



Revista Iberoamericana de Micología

www.elsevier.es/reviberoammicol



Nota

Infección nosocomial por *Trichosporon asahii* en un paciente quemado crítico



Luis Tamayo Lomas^{a,*}, Marta Domínguez-Gil González^b, Ana Isabel Martín Luengo^a,
José María Eiros Bouza^b y José María Piqueras Pérez^c

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^c Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de enero de 2014

Aceptado el 4 de julio de 2014

On-line el 20 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Trichosporon asahii

Trichosporonosis

Patógeno emergente

Paciente crítico

Quemado

Antifúngicos

R E S U M E N

Antecedentes: La infección fúngica invasiva es una causa importante de morbilidad en los pacientes con quemaduras graves. Los avances en el tratamiento del paciente quemado crítico han llevado a una supervivencia mayor, pero, a su vez, a un aumento de las complicaciones sépticas, en especial de las infecciones fúngicas, con un incremento de las infecciones por diferentes especies de *Candida*. Sin embargo, algunos hongos oportunistas, como *Trichosporon asahii*, están emergiendo como causa importante de infección nosocomial.

Caso clínico: Presentamos un caso de infección nosocomial por *T. asahii* en un paciente quemado crítico tratado de forma exitosa con voriconazol. El tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas en el paciente quemado, desde su diagnóstico hasta la elección de la mejor opción terapéutica, continúa siendo un desafío. El diagnóstico y el tratamiento tempranos de estas se asocia a un mejor pronóstico. En la discusión del caso hacemos referencia a la experiencia publicada y a las pautas de tratamiento actual.

Conclusiones: Debido a la dificultad para el diagnóstico de las micosis invasivas y su asociación con una alta mortalidad, en aquellos pacientes susceptibles de padecer una trichosporonosis se debe mantener un alto grado de sospecha y vigilancia clínica para el diagnóstico de esta infección, incluidos los pacientes quemados. Su presencia en las muestras clínicas de este tipo de pacientes debe ser tomada en cuenta porque puede preceder a una infección invasiva.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nosocomial infection due to *Trichosporon asahii* in a critical burned patient

A B S T R A C T

Keywords:

Trichosporon asahii

Trichosporonosis

Emergent pathogen

Critically ill patient

Burned

Antifungals

Background: Invasive fungal infection is an important cause of morbidity in patients with severe burns. The advances in burn care therapy have considerably extended the survival of seriously burned patients, exposing them to infectious complications, notably fungal infections, with increased recognition of invasive infections caused by *Candida* species. However, some opportunistic fungi, like *Trichosporon asahii*, have emerged as important causes of nosocomial infection.

Case report: A case of nosocomial infection due to *T. asahii* in a severely ill burned patient successfully treated with voriconazole is presented. The management of invasive fungal infections in burned patients, from diagnosis to selection of the therapeutic protocol, is often a challenge. Early diagnosis and treatment are associated with a better prognosis. In this case report, current treatment options are discussed, and a review of previously published cases is presented.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luistalo@hotmail.com (L. Tamayo Lomas).

Conclusions: Due to the difficulty in the diagnosis of invasive mycoses and their high associated mortality rates, it is advisable to keep a high degree of clinical suspicion of trichosporonosis in susceptible patients, including burned patients. The isolation of *T. asahii* in clinical specimens of this type of host must raise clinical alert, since it may precede an invasive infection.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

El género *Trichosporon* puede formar parte de la microbiota humana, especialmente en la región perigenital, y es el responsable de una infección benigna superficial llamada piedra blanca. En las últimas dos décadas, especies de este género se han descrito como agentes de infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, que pueden causar infecciones sistémicas graves¹⁹. Así, se han publicado infecciones respiratorias, urinarias, abscesos cerebrales, endocarditis sobre válvula protésica, endoftalmitis posoperatoria, peritonitis, hepatitis, micosis gástrica, otomicosis y fungemia con diseminación visceral y cutánea, entre otras, donde *Trichosporon asahii* es la principal especie implicada^{10,18}.

