

CASO CLINICO

Bacteremia de curso fatal por Burkholderia cepacia: Revisión de la literatura a propósito de un caso clínico

MONICA GIL D. DE M.¹

FATAL SEPSIS CAUSED BY *BURKHOLDERIA CEPACIA*: CASE REPORT AND BRIEF REVIEW

Burkholderia cepacia, a multidrug-resistant non fermenting gram negative bacillus, is both an emerging nosocomial pathogen and opportunistic agent in cystic fibrosis and immunocompromised patients. We describe the clinical course of one patient admitted to the Hospital Clínico Regional Valdivia with a malignant disease, who developed a bacteremia due to *B cepacia* after a suppressive chemotherapy. The infection persisted instead of several intravenous antibiotic courses and the patient finally died.

Key words: *Burkholderia cepacia*, Bacteremia, Treatment.

INTRODUCCION

Burkholderia cepacia es un reconocido patógeno en pacientes portadores de fibrosis quística (FQ) y neutropénicos. En los primeros puede provocar el llamado “*síndrome cepacia*” que se caracteriza por una falla aguda de la función pulmonar, presentando aproximadamente un 20% una neumonía fulminante. En los pacientes neutropénicos puede producir bacteremia de curso fatal por tratarse de un microorganismo oportunista de difícil manejo terapéutico debido a su multiresistencia.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico representativo y revisar la literatura actual.

CASO CLINICO

Preescolar de 4 años 6 meses de edad, de sexo masculino, que inició baja de peso, aumento de volumen de alrededor de 8 cm en la zona paralumbar izquierda y paraparesia flácida siendo ingresado al Hospital Clínico Regional Valdivia con el diagnóstico de tumor abdominal y paraplejía secundaria. Una mielotomografía computada de ingreso reveló compromiso medular con compresión y ensanchamiento del canal raquídeo en D7 y D9. Se efectuó laminectomía de D5 y D9 y se obtuvo biopsia, la cual se informó como neuroblastoma pobremente diferenciado Grado II de Hughes. Se inició quimioterapia para neuroblastoma etapa

¹ Unidad de Microbiología Clínica, Hospital Clínico Regional Valdivia.

IV disminuyendo la paraparesia y observándose una progresiva reducción de la masa tumoral hasta desaparecer.

A raíz del último ciclo de quimioterapia comenzó un episodio de neutropenia severa y luego fiebre indicándose en forma empírica cloxacilina más amikacina y ceftriaxona. Pronto la PCR se elevó a 19,2 mg/dl y el cultivo de CVC fue informado como positivo para *B. cepacia* (incontables UFC), sensible a cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y cotrimoxazol, resistente a imipenem. Se reemplazó ceftriaxona por ceftazidima y se retiró el catéter de Hickman, observándose una mejoría transitoria. Al octavo día presentó nuevamente fiebre con alzas térmicas entre 39 y 40° C. Dos hemocultivos arrojaron positividad para *B. cepacia* con el mismo patrón de sensibilidad, pese a 6 días de tratamiento. El paciente continuó intensamente neutropénico y, por ineficacia de ceftazidima, se cambió la terapia a cotrimoxazol intravenoso. Pese a ello persistió febril, grave, comprometido y nuevos hemocultivos fueron informados como positivos para *B. cepacia*, esta vez resistente a cotrimoxazol. Se agregó a la terapia cefoperazona/sulbactam. En los días siguientes apareció ictericia asociada a una hepatitis colestásica, con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y anasarca, falleciendo finalmente con compromiso multisistémico, neutropenia severa y una bacteremia no controlada.

DISCUSION

Se trata de un paciente portador de un cáncer quien con posterioridad a un ciclo de quimioterapia desarrolla una neutropenia febril complicada con una bacteremia por *B. cepacia* de curso fatal, pese a haberse empleado antibioterapia adecuada a la susceptibilidad *in vitro* del microorganismo.

B. cepacia es un bacilo Gram negativo no fermentador, multiresistente, emergente como patógeno nosocomial¹. Descrito en 1950 como patógeno de plantas, especialmente encontrado en cebollas y ampliamente distribuido en el suelo, puede también crecer en anti sépticos².

En 1992 fue definido como un nuevo género, separándose del género *Pseudomonas* por estar menos relacionado genéticamente³. Tiene cinco distintas especies denominadas *genomovars*. Las cepas epidémicas son *genomovars* III y pueden ser más dañinas debido a una mayor resistencia antibiótica.

En 1972 se describió por primera vez como patógeno oportunista en humanos, aislándose en pacientes neutropénicos sometidos a ventilación mecánica y en pacientes portadores de FQ. Una década después el 18 al 40% de los pacientes con FQ en EUA estaban colonizados⁴, situación favorecida por la unión de la bacteria a la mucina respiratoria⁵, donde forma un biofilm adherente que protege al microorganismo del sistema inmune del huésped y permite así su multiplicación⁶.

