

Bacteriemia por *B. cepacia*. ¿Un signo de alarma para la presencia de un brote?

Dra. Valeria Gómez-Toscano *, Dra. Hilda G. Hernández-Orozco **, Dr. Napoleón González-Saldaña ***, Dr. José Luis Castañeda-Narváez **, Enf. Aurora Rosas-Ruíz ****, Enf. Ma. del Carmen Sandoval-Medina ****, Enf. Guadalupe Leticia Aparicio-Santiago ****

RESUMEN

Los brotes hospitalarios por *B. cepacia* son frecuentes en pacientes inmunocomprometidos, lo cual requiere la vigilancia de este patógeno en los nosocomios y la necesidad de conocer las características intrínsecas y extrínsecas que permitan su detección temprana y tomar las medidas de control inmediato. Presentamos una revisión y el estudio de un brote de dos casos de bacteriemia por *B. cepacia* en el Servicio de Oncología. Concluimos que el brote era altamente sospechoso de haber sido transmitido por contacto.

Palabras clave: Brote, bacteriemia, *B. cepacia*, pacientes inmunocomprometidos, transmisión por contacto.

ABSTRACT

Hospital outbreaks by *B. cepacia* are common in immunocompromised patients. This requires early vigilance for this pathogen in the hospitals and the need to understand its intrinsic and extrinsic characteristics in order to enable its early detection and to apply immediate control measures for this pathogen. We present two cases of bacteremia *B. cepacia* seen in the Oncology Department. We concluded that a contact transmitted outbreak was highly suspicious.

Key words: Outbreak, bacteriemia, *B. cepacia*, immunocompromised patients, contact transmission.

En el Instituto Nacional de Pediatría una de las bacterias que llama nuestra atención inmediata es *Burkholderia cepacia* debido a su papel en algunos brotes. Se trata de una bacteria ambiental común, resistente a desinfectantes, por lo que se encuentra frecuentemente como un patógeno intrahospitalario, ya sea en las manos del personal, en algunos equipos de ventilación mecánica, en la ropa, en los baños, en los

contenedores de secreciones y especialmente en el aire de cuartos donde se da fisioterapia a pacientes con fibrosis quística. Se ha revelado la transmisión interpersonal del complejo *B. cepacia*.¹⁻⁴ Las infecciones por *Burkholderia* se han visto en pacientes con fibrosis quística e infección pulmonar severa y en casos de bacteriemia fatal de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. El género *Burkholderia* tiene más de 20 especies, pero sólo dos causan infecciones humanas, la *B. cepacia* y la *B. pseudomallei*.¹⁻³ Se presenta el estudio de un brote, al detectarse dos casos de bacteriemia por *Burkholderia cepacia* a partir de un catéter en una sala del Servicio de Oncología.

* R5 del Departamento de Infectología
** Comité de Infecciones Nosocomiales (MCIN)
*** Jefe Departamento Infectología Instituto Nacional de Pediatría
**** Miembros del Comité de Infecciones Nosocomiales (MCIN)

Correspondencia: Dra. Hilda G. Hernández-Orozco. Comité de Infecciones Nosocomiales. Departamento Infectología. INP Insurgentes Sur 3700C Col Cuicuilco. e-mail zhongu10@yahoo.com.mx
Recibido: abril, 2012. Aceptado: agosto, 2012.

Este artículo debe citarse como: Gómez-Toscano V, Hernández-Orozco HG, González-Saldaña N, Castañeda-Narváez JL. Bacteriemia por *B. cepacia*. ¿un signo de alarma para la presencia de un brote? Acta Pediatr Méx 2013;34(1):16-20.

