- 7.- Flanigan M, Anderson D, Freeman R M. Peritoneal dialysis complicated by fungal peritonitis and peritoneal fibrosis. *Am J Med* 1984; 76: A113-A125.
- 8.- Wong V, Ross L, Opas L, Lieberman E. *Rhodotorula rubra* peritonitis in a child undergoing intermittent cycling peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 1988; 157: 393-4.
- 9.- Pennington J C 3rd, Hauer K, Miller W. *Rhodotorula rubra* peritonitis in an HIV+ patient on CAPD. *Del Med J* 1995; 67: 184.
- 10.- Asim M, Meigh J A, Farr M J. Fungal peritonitis caused by *Candida parapsilosis* and subsequently *Rhodotorula glutinis* in a CAPD patient. *Perit Dial Int* 1999; 19: 183.
- 11.- de Zoysa J R, Searle M, Lynn K L, Robson R A. Successful treatment of CAPD peritonitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Perit Dial Int* 2001; 21: 627-8.
- 12.- Soylu A, Demircioglu F, Turkmen M, Yucesoy M, Kavukcu S. Unusual cause of peritonitis during peritoneal dialysis. *Rhodotorula rubra* and amphotericin B. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1426-8.
- 13.- Ünal A, Koc A N, Sipahioglu M H, Kavuncuoglu F, Tokgoz B, Buldu H M, et al. CAPD-related peritonitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Perit Dial Int* 2009; 29: 581-2.
- 14.- Ellis D, Davis S, Alexiou H, Handke R, Bartley R. *Rhodotorula mucilaginosa*. En: Bartley R (Ed.). *Description of Medical Fungi*, 2nd ed. Adelaide, Nexus Print Solutions, 2007: 127.