

11219



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO.**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CURSO CLÍNICO Y FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE  
BACTEREMIA NOSOCOMIAL POR *BURKHOLDERIA SP.* EN NIÑOS  
MEXICANOS.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**QUE PRESENTA:**

**DR. GABRIEL CARDOSO HERNÁNDEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:**

**INFECTOLOGÍA**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO**

**MEXICO D.F.**

**OCTUBRE DEL 2004.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Curso Clínico y factores que incrementan el riesgo de bacteremia nosocomial por *Burkholderia cepacia* en niños mexicanos.**

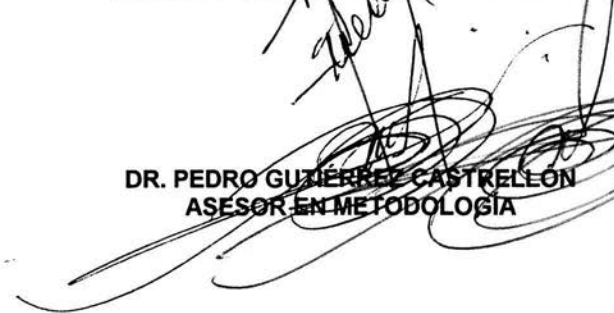
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

  
DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

  
DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

  
DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

  
DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO  
TUTOR DEL TRABAJO DE FIN DE CURSO

  
DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTRELLÓN  
ASESOR EN METODOLOGÍA



*“Un pensamiento en la agonía de la lucha  
podría tener el más valiente por amigo,  
el recuerdo de que escogió la vida;  
pero el destino puro al que te abocas  
no admite el recuerdo de la elección,  
o de otro modo no sería terrenal la congoja  
a la que das tu consentimiento”*

*Y es la esencia de la vida,  
Pese a nuestras muchas decisiones, carecer  
Del claro recuerdo duradero,  
De que la existencia nos depara  
Sólo lo que de algún modo escogimos...*

*Si el hombre incumple su destino,  
La naturaleza no se apura;  
algún día lo atrapara y lo obligará a satisfacer  
su secreto propósito....*

*Fragmento Robert Frost – El Juicio de la existencia-*

*A Estela y Ustedes,  
conmigo...*

*¡Gracias, siempre gracias!*

---

## INDICE TEMÁTICO

---

I. RESUMEN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
IV. JUSTIFICACION	9
OBJETIVOS	10
V. MATERIAL Y METODO	11
VI. ANALISIS ESTADISTICO	15
VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	15
IX. RESULTADOS	16
X. DISCUSIÓN	19
XI. CONCLUSIONES	22
XII. BIBLIOGRAFIA	23
XIII. ANEXOS	27
FIGURAS	
TABLAS	
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	30

---

## **Curso Clínico y factores que incrementan el riesgo de bacteremia nosocomial por *Burkholderia sp. en niños mexicanos.***

Dr. Gabriel Cardoso Hernández\*, Dr. Agustín De Colsa Ranero\*\*, Dr. Pedro Gutiérrez Castellón\*\*\*, Q.F.B. Patricia Arzate Barbosa\*\*\*\*, Dr. Napoleón González Saldaña\*\*\*\*\*.

\*Residente de Infectología, \*\*Adscrito al servicio de Infectología, \*\*\*Jefe del departamento de metodología de la investigación, \*\*\*\*Jefa de Laboratorio de Bacteriología, \*\*\*\*\* Jefe del Servicio de Infectología\*\*\*\*\*, Instituto Nacional de Pediatría.

### **RESUMEN**

**Justificación:** Actualmente ha incrementado la frecuencia de bacteremia nosocomial por *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) en nuestro hospital y diferentes hospitales del mundo. La información en la literatura médica es limitada en relación a la evolución clínica y sobre los factores de riesgo. La mayoría de estas notificaciones son en pacientes adultos, siendo escasos en el paciente pediátrico.