CASOS CLÍNICOS

El primer caso es una niña de 11 años de edad con un linfoma no Hodgkin mediastinal de células T con progresión a sitio primario y el antecedente de aspergilosis pulmonar tratada con voriconazol. Entre los factores de riesgo había el de un catéter puerto colocado el 10 de mayo de 2011, dos meses antes del cuadro clínico; la paciente recibía tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol

y fluconazol. Ingresó el 14 de junio de 2011 para realizar estudios de extensión: punción lumbar, aspirado de médula ósea, y para la aplicación de quimioterapia con ifosfamida, carboplatino y etopósido. Estuvo hospitalizada por intolerancia a la vía oral, lo que requirió nutrición parenteral. Veinte días después de su ingreso, el 04 de julio de 2011, tuvo fiebre de hasta 39.5 C sin datos de respuesta inflamatoria sistémica. Exploración física: No se halló foco infeccioso evidente; el catéter puerto aparentemente funcionaba bien; no había datos evidentes de infección. Biometría hemática: Hb, 10.3; Hto, 31.1; leucocitos, 5900/mm³; 96% neutrófilos; 4% linfocitos; plaquetas 255 mil; proteína C reactiva, 1.6; examen general de orina normal. Se diagnosticó sepsis sin foco evidente y se inició tratamiento con ceftriaxona y dicloxacilina. Un día después, el hemocultivo central y uno periférico, con más de dos horas de diferencia entre ellos; revelaron crecimiento de bacilo gram negativo pleomórfico primero en el central. Con este hallazgo, se suspendió el tratamiento con ceftriaxona y dicloxacilina, y se inició cefepime y trimetoprim-sulfametoxazol a 20 mg/kg/día. El bacilo se tipificó un día después como *Burkholderia cepacia* sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y carbapenémicos, lo cual llevó a diagnóstico de bacteriemia asociada a catéter por este agente. Se decidió continuar trimetoprim-sulfametoxazol y se suspendió el cefepime. Se retiró el catéter puerto cinco días después, la evolución clínica fue favorable. Se completaron diez días de tratamiento intravenoso.

El segundo caso es el de una niña de nueve años de edad con un osteosarcoma osteoblástico del tercio distal de la tibia derecha con recaída a sitio primario y a pulmón. Fue operada de salvamento de la extremidad. Ingresó al hospital el 23 de junio de 2011 para recibir quimioterapia. Entre los factores de riesgo había la colocación de un catéter puerto subclavio izquierdo, el 11 de abril de 2011. La paciente se hallaba en buenas condiciones generales. Durante su hospitalización tuvo mucositis para lo cual fue tratada con clindamicina y fluconazol por vía intravenosa. A los 14 días, tuvo fiebre de 38.2° C, sin datos de respuesta inflamatoria sistémica. A la exploración física no se encontró otro foco, además de la mucositis. Se sospechó una infección del torrente sanguíneo causada por el catéter. Se tomaron hemocultivos central y periférico. El frotis del hemocultivo central reveló bacilo gram negativo no pleomórfico, y el mismo día se inició tratamiento con ceftriaxona. Al día siguiente, se informó crecimiento de

Burkholderia cepacia sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y a carbapenémicos, lo que indujo a modificar el tratamiento por ceftriaxona a trimetoprim-sulfametoxazol a 20 mg/kg/día. Se decidió retirar el catéter dos días después y se completó el tratamiento antibiótico intravenoso por 14 días, con resultado favorable.

Una vez identificados los pacientes con infecciones del torrente circulatorio causadas por el catéter con cepas del complejo *B. cepacia*, se instalaron precauciones específicas de contacto y se extremaron las precauciones estándar.

ANÁLISIS

Durante el estudio del brote intrahospitalario y la investigación epidemiológica se hallaron dos casos de bacteriemia causada por catéter que se iniciaron a las dos semanas de su hospitalización. En la historia del Comité de Infecciones se encontró el hallazgo de un solo caso de bacteriemia por *B. cepacia* en el Servicio de Oncología en agosto del 2010, por lo que indica un aumento en la incidencia de casos en relación a lo esperado en un tiempo determinado. Puesto que los casos se presentaron en la misma Sala de Oncología, existe una relación epidemiológica de localización; asimismo, el inicio del cuadro clínico con diferencia de tres días entre ambos casos muestra una relación temporal. Por último, la sensibilidad idéntica de ambas cepas a trimetoprim sulfametoxazol y carbapenémicos dan las pautas para reunir los elementos que apoyan el brote.