Los factores de virulencia de propios de *B. cepacia* han sido poco estudiados, se le han identificado proteasas, lipasas, hemolisinas y sideróforos pero se desconoce la relación entre estos exoproductos y la patogénesis de la enfermedad⁷. La respuesta inmune del huésped se ha estudiado poco, conociéndose sólo que existe una elevación de IgG no protectora⁸.

Como se mencionaba anteriormente *B. cepacia* es causa esporádica de infección nosocomial, especialmente ocasiona bacteremia en inmunocomprometidos, en brotes epidémicos asociados a la administración de fluidos parenterales⁹ o antisépticos contaminados, por ejemplo povidona yodada¹. También se han descrito bacteremias secundarias a contaminación de solución de dextrosa durante la preparación de heparina para cateterización⁹. En 1991 se reportó un brote de 11 casos de bacteremia por *B. cepacia* en pacientes oncológicos en un hospital de Alabama, ninguno falleció pero debieron permanecer hospitalizados durante un promedio de 17 días. El factor común que contribuyó a la infección fue la instalación de un CVC cuyo lumen se había bañado con una solución de heparina la que posteriormente se comprobó estar contaminada. El cuadro clínico en este brote se caracterizó por inicio de los síntomas al tercer día de la exposición y fiebre alta sin tener signología de sepsis. No hubo diferenciación con un grupo control respecto al sexo, edad, tipo de tumor, tipo de CVC, quimio-

terapia, corticoterapia ni recuento absoluto de neutrófilos. La condición común fue ser paciente oncológico y estar expuesto a una contaminación extrínseca¹⁰.

Un brote similar se produjo en un centro cardiológico en 1995 donde 42 pacientes presentaron bacteremia por *B. cepacia*; hubo una relación estadísticamente significativa con las variables: cateterización y uso de heparina, verificándose posteriormente su contaminación¹¹. En la literatura médica se describen también pseudobacteremias relacionadas a exposición con anestésicos como fentanilo o nebulizaciones con albuterol¹².

Otro estudio retrospectivo de 70 episodios de bacteremia en un hospital de Taiwan, describió una letalidad de 11%, 64 de ellos fueron consecuencia de infección nosocomial. Las condiciones predisponentes más comunes fueron la estadía en una unidad de cuidados intensivos (61%) y los procedimientos invasores, incluyendo un catéter urinario (54%), catéter intravascular (70%) e intubación endotraqueal (57%). Una puerta de entrada importante fue la introducción de catéter intravenoso contaminado. La mayoría de las cepas fueron sensibles a ceftazidima (95%), piperacilina (93%) y cefotaxima (82%)¹³.

B. cepacia es a menudo resistente a los antimicrobianos y no responde al tratamiento con aminoglucósidos, ureidopenicilinas o ceftazidima pese a ser sensible *in vitro*¹⁴. La resistencia antimicrobiana es un factor crítico en la trascendencia de la infección por *B. cepacia*. Todas las cepas son intrínsecamente resistentes a los aminoglucósidos, la tasa de resistencia a los β lactámicos es generalmente alta, con la excepción de meropenem que tendría buena actividad *in vitro* (el 90% de las cepas son inhibidas con una CIM de 8 μ g/ml). La susceptibilidad de las quinolonas, específicamente ciprofloxacina, es variable pero la resistencia a ella es inducible. *B. cepacia* es susceptible *in vitro* a cloranfenicol y cotrimoxazol¹⁷.

En un estudio publicado en 1996 la mayoría de 366 cepas estudiadas fueron resistentes a ciprofloxacina, amikacina, gentamicina, tobramicina, cefuroxima, cefotaxima, imipenem, cloranfenicol, tetraciclina y sulfas y más del 77% fueron sensibles a ceftazidima, piperacilina/

tazobactam y meropenem¹⁵.

Existe poca información respecto al tratamiento adecuado, pero se postula que para exacerbaciones agudas ceftazidima puede ser útil y como tratamiento de mantención podría emplearse cotrimoxazol, cloranfenicol o tetraciclina¹⁶. Cuando es posible, la terapia con dos antibióticos sinérgicos es óptima. La resistencia parece estar relacionada a la combinación de disminución de la permeabilidad al antimicrobiano más enzimas inactivadoras o modificaciones en sus sitios activos.

Scordilis *et al* postulan que la migración de secuencias de inserción dentro del cromosoma de *B. cepacia* puede afectar la expresión de genes que modulan la resistencia antimicrobiana¹⁷, esto podría explicar por qué cepas con el mismo ribotipo pero con diferente antibiograma se aíslan a menudo del mismo paciente.