El aumento de estas micosis emergentes va en paralelo al incremento de determinadas condiciones predisponentes y ciertas enfermedades inmunosupresoras subyacentes⁵. Recientemente se ha publicado un caso de fungemia nosocomial por *T. asahii* en un paciente con hemocromatosis secundaria¹⁶. Se ha descrito también que las quemaduras extensas son un factor predisponente para este tipo de micosis^{3,11}.

A pesar de la diversidad de presentaciones clínicas y de factores predisponentes asociados a este tipo de hongos oportunistas, este patógeno raramente se ha documentado como causa de infección nosocomial²¹, incluida la subpoblación de enfermos quemados críticos.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 46 años de edad, con antecedentes personales de epilepsia, que sufre una quemadura accidental en su lugar de trabajo. La paciente fue trasladada al centro hospitalario de su ciudad, donde se realizan las curas iniciales de sus heridas corporales y faciales, y posteriormente es remitida a la Unidad de Quemados de nuestro hospital. A su ingreso en la misma se constata la existencia de un 35% de superficie corporal quemada (SCQ), con un 25% de SCQ profunda. La paciente presentaba quemaduras en la cabeza, el cuello, el tórax anterior, la espalda, el abdomen anterior, la región lumbar y los glúteos, el brazo izquierdo y los muslos derecho e izquierdo.

Durante la cura inicial la paciente presenta desaturación progresiva, en probable relación con un neumotórax tras la colocación de un catéter venoso central (CVC), por lo que se realiza una intubación orotraqueal de urgencia y conexión a ventilación mecánica. Posteriormente se coloca un tubo de drenaje torácico. Se inicia la reanimación con fluidos según el protocolo de la unidad (fórmula de BET).

En los primeros días de ingreso la paciente desarrolla un cuadro de respuesta sistémica muy marcado, con disfunción multiorgánica secundaria, con afectación de diferentes órganos y sistemas: hemodinámico, respiratorio y renal, con trombocitopenia y coagulopatía. Iniciadas las medidas de soporte, la paciente mejora de forma progresiva de su disfunción multiorgánica, aunque sin resolución completa de la misma.

Evolutivamente la enferma presenta además un edema facial y palpebral muy importante, junto a una úlcera corneal en el ojo derecho, que hizo necesaria la administración de corticoides durante varios días. El diagnóstico de íleo paralítico obliga a la suspensión de la nutrición enteral y se administra nutrición parenteral.

La enferma es extubada tras 12 días de evolución sin problemas, aunque ha precisado de sucesivas intubaciones orotraqueales y conexión a ventilación mecánica por las diversas cirugías. El tratamiento quirúrgico evolutivo por el Servicio de Cirugía Plástica ha consistido en escarectomías, desbridamientos y cobertura con injertos de piel en casi todas las áreas quemadas, salvo en la cara. La enferma ha precisado un total de 6 cirugías a lo largo de su estancia en nuestra unidad.

En el día 23 de evolución la enferma presenta de nuevo fiebre de 39 °C, leucocitosis, inestabilidad hemodinámica que requiere de nuevo aporte de aminos, y descenso de la diuresis, por lo que es reintubada con nueva conexión a ventilación mecánica. Con la sospecha clínica de shock séptico y nueva disfunción multiorgánica sin claro foco etiológico, se realizan diferentes estudios microbiológicos: hemocultivos, cultivo de secreción bronquial, urocultivo, cultivo de las puntas de catéteres y cultivo de exudados de todas las heridas. Se realiza además biopsia del pabellón auricular izquierdo. Se comienza con un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro.

En las 24 h siguientes la enferma continúa con fiebre y persistencia de la disfunción orgánica. Debido a ello, y a la presencia de múltiples factores de riesgo para una infección fúngica invasiva, junto con un *Candida Score* > 3, se inicia tratamiento antifúngico empírico con una equinocandina (caspofungina). En el estudio microbiológico realizado se obtienen los siguientes aislamientos: *Morganella morganii* del exudado de la herida del glúteo izquierdo; *Candida guilliermondii* del pabellón auricular izquierdo; *Candida parapsilosis* del deltoides izquierdo, el flanco izquierdo y la axila izquierda; *T. asahii* del pabellón auricular izquierdo, el deltoides izquierdo, la axila izquierda, el abdomen, la espalda en la zona injertada, el flanco izquierdo, la punta del CVC y en el urocultivo. El antifungigrama de *T. asahii* muestra que es resistente a todas las equinocandinas y sensible a voriconazol, posaconazol y anfootericina B. Los hemocultivos fueron reiteradamente negativos. En la biopsia del pabellón auricular izquierdo se observa la presencia de necrosis compatible con la quemadura y algunas bacterias en la superficie quemada, sin que se observen hongos con las tinciones apropiadas.