**Objetivos:** Describir las manifestaciones clínicas e identificar potenciales factores de riesgo que incrementen la probabilidad de bacteremia nosocomial por *B. cepacia* en niños mexicanos hospitalizados.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, comparativo, transversal y retrospectivo, de casos y testigos, en el que se incluirán niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de enero del 2000 a agosto del 2004 con aislamiento de *B. cepacia* en sangre y que el cultivo tenga significancia clínica. Por cada caso se identificará un control, en el mismo periodo de tiempo en los registros del laboratorio de microbiología clínica de niños con aislamiento en sangre de *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*, *Serratia sp*, *Enterobacter sp*, *Stenotrophomonas sp* y *Proteus sp*. Se excluirán para el análisis estadístico todas aquellas variables que no estén contenidas en más del 80% de los pacientes. Se identificarán el género, edad, diagnóstico de base, días de estancia hospitalaria, lugar de estancia hospitalaria, utilización de antimicrobianos previos a la bacteremia en las últimas dos semanas, antecedente o estar intubado, presencia de catéter venoso central, tipo y número de gérmenes aislados, antecedente quirúrgico en las últimas dos semanas y/o de otro procedimiento invasivo en este internamiento (sonda pleural, sonda urinaria, arterioclisis, lavado quirúrgico, broncoscopia), datos clínicos, presencia de foco infeccioso localizado, tratamiento antimicrobiano empírico, patrón de sensibilidad al TMP/SMX, ceftazidima (CFZ), meropenem (MRP), imipenem (IMP), cirpofloxacino (CPX), respuesta al tratamiento antimicrobiano y desenlace final. En los controles se identificará en el expediente clínico el lugar de estancia hospitalaria, presencia de catéter venoso central (CVC), antecedente de procedimiento quirúrgico, presencia de nutrición parenteral total (NPT) y antecedente de intubación en las últimas dos semanas.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio un total de 160 pacientes, 80 (50%) con bacteremia nosocomial por *B. cepacia* y 80 (50%) controles. Entre los

factores de riesgo hubo una tendencia a tener diferencia significativa en el caso del intervalo en días entre la cirugía y la bacteremia ( $6.75 \pm 4.3$  vs.  $8.57 \pm 4.57$  días,  $p 0.09$ ) y la presencia de catéter (53.7% vs. 46.3%,  $p 0.09$ ). Las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorios en los pacientes con bacteremia por *B. cepacia* sin inespecíficas. La mitad de los casos se manifestó solo como fiebre, en 20 pacientes con sepsis (25%), en 14 pacientes con sepsis grave (17.5%), en 4 con choque séptico (5%). Todos los pacientes que desarrollaron choque séptico, presentaron fiebre  $> 39^{\circ}\text{C}$ , así como plaquetopenia; tres de ellos tuvieron progresión a falla orgánica múltiple y fallecieron. En 48.75% se identificó un foco infeccioso localizado. La manifestación focal más frecuente fue neumonía en 61.5%. Las alteraciones hematológicas al momento de la toma del hemocultivo fueron leucopenia en 25%, leucocitosis 36.2%. Hubo plaquetopenia en 60%. La bacteremia fue polimicrobiana en 15 pacientes. Con relación al patrón de resistencia, encontramos que solo 5 (6.2%) aislamientos de *B. cepacia* eran resistentes al TMP-SMX, 4 (5%) a meropenem, 19 (23%) a imipenem, 26 (32%) a ceftazidime y 40 (50%) a ciprofloxacina. Todos los pacientes fueron tratados. El 78.7% recibió TMP-SMX y el resto 21.2% otro antibiótico. Cuatro de los cinco aislamientos con resistencia a TMP-SMX se manejaron con meropenem y uno con TMP-SMX asociado a ceftazidima. Estos pacientes presentaron una evolución satisfactoria con negativización del hemocultivo. En ningún caso con desenlace fatal se reportó resistencia al TMP/SMX. La mortalidad en los casos fue 7.5%, secundaria a choque séptico y persistencia de bacteremia con una media 4 días (rango 1 a 10 días). Dos pacientes fallecieron por otra causa, uno por broncoaspiración y otro por un choque cardiogenico.

**DISCUSION:** *Burkholderia cepacia* es patógeno pulmonar en el paciente con fibrosis quística (FQ). Recientemente, se reconoce como causa de bacteremia fatal en inmunocomprometidos, además, sobresale como patógeno nosocomial causante de bacteremia, bacteremia asociada a catéter, endocarditis, infección de heridas, vías urinarias y neumonía. Hoy día es una enfermedad poco conocida que, en algunos casos pone en riesgo la vida, incrementa la estancia y los costos de atención hospitalaria. El presente trabajo reporta la serie más grande en la literatura médica de bacteremia nosocomial por *B. cepacia* en pacientes pediátricos. De los factores de riesgo analizados en este estudio estar hospitalizado es sin duda el factor de riesgo mas significativo para desarrollar bacteremia por *B. cepacia*. Entre otros, encontramos una tendencia a tener diferencia significativa en el caso de contar con un catéter intravascular instalado ( $p 0.09$ ) y en aquellos pacientes con antecedente quirúrgico la infección fue más temprana 6 días vs. 8 ( $p 0.09$ ). En cerca de la mitad de los casos 48.7% se identificó un foco infeccioso localizado previo a la toma del hemocultivo. La manifestación focal más frecuente fue la neumonía en el 61.5%, semejante a lo reportado en la literatura. De las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio analizados, no se encontraron manifestaciones específicas, ya que en todos los casos los hemocultivos fueron realizados ante la sospecha o evidencia de infección (fiebre, datos focales de infección, alteraciones hematológicas), y no fue la confirmación de infección por *B. cepacia* hasta que fue identificada en hemocultivo. La identificación confirmatoria de *B. cepacia*<sup>2</sup> no se realiza hasta obtener el