Ambos casos eran pacientes inmunocomprometidos con padecimientos oncológicos y se les había instalado un catéter puerto de larga permanencia; ambos presentaron una bacteriemia causada por el catéter por lo menos 14 días después de su hospitalización; tuvieron sintomatología similar. Ambos casos mostraron una sensibilidad antibiótica idéntica, todo ello los relaciona epidemiológicamente y hace sospechar fuertemente un brote intrahospitalario, de acuerdo a la metodología de estudio de brote, ya que su corroboración se realiza con técnicas de biología molecular, lo cual no se hizo en estos casos.⁵⁻⁶

Por la importancia de esta especie en brotes en el Instituto, se realiza una pequeña revisión del agente causal: en la epidemiología, se sabe que las especies de *Burkholderia* se encuentran en el agua, en el suelo, en las plantas, frutas y vegetales. Originalmente fueron consideradas como patógenos vegetales, pero su presencia en algunas

salas pediátricas de cuidados intensivos las convierte en patógenos intrahospitalarios que contaminan el agua que se usa en dispositivos empleados en pacientes, como sondas y respiradores; soluciones desinfectantes utilizadas para limpiar equipo reutilizable de pacientes o para desinfectar la piel.

La *Burkholderia* puede sobrevivir por períodos prolongados en ambientes húmedos. Diversos estudios epidemiológicos de campamentos y en reuniones sociales de pacientes con fibrosis quística de diferentes lugares del mundo han revelado que existe transmisión interpersonal del complejo *B. cepacia*, por secreciones de dichos enfermos. No se ha identificado la fuente de origen del complejo *B. cepacia* en caso de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.¹⁻³

Las especies de *Burkholderia* tradicionalmente se han relacionado con infecciones pulmonares graves en quienes padecen fibrosis quística; en bacteriemia de prematuros con hospitalización prolongada; de niños con enfermedad granulomatosa crónica sobre todo neumonía, aunque también con linfadenitis o a nivel ganglionar; en cáncer; en infecciones adquiridas en el hospital a través de heridas; en infecciones de las vías urinarias ó infecciones pulmonares.¹

Generalmente la enfermedad comienza de forma lenta, con ligera elevación de la temperatura; tres a cuatro semanas después los pacientes se agravan. La bacteriemia es la infección más frecuente presente en pacientes inmunocomprometidos. Si se desarrolla una infección pulmonar, frecuentemente se produce derrame pleural y en ocasiones, un absceso pulmonar.¹

Recientemente se han descrito brotes causados por la presencia de un catéter en pacientes oncológicos inmunocomprometidos.^{4,5} En el Sheba Medical Center de Israel se hallaron 17 casos de bacteremia entre noviembre de 2005 y septiembre de 2006, de los cuales 14 tenían catéter venoso central. Todos los pacientes tuvieron fiebre que remitió con el tratamiento con ceftazidima y el retiro del catéter.

Nuestros pacientes recibieron trimetoprim-sulfametoxazol, además se les retiró el catéter. En el presente estudio y en el de Sheba Medical Center no se identificó la fuente. En los casos de Israel, los pacientes, no necesariamente estaban asociados epidemiológicamente, y los factores de riesgo para el desarrollo de bacteremia por *B. cepacia* fueron: larga estancia intrahospitalaria, y uso de antibióticos durante el mes previo a la adquisición de la

infección, ambos factores son iguales a los de nuestros casos: estancia hospitalaria mínima de 14 días y máxima de 20 días, mayor que el promedio de estancia de los pacientes hospitalizados. En el estudio de Israel todos los organismos aislados tuvieron la misma sensibilidad, igual que en nuestro estudio y las medidas de control estricto de infecciones lograron un cese rápido del brote.⁴