Ante estos hallazgos se cambia la caspofungina por voriconazol. Después de aproximadamente 72 h de evolución tras el ajuste del tratamiento, se evidencia un descenso de la curva térmica, la normalización de la cifra de leucocitos, y una mejoría progresiva de la nueva disfunción multiorgánica. El tratamiento con voriconazol se mantiene hasta el día del alta de la Unidad de Quemados. Los cultivos se negativizan, salvo *T. asahii*, que continúa aislándose de forma reiterada en los urocultivos y la axila izquierda. La enferma es dada de alta de la Unidad de Quemados tras 51 días de estancia en la misma. Al alta la enferma persiste con pequeñas zonas por epitelizar, presenta estabilidad cardiovascular, sin problemas respiratorios, sin signos de infección activa y asiste al programa de rehabilitación. La enferma es dada de alta del hospital 8 días después de haber abandonado la Unidad de Quemados.

Discusión

En los pacientes quemados coexisten numerosos factores de riesgo para la colonización/infección fúngica, como son las

múltiples cirugías, el uso de esteroides, la utilización previa de antibióticos, la nutrición parenteral, la profilaxis antifúngica, los accesos vasculares, la neutropenia, el sondaje urinario, la ventilación mecánica invasiva y la profilaxis de la úlcera de estrés⁹. Este riesgo se ve incrementado en los pacientes quemados con una SCQ > 30%, con quemaduras de segundo grado profundo y tercer grado, y en aquellos quemados en los que no se ha realizado un injerto transcurridos 28 días¹. En estos pacientes se ha demostrado, además, que existe una disrupción de la mucosa intestinal que permite la traslocación de hongos, y que la atrofia de la mucosa gastroduodenal se correlaciona con el porcentaje de SCQ. El íleo complica con frecuencia a los pacientes quemados con más de un 25% de SCQ. Se han encontrado cultivos positivos para *C. albicans* en ganglios linfáticos 12 h después de la quemadura, y su persistencia en ganglios regionales durante algún tiempo después⁹.

Entre un 30-63% de los pacientes quemados presentan al menos un cultivo positivo para especies de *Candida*. Tradicionalmente *Candida albicans* ha sido la especie más frecuentemente implicada en enfermos críticos quemados²⁰. Sin embargo, en los últimos años diferentes estudios que han investigado la epidemiología de la infección fúngica en pacientes quemados han descrito un aumento de las infecciones por otras especies del género *Candida*^{2,12,14,15}.

Además de la frecuencia cada vez mayor de aislamientos de especies de *Candida* no-*C. albicans*, otras levaduras, entre las que se incluye el género *Trichosporon*, están emergiendo como causantes de enfermedad grave, focal o diseminada, en pacientes inmunodeprimidos, con *T. asahii* como el agente etiológico más frecuente⁴. La explicación que se ha propuesto para este aumento de la incidencia de infecciones invasivas por *Trichosporon* en las dos últimas décadas ha sido el incremento en el uso de CVC y la utilización indiscriminada de la profilaxis con fluconazol. Los lugares de colonización más frecuentes por *Trichosporon* son el tracto gastrointestinal, la piel y las superficies mucosas. *Trichosporon* también ha sido detectado en CVC, esputo y pelo²¹.