cultivo, y la realización de pruebas bioquímicas específicas. En la actualidad el fármaco de primera elección es TMP/SMX a dosis de 20mg/Kg/día. El problema se complica por el desarrollo de resistencia cruzada entre antibióticos de clases diferentes. Como segunda elección es el meropenem. De los cinco aislamientos con cepas resistentes a TMP-SMX en esta serie fueron sensibles a meropenem, se manejaron a dosis de 20mg/kg/día por 14 días con una evolución satisfactoria. La mortalidad fue de 7.5%.

**Conclusión:** La bacteremia por *B. cepacia* es principalmente de origen nosocomial, se requieren mas estudios para entender la patogenia de la bacteria en la infección y el modo de transmisión. El tratamiento de elección es TMP-SMZ. Las medidas más importantes para limitar la diseminación dentro del hospital es el lavado de manos y las medidas estándar para el manejo de los pacientes.



## MARCO TEORICO

La bacteremia es la infección de adquisición hospitalaria más frecuente en pediatría que pone en riesgo la vida e incrementa sustancialmente los costos de atención hospitalaria.<sup>1</sup> Se producen aproximadamente 250 000 casos de bacteremia nosocomial (BN) por año.<sup>2</sup> La incidencia BN en la Unidad de Cuidados Intensivos (UTI) es de 39 por 1000 admisiones; 10.6 por 1000 día hospital. La mortalidad en pacientes con BN es mayor (26.5%) comparado con (8.1%) pacientes sin bacteremia.<sup>3</sup> La mortalidad incrementa sustancialmente cuando se identifica *P. aeruginosa* (29%), *Candida sp.* (19.6%) y *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCoN) (10.6%).<sup>4</sup>

La BN en pediatría es más frecuente en lactantes; del 50% al 74% ocurre en menores de un año de edad y una cuarta parte en neonatos. En un estudio prospectivo (SCOPE, Surveillance and Control of Patogens Epidemiologic Importante) de 1995 al 2001 identificaron 3,432 BN en pacientes pediátricos de 49 diferentes hospitales en EE.UU. El mayor número de aislamientos fue en UTI (74%); en otras áreas la frecuencia es menor. En salas generales del 14%, en servicios de hemato-oncología del 7%, en salas de cirugía de corazón 1.8% y en las salas de cirugía general del 2.1%.<sup>3,4</sup>

Los patógenos que con mayor frecuencia se aíslan son cocos Gram positivos (65%), seguido de organismos Gram negativos aerobios (24%), hongos (11%), y patógenos anaerobios (0.4%). Los SCoN representa cerca de la mitad de todos los aislamientos (43%), después *Enterococcus* (9%), *Candida sp.* (9%), *Staphylococcus aureus* (9%). Entre los organismo Gram negativos destacan *Klebsiella sp.* (6%), *E. coli* y *Enterobacter sp.* (5%).<sup>3</sup> En la mayoría de los aislamientos (86.8%) se identifica un solo germen.<sup>4</sup>

El cuadro 1 muestra como la mayoría de los pacientes tienen una enfermedad grave (87.8%), mas de la mitad (60.3%) padecían una enfermedad congénita y en alrededor de la mitad (43.5%) habían padecido una cirugía.<sup>3</sup>

**Cuadro 1.** Enfermedad de base de 131 episodios de bacteremia y fungemia en pacientes pediátricos ingresados a UTI.

Enfermedad de base	No. Casos
Cardiopatía congénita	44 (33.6%)
Cáncer	10 (7.6%)
Enfermedad hepática	5 (3.8%)
Trauma	6 (4.6%)
Enfermedad metabólica congénita	2 (1.5%)
Enfermedad anatómica congénita	21 (16.0%)
Inmunodeficiencia primaria	6 (4.6%)
Enfermedad gastrointestinal	25 (19.1%)
Enfermedad renal	8 (6.1%)
Enfermedad pulmonar	4 (3.1%)
Enfermedad neurológica	4 (3.1%)
Hemoglobinopatía	1 (0.8%)
Enfermedad congénita de tejido conectivo	1 (0.8%)

Fuente: Modificado de *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20: 416-21.