En un centro oncológico en Corea se informó un brote por *Burkholderia cepacia* causado por una solución de gluconato de clorhexidina contaminada en ocho pacientes de una misma sala; se aisló la bacteria en tres muestras del gluconato de clorhexidina al 0.5% que se había empleado en la misma sala: *B. stabilis* (*Burkholderia cepacia* Genomovar IV). Todos los pacientes tenían un catéter, cuya desinfección durante su empleo se realizaba con clorhexidina. En estos casos se pudo identificar la fuente de contaminación. La identificación de la fuente es difícil cuando es una fuente de transmisión por contacto, ya que la investigación de factores de riesgo y toma de cultivos se realiza días después del diagnóstico de los pacientes y muchas veces, cuando se han reforzado las precauciones estándar en los servicios involucrados.

En el hospital de Corea se realizó vigilancia estricta después del brote realizando cultivos de los desinfectantes, lo cual tuvo éxito, ya que no se informaron más infecciones por *B. stabilis*.⁷⁻⁸

Otros brotes intrahospitalarios de *Burkholderia cepacia* se han debido a contaminación de antisépticos y desinfectantes, donde el problema ha sido agua contaminada de la llave usada en la dilución de antisépticos como clorhexidina y cloruro de benzalconio. En este caso se comprobó que el caucho y el tubo de la llave de agua desionizada estaba contaminada, lo mismo que los frascos de cloruro de benzalconio por inadecuada esterilización y uso de gasas. Las emulsiones de lípidos y la solución de salbutamol al 0.5% y albuterol, esta última en frasco multidosis para la nebulización de pacientes también han estado contaminados con *Burkholderia* y se han relacionado con brotes intrahospitalarios.⁹⁻¹³

En nuestros casos se sospechó un mecanismo de transmisión por contacto, tal vez por una mala técnica aséptica durante el manejo del catéter en los pacientes o posiblemente por higiene inadecuada de las manos.

Es difícil erradicar la *B. cepacia* por su resistencia a los antimicrobianos; es resistente a los aminoglucosidos y a la polimixina por la estructura celular interna de la pared

bacteriana. Los agentes con gran actividad antimicrobiana in vitro son: meropenem, miociclina, quinolonas, trimetoprim y cloranfenicol. La mayor eficacia clínica es la combinación de dos o tres de éstas.

Existe otra especie, *Burkholderia pseudomallei* que causa melioidosis. Es prevalente en Asia, Australia y en regiones tropicales y subtropicales. Produce una infección localizada, con neumonía la mayoría de las veces o infecciones de piel, de partes blandas -incluso fascitis necrosante- y esqueléticas o infección generalizada, donde puede haber abscesos hepáticos y esplénicos, con frecuentes recaídas.^{1,2}

Suele adquirirse en etapas tempranas de la vida, sobre todo entre los seis y 42 meses de edad. La enfermedad se puede contraer por inhalación directa de microorganismos contenidos en aerosoles o de partículas de polvo que contienen los microorganismos. La infección sintomática puede sobrevenir al año de edad. Los factores de riesgo de esta enfermedad en mayores de un año son diabetes mellitus e insuficiencia renal. El *B. pseudomallei* también causa infección pulmonar en individuos con fibrosis quística y en quienes viajan a zonas de infección endémica; en niños con enfermedad granulomatosa crónica.¹

El tratamiento de *B. pseudomallei* es con trimetoprim sulfametoxazol; en ocasiones se ha observado resistencia, por lo cual se usa ceftazidima, imipenem piperacilina o amoxicilina clavulanato. En casos de melioidosis se recomienda una terapia al menos de seis meses.