Trichosporon puede ser causa de infección sistémica en pacientes con condiciones predisponentes (sonda vesical, CVC, drenaje pleural y torácico, procedimientos quirúrgicos, agentes quimioterápicos e inmunosupresores, corticoides, antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica, nutrición parenteral, diálisis peritoneal) y ciertas enfermedades inmunosupresoras (neoplasias hematológicas, otros cánceres, granulocitopenia, trasplantados e infección por VIH). Se ha descrito que las quemaduras extensas también son causa predisponente para la aparición de infecciones por este tipo de levaduras²¹. Nuestra enferma reunía muchas de las condiciones predisponentes descritas para este tipo de micosis, y aunque en principio presentaba un estado inicial de inmunocompetencia, el enfermo quemado sufre una alteración del sistema inmunitario que afecta prácticamente a todos sus componentes y que se correlaciona directamente con las complicaciones infecciosas que aparecen a lo largo de la evolución de su estado.

La trichosporonosis puede limitarse a un órgano o diseminarse hematógicamente a otros tejidos. Los pacientes con granulocitopenia prolongada son los más susceptibles de sufrir una diseminación de la infección. Las infecciones profundas por *T. asahii* se asocian a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, con la fiebre, las lesiones pulmonares y cutáneas y el shock séptico como las más importantes. El aislamiento de este hongo en más de una muestra clínica requiere realizar un estudio más completo para descartar una infección diseminada, dado que la presencia de *T. asahii* en estas localizaciones puede preceder a una infección invasiva. La presencia de este patógeno en lugares habitualmente estériles como la sangre y los líquidos pleural, ascítico y de diálisis es clínicamente relevante⁵.

Las colonias de *Trichosporon* aisladas entre 3 y 5 días en el medio agar glucosado de Sabouraud son cremosas, de textura rugosa a cerebriforme y de color blanco a crema. El color del reverso es

similar al del anverso de la colonia⁴. Morfológicamente esta levadura puede ser confundida con aquellas del género *Candida*. Además, la trichosporonosis invasiva puede ser difícil de diferenciar histológicamente de la candidiasis invasiva, haciendo que el diagnóstico definitivo pueda ser más problemático⁷.

Aunque en los últimos años se ha producido un importante avance en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, el tratamiento de la trichosporonosis continúa siendo controvertido, especialmente en las formas clínicas diseminadas. Los agentes triazólicos (fluconazol, itraconazol y voriconazol) se muestran efectivos tanto *in vitro* como *in vivo* frente a *T. asahii*. El voriconazol, solo o en combinación, es probablemente el antifúngico de elección para este tipo de infecciones, especialmente en pacientes granulocitopénicos, ya que se ha mostrado como el fármaco más activo⁶. En aquellos pacientes que no pueden ser tratados con voriconazol por sus efectos secundarios o interacciones, la anfotericina B, la 5-fluorocitosina, el fluconazol y el itraconazol pueden utilizarse como agentes antifúngicos alternativos, aunque se han descrito fracasos en el tratamiento por desarrollo de resistencias a los mismos²¹. Otros nuevos triazoles, como el posaconazol y el ravuconazol, muestran una potente actividad *in vitro* frente a aislamientos de *T. asahii* y otras especies de *Trichosporon*¹³. Las equinocandinas muestran baja actividad frente a *Trichosporon* y no se recomiendan para el tratamiento de este tipo de infecciones¹⁷.

En lo que se refiere a la evolución clínica de este tipo de infecciones, el pronóstico continúa siendo muy desalentador, especialmente en las formas diseminadas, donde las tasas de mortalidad van desde un 66 hasta un 77%, según las series descritas hasta el momento actual^{5,8,21}.

Conclusiones

Los pacientes quemados presentan múltiples factores de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas. Aunque tradicionalmente *C. albicans* era la especie más frecuentemente implicada en este tipo de pacientes, en los últimos años existe una frecuencia cada vez mayor de aislamientos de especies de *Candida* no-*C. albicans*. Por otro lado, hay que tener en cuenta las especies de otros géneros de levaduras, como el género *Trichosporon* que, aunque poco frecuentes, son emergentes y pueden ser causantes de infección fúngica invasiva en la subpoblación de enfermos quemados críticos, ya que las quemaduras extensas son un factor predisponente para este tipo de infecciones. Las infecciones por *Trichosporon* son habitualmente difíciles de diagnosticar, refractarias al tratamiento antifúngico convencional con equinocandinas, que era considerado el tratamiento antifúngico de elección para este tipo de pacientes, y, además, se asocian con una alta mortalidad. Por tanto, en aquellos pacientes susceptibles de padecer una trichosporonosis, como ocurre en la población de enfermos quemados, se debe mantener un alto grado de vigilancia y sospecha clínica para poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoces de esta infección, en caso de estar presente.