Las medidas básicas para el control nosocomial de las infecciones por *B. cepacia* incluyen el aislamiento de contacto para el paciente colonizado y velar por una técnica aséptica en la práctica clínica. Como recomendación debería evitarse el uso de dextrosa en los *flashes* de heparina para CVC en pacientes de muy alto riesgo, idealmente debería usarse dosis unitaria en su preparación. Finalmente debe mantenerse una vigilancia de las bacteremias por *B. cepacia* para evitar posibles brotes nosocomiales.

RESUMEN

Burkholderia cepacia es un bacilo Gram negativo no fermentador, multiresistente, oportunista en pacientes con fibrosis quística y neutropénicos, generalmente asociado a brotes intrahospitalarios. Se presenta el curso clínico de un preescolar hospitalizado en el Hospital Clínico Regional Valdivia con diagnóstico de neuroblastoma tipo II etapa IV, quien en el último ciclo de quimioterapia presentó una prolongada y severa neutropenia, lo que facilitó la aparición de una bacteremia por *B. cepacia* de curso fatal. A propósito de este caso se revisa la literatura.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- MARTONE W J , TABLAN O C, JARVIS W R. The epidemiology of nosocomial epidemic *Pseudomonas cepacia* infections. Eur J Epidemiol 1987; 3: 222-32.
- 2.- MANDELL, DOUGLAS, BENNETT'S. Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell G L, Bennett J E, Dolin R, eds. Fifth edition, 2000, pp: 2247-8.
- 3.- YABUCHI E, KOSAKO Y, OYARZU H et al. Proposal of *Burkholderia* gen. nov. and transfer of seven species of the genes *Pseudomonas* homology group II to the new genus, with the type species *Burkholderia cepacia* (Palleroni and Hohnes 1981) comb. nov. Microbiol Immunol 1992; 36: 1251-75.
- 4.- EDERES G M, MATSEN J M. Colonization and infection with *Pseudomonas cepacia*. J Infect Dis 1972; 125: 613-8.
- 5.- SAJJAN U S, COREY M, KARMALI M A. Binding of *Pseudomonas cepacia* to normal human intestinal mucin and respiratory mucin from patient with cystic fibrosis. J Clin Invest 1992; 84: 648-56.
- 6.- ANDERSON R L, HOLLAND B W, CARR J K, BOND W W, FAVERO M S. Effect of disinfectants on pseudomonads colonized on the interior surface of PVC pipes. Am J Public Health 1990; 80: 17-21.
- 7.- BURNS J L, SAIMAN L. *Burkholderia cepacia* infections in cystic fibrosis. Pediatr Infect Dis J 1999; 18(2): 155-6
- 8.- ARONOFF S C, LEWIS F J, STERN R C. Longitudinal serum IgG response to *Pseudomonas cepacia* surface antigens in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1991; 11: 289-92.
- 9.- LAER F V, RAES D, VAN DAMME P, LAMMENS C. An outbreak of *Burkholderia cepacia* with septicemia on a cardiology ward. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19 (2): 112-3.
- 10.- PÉGUES D, CARSON L, ANDERSON R, NORGDARD. Outbreak of *Pseudomonas cepacia* bacteremia in oncology patients. Clin Infect Dis 1993; 16: 407-11.
- 11.- FRANK VAN LAR R N, RAES D, VAN DAMME P et al. An outbreak of *Burkholderia cepacia* with septicemia on a cardiology ward. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 112-3.
- 12.- REBOLI A C, KOSHINSKI R, ARIAS K, MARKS AUSTIN K, STIERITZ D, STULL T L. An outbreak of *Burkholderia cepacia* lower respiratory tract infection associated with contaminated albuterol nebulization solution. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17(11): 741-3.
- 13.- DC L U, CHANG S C, CHEN Y C, LUH K T, LEE C Y, HSIEH W C. *Burkholderia cepacia* bacteremia: A retrospective analysis of 70 episodes. J Formos Med Assoc 1997; 96 (12): 972-8.
- 14.- GOLD R, JIN E, LEVINSON H. Ceftazidime alone and combination in patients with cystic fibrosis; lack of efficacy in treatment of severe respiratory infections caused by *Pseudomonas cepacia*. J Antimicrob Chemoter 1983; 12 (Suppl A): 331
- 15.- LEDSON M J, GALLAGHER M J, CORKHILL J E. Chronic *Burkholderia cepacia* bronchiectasis in a non cystic fibrosis individual. Thorax 1998; 53: 430-2.
- 16.- HODSON M E. Bacterial infection in cystic fibrosis (CF): special reference to mycobacteria and *Burkholderia cepacia*. Pediatric Pulmonol 1995 (Suppl 1); 11: 66-7.
- 17.- SCORDILIS G L, REE H, LESSIE T G. Identification of transposable elements which activate gene expression in *Pseudomonas cepacia*. J Bacteriol 1987; 169: 8-13.

Correspondencia a:
Mónica Gil Diez de Medina
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Regional, Valdivia.
Av. Simpson 850
Teléfono: 56 (63) 297318
Fono Fax: 56 (63) 293000
Email: farmacia@uach.cl