Se ha logrado el aislamiento de *Burkholderia gladioli* de las flemas de pacientes con fibrosis quística; no es patológica en el ser humano pero en ocasiones, se confunde con *B. cepacia*. En pacientes con fibrosis quística se acompaña de enfermedad pulmonar severa. No se sabe si su presencia tiene algún significado.¹

Los datos presentados nos dan la pauta para extremar las precauciones ante este patógeno, y ha sido la indicación para que en el Instituto se implementen precauciones específicas de aislamiento en todo paciente con bacteriemia por *Burkholderia cepacia*. Por esta razón, muchos centros donde hay pacientes de fibrosis quística implementan medidas para limitar el contacto entre estos pacientes colonizados o infectados por *B. cepacia* y pacientes sin este microorganismo. Ello incluye a los hospitalizados, los atendidos en consulta externa y el entorno social. Por ejemplo, los pacientes con fibrosis quística y con infección por *B. cepacia* son atendidos en estancias aisladas y con

horarios clínicos especiales. Es recomendable además, enseñar a pacientes y familiares todo lo relacionado con la higiene de las manos y la higiene personal apropiada para evitar la transmisión del microorganismo.¹

Una medida para evitar la contaminación de llaves y lavabos, y la erradicación de la *Burkholderia* en el mobiliario hospitalario es el uso repetido de shock térmico, es decir, hacer salir agua caliente a 65° C durante 10 min; otra, es el cambio de llaves y la descontaminación de los lavabos con solución de hipoclorito.¹⁴

La prevención de la infección por otro tipo de *Burkholderia* como *pseudomallei*, en zonas de infección endémica, puede ser difícil porque es frecuente el contacto con agua y suelo contaminados. En estas zonas, los individuos con diabetes mellitus y lesiones cutáneas deben evitar el contacto con el suelo y con el agua estancada. Se recomienda usar botas y guantes durante los trabajos de agricultura en regiones de infección prevalente.^{1,3}

En individuos hospitalizados con infección por *B. pseudomallei*, se recomienda reforzar precauciones estándar sin ningún tipo de precauciones específicas de aislamiento.

Burkholderia cepacia es un patógeno intrahospitalario relativamente frecuente en pacientes inmunocomprometidos y pacientes graves sometidos a procedimientos invasivos. Esta bacteria puede sobrevivir en ambientes húmedos y bajo condiciones nutricionales mínimas, lo que favorece la colonización de sistemas de ventilación y su contacto con las barreras epiteliales. Después de sobrevivir en las células epiteliales y a la acción de los macrófagos, atraviesa la barrera epitelial (piel) e invade el tejido subyacente gracias a la movilidad de su flagelo polar; llega al torrente sanguíneo y ocurre una diseminación sistémica. Sin embargo, las vías respiratorias pueden ser la principal vía de entrada de la bacteria. Treinta y cinco de 57 pacientes intubados tuvieron neumonía, diagnóstico basado en la clínica, en el estudio radiológico o en ambos. Se logró el aislamiento de la bacteria en 39 casos.

Otra posible forma de explicar la entrada de la bacteria a la sangre, es por inoculación durante algún procedimiento invasivo, diagnóstico o terapéutico, cuando el paciente se encuentra en una unidad de cuidados intensivos.¹⁵ Nuestros casos se relacionaban en tiempo, espacio, características clínicas y de sensibilidad antimicrobiana. Se sospecha que hubo transmisión interpersonal por manipulación de los catéteres puerto.

CONCLUSIONES

Dado el incremento del número de infecciones intrahospitalarias con esta bacteria y la sospecha de transmisión por contacto, es importante tomar conciencia de medidas higiénicas que ayudan a evitar su transmisión, en especial la higiene adecuada de manos, así como implementar precauciones específicas de aislamiento de contacto si existe infección del torrente sanguíneo por *B. cepacia*, esto debido a que en el Instituto durante la vigilancia epidemiológica realizada a través del tiempo se ha sospechado fuertemente y corroborado la presencia de brotes en otros servicios como la Unidad de Cuidados Intensivos y la Unidad de Terapia Cardiovascular, en el 2003 hubo siete casos por *B. cepacia*, lo que nos ha hecho implementar medidas de control inmediato cuando se presenta un caso. Gracias a ellos los nuevos brotes en 2006 y 2010 se han reducido dos y tres casos respectivamente.¹⁶⁻¹⁷