Bibliografía

- Amaya-Villar R. Candidiasis invasora en el paciente crítico quemado. Rev Iberoam Micol. 2012;29:93-6.
- Brusselsaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot SI. Severe burn injury in Europe: A systematic review of the incidence, aetiology, morbidity, and mortality. Crit Care. 2010;14:R188.
- Cawley MJ, Braxton GR, Haith LR, Guilday RE, Patton ML. *Trichosporon beigelii* infection: Experience in a regional burn center. Burns. 2000;26:483-6.
- Chagas-Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. Update on the genus *Trichosporon*. Mycopathologia. 2008;166:121-32.
- Da Silva Rodrigues G, Rosa Ubatuba de Faria R, Silva Guazzelli L, de Mattos Oliveira F, Severo LC. Infección nosocomial por *Trichosporon asahii*: revisión clínica de 22 casos. Rev Iberoam Micol. 2006;23:85-9.
- Falk R, Wolf DG, Shapiro M, Polacheck I. Multidrug-resistant *Trichosporon asahii* isolated are susceptible to voriconazole. J Clin Microbiol. 2003;41:911.

7. Ghiasian SA, Maghsood AH, Mirhendi SH. Disseminated, fatal *Trichosporon asahii* infection in a bone marrow transplant recipient. J Microbiol Immunol Infect. 2006;39:426–9.
8. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al., GIMENA Infection Program. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: A retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. J Clin Microbiol. 2005;43:1818–28.
9. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, Rea S, Wood FM. Candidemia and invasive candidiasis: A review of the literature for the burns surgeon. Burns. 2011;37:181–95.
10. Herbrecht R, Koenig H, Waller J, Liu KL, Guého E. *Trichosporon* infections: Clinical manifestations and treatment. J Mycol Med. 1993;3:129–36.
11. Heslop OD, Nyi Nyi MP, Abbott SP, Rainford LE, Castle DM, Coard KC. Disseminated trichosporonosis in a burn patient: Meningitis and cerebral abscess due to *Trichosporon asahii*. J Clin Microbiol. 2011;49:4405–8.
12. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, Cancio LC, Jones JA, Kim SH. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. Burns. 2008;34:1108–12.
13. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Rex JH. In vitro antifungal susceptibilities of *Trichosporon* species. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1144–6.
14. Pedrosa AF, Rodrigues AG. Candidemia in burn patients: Figures and facts. J Trauma. 2011;70:498–505.
15. Sarabahi S, Tiwari VK, Arora S, Capoor MR, Pandey A. Changing pattern of fungal infection in burn patients. Burns. 2012;38:520–8.
16. Shang S, Yang YS, Peng MY. Nosocomial *Trichosporon asahii* fungemia in a patient with secondary hemochromatosis: A rare case report. J Microbiol Immunol Infect. 2010;43:77–80.
17. Shao PL, Huang LM, Hsueh PR. Invasive fungal infection—Laboratory diagnosis and antifungal treatment. J Microbiol Immunol Infect. 2006;39:178–88.
18. Silva V, Zepeda G, Alvarado D. Infección urinaria nosocomial por *Trichosporon asahii*. Primeros dos casos en Chile. Rev Iberoam Micol. 2003;20:21–3.
19. Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: Classification, diagnosis, and management. Clin Infect Dis. 1993;17 Suppl 2:487–91.
20. Vinsonneau C, Benyamina M, Baixench MT, Stephanazzi J, Augris C, Grabar S, et al. Effects of candidemia on outcome of burns. Burns. 2009;35:561–4.
21. Wolf DG, Falk R, Hacham M, Theelen B, Boekhout T, Scorzett G, et al. Multidrug-resistant *Trichosporon asahii* infection of non-granulocytopenic patients in three intensive care units. J Clin Microbiol. 2001;39:4420–5.