En tres cuartas partes de los pacientes con BN se identifica algún factor de riesgo. Con mayor frecuencia se asocia a la presencia de un CVC (75%), menos frecuentes, a un catéter urinario (11%), nutrición parenteral total (48%), intubación con ventilación mecánica (43%), catéter venoso periféricos (25%) y línea arterial (13%).<sup>5</sup>

La fuente primaria de infección depende del factor de riesgo que se analice. La infección relacionada a catéter tiene una incidencia de 5.3 por 1000 catéter-día en UTI.<sup>6</sup> En pacientes con CVC la infección puede ser por colonización en el sitio de inserción del catéter, por contaminación intraluminal al manipular la conexión, por vía hematológica y colonización del catéter, y por la contaminación de las soluciones infundidas.<sup>7</sup> En pacientes con antecedente de procedimiento quirúrgico la infección es secundaria a la contaminación transquirúrgica; y en el paciente con hipoperfusión sistémica (choque) por daño en la barrera intestinal y como consecuencia traslocación bacteriana. No obstante en el 63% de los pacientes no se identifica el origen primario de la infección. Por ejemplo, en 131 bacteremias el 23% se consideró asociada a catéter, 4% asociada a infección del tracto respiratorio y en 3% asociada al tracto gastrointestinal, en el resto no se identificó el foco.<sup>3</sup>

Existen otros patógenos menos frecuentes de BN, como el género *Burkholderia*. La primera descripción de este agente se hizo en 1950 por Burkholder como patógeno de raíces y hongos.<sup>8</sup> De primera instancia, el

género se propuso en 1992 para siete especies que se encontraban en el grupo de homología II de *Pseudomonas*.<sup>9</sup> En la actualidad consiste en de 9 especies relacionada denominadas “genomovars”. Estas incluyen *B. cepacia* (genomovar I), *B. multivorans* (genomovar II), *B. cenocepacia* (genomovar III), *B. stabilis* (genomovar IV), *B. vietnamiensis* (genomovar V), *B. cepacia* (genomovar VI), *B. ambifaria* (genomovar VII), *B. anthina* (genomovar VIII), *B. pyrrocinia* (genomovar IX).<sup>10-11</sup> Son bacilos gramnegativos, aerobios, productores de catalasa que no fermentan la lactosa y la glucosa; pueden proliferar en condiciones nutricionales mínimas y sobrevivir por largos periodos de tiempo. Antes de la reclasificación como “genomovars”, las especies más frecuentemente aisladas en el medio hospitalario eran *B. cepacia*; seguida de *B. pseudomallei*, *B. mallei* y *B. gladioli*. El reservorio de estas bacterias es el medio ambiente, donde son ubicuas y pueden aislarse en agua, tierra; y son patógenos importantes de animales y plantas.<sup>12-14</sup>

La infección en humanos es esporádica. En el Hospital Universitario de Taiwán, durante un periodo de 14 años se aislaron 135,421 bacterias en sangre, de las cuales, 98 (0.072%) correspondieron a *B. cepacia*.<sup>15</sup> Es un patógeno oportunista, con baja virulencia en pacientes inmunocompetentes. La bacteremia comunitaria es infrecuente. Berry et al.,<sup>16</sup> en 1991 reporta tres casos en pacientes con hemoglobinopatías. Se han comunicado dos casos de neumonía de adquisición comunitaria en pacientes sin patología pulmonar previa, de 14 y 32 años respectivamente.<sup>17-18</sup> *B. pseudomallei* es el agente causal de la melioidosis en el sureste Asiático. El Noreste de Tailandia es un área endémica para esta enfermedad y es una de las principales causas de bacteremia fatal de adquisición comunitaria.<sup>19-20</sup>

Más del 95% de los casos se identifican en pacientes hospitalizados. Es causa poco habitual de bacteremia en pacientes quemados.<sup>21</sup> En el paciente con fibrosis quística (FQ), en la actualidad, ha cobrado importancia la colonización de la vía respiratoria por estar asociado con un deterioro progresivo de la función pulmonar e incremento en la mortalidad.<sup>22-25</sup> En pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es una causa de neumonía.<sup>26</sup>