Es importante señalar que aunque se sospechó fuertemente de un brote en el Servicio de Oncología, no pudo ser corroborado debido a la falta de técnicas diagnósticas de biología molecular en la Institución y el no poder realizar este estudio en otra institución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pickering LK, Baker CJ, Baltimore RS, Boechini JA, Fisher MC, Gerber MA. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 28 ed. Ed. Médica Panamericana; 2011. p. 237-9.
- Engelkirk PG, Duben-Engerkirk J. Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases. Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 328-31.
- Navarrete S, Muñoz O, Preciado IS. Infecciones intrahospitalarias en Pediatría. McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 56.
- Mann T, En-David D, Zlotkin A, Shachar D, Keller N, Toren A, et al. An outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in immunocompromised oncology patients. *Infection* 2010;38(3):187-94.
- Centers of Disease Control. Steps of an outbreak investigation. In: www.cdc.gov/excite/classroom/outbreak/steps.htm Acceso Nov 2011.
- Goering RV. Pulsed-field electrophoresis. In: *Molecular Microbiology: Diagnostic Principles and Practice*. 8th ed. American Society for Microbiology; 2004. p. 185-96.
- Heo ST, Kim SJ, Jeang YG, Bae IG, Jin JS, Lee JC. Hospital outbreak of *Burkholderia stabilis* bacteraemia related to contaminated chlorhexidine in haematological malignancy patients with indwelling catheters. *J Hosp Infect* 2008;70(3):241-5.
- Hoste B, De Vos P, Henry D, Speert DP, Vadamme, Mahenthiralingam E. *Burkholderia cepacia* (formerly Genomovar IV *Burkholderia stabilis*) sp. nov. *J Clin Microbiol* 2000;38(3):1042.
- Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE. Outbreak Associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(12):4217-24.
- Doit C, Loukil C, Simon AM, Ferroni JE, Fontan JE, Ferroni A. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in a pediatric hospital due to contamination of lipid emulsion stoppers. *J Clin Microbiol* 2004;42(5):2227-30.
- Ghazal SS, Al-Mudaimeegh K, Mohammed E, Fakihi A, Talee AA. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in immunocompetent children caused by contaminated nebulized sulbutamol in Saudi Arabia. *Am J Infect Control* 2006;39:394-8.
- Lee JK. Two Outbreak of *Burkholderia cepacia* nosocomial infections in a neonatal intensive care unit *J Pediatric Child Health* 2008;44:62-6.
- Hamill RJ, Houston ED, Georghiou PR, Wright CE, Koza MA, Cadle RM. An outbreak of *Burkholderia cepacia* respiratory tract colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy *Ann Intern Med* 1995;122:762-6.
- Kotsanas D, Brett J, Kidd TJ, Stuart RL, Korman TM. Disinfection of *Burkholderia cepacia* complex from non-touch taps in a neonatal nursery. *J Perinat Med* 2008;36(3):235-9.
- Cardoso-Hernández G, De Colsa-Ranero A, Zepeda-Orozco G, Arzate-Barbosa P, González Saldaña N. *Burkholderia cepacia* en niños. *Rev Enf Infec Pediatr* 2007;20(80):92-8.
- González SN, Hernández OHG, Castañeda NJL, Arzate BP, Lombardo AE, Girón HJA. Brotes de *Burkholderia cepacia* en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2008;29(4):185-8.
- Sánchez HG, González SP, Hernández OHG. Confirmación de un brote de bacteriemia por *Burkholderia cepacia* en una unidad de cuidados intensivos pediátricos mediante biología molecular. Tesis para obtener el diploma de especialista en Infectología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. 2010.