En el ámbito hospitalario la bacteria puede contaminar anestésicos, soluciones desinfectantes o detergentes (para limpiar equipo), dispositivos de catéteres, sistemas de ventilación, termómetros, broncoscopios, transductores de presión, soluciones intravenosas y albúmina. Su presentación es como casos aislados o en forma de brotes.<sup>27-28</sup> En 14 de 37 pacientes con cáncer que recibieron de forma profiláctica nebulizaciones con polimixina B y anfotericina B contaminadas con *B. cepacia*, dos semanas después desarrollaron neumonía aislándose la bacteria en esputo.<sup>29</sup> En el Hospital Universitario de Michigan, E.U., en 1995 se reporta dos casos de BN en neonatos de muy bajo peso al nacimiento, encontrándose como únicos probables factores de riesgo la intubación y el CVC.<sup>30</sup>

Los signos clínicos y las alteraciones de laboratorio no son diferentes a los encontrados en BN, infección de heridas, infección del tracto urinario (ITU), neumonía y endocarditis causados por otros agentes gram negativos. El cuadro 2 muestra los hallazgos encontrados en 70 episodios de bacteremia por *B. cepacia* con un rango de edad de 14 días a 83 años.<sup>15</sup>

**Cuadro 2.** Signos clínicos y alteraciones de laboratorio en 70 episodios de bacteremia nosocomial por *B. cepacia*.

	No casos	%
<b>Signos:</b>		
Fiebre ( $38^{\circ}\text{C}$ )	63	90.0%
Estado mental alterado	30	42.8%
Hipotensión	3	4.2%
<b>Laboratorio:</b>		
<b>Cuenta leucocitaria</b>		
> 10,000	35	50.0%
4,000-10,000	29	41.4%
< 4,000	6	8.5%
<b>Neutrófilos (/mm<sup>3</sup>)</b>		
1,000	64	91.4%
< 1,000	6	8.5%
<b>Bacteremia</b>		
Polimicrobiana	3	4.2%
Monomicrobiana	67	95.7%

Fuente: Modificado de Lu et al. J Formos Med Assoc. 1997; 96: 972-8.

*B. cepacia* es sensible a TMP/SMX (83%), carbapenémicos, quinolonas, ceftazidima y piperacilina. El tratamiento de elección es el TMP/SMX, usando el

meropenem como segunda opción; por que puede presentar resistencia durante el tratamiento e inducir resistencia cruzada a otros antimicrobianos no relacionados.<sup>33</sup> La duración del tratamiento es de 10 a 14 días, prolongándose hasta 4 semanas en pacientes con endocarditis. En la mayoría de los pacientes la bacteremia remite a las 72 hs. La mortalidad por *B. cepacia* esta relacionado con la gravedad de la enfermedad de base, mas que con la virulencia del germen. Woods y cols.,<sup>34</sup> reportan 53 casos de bacteremia por *B. cepacia* en Duke University Medical Center, Georgia, EUA. Con un rango de edad de 24 días a 82 años (media, 46.4 años). Con una mortalidad del 47%, discrepante con lo reportado previamente, lo que pudiera estar explicado por la gravedad de la enfermedad de base de los pacientes. El cuadro 3 muestra las características clínicas y por laboratorio, las intervenciones médicas y la mortalidad entre estos 53 pacientes.

**Cuadro 3.** Características clínicas y por laboratorio, intervenciones médicas, mortalidad, de 53 pacientes con bacteria por *B. cepacia*.

Variable	Pacientes vivos	Pacientes muertos	RR (IC, 95%)	P
Fiebre	24/27(89)	21/24(88)	0.93(0.40-2.18)	1.00
Fiebre persistente	8/26 (31)	16/21(76)	2.80(1.24-6.33)	00.7
Choque séptico	9/27 (33)	11/24(46)	1.29(0.73-2.88)	.40
Leucocitos 3,200 o 10,000	17/28(61)	20/23(87)	2.52(0.89-7.18)	.06
Insuficiencia renal	10/28(36)	13/25(52)	1.38(0.80-2.34)	.27
Falla hepática	5/28(18)	7/25(28)	1.34(0.65-2.77)	.51
Ventilación mecánica	22/26(85)	20/23(87)	0.90(0.36-2.24)	1.00
Traqueotomía	11/26(42)	12/23(52)	0.81(0.45-1.47)	.57
Cirugía previa	24/28(86)	17/25(68)	0.57(0.25-1.32)	.13
Bacteremia primaria	6/28(21)	14/25(56)	2.22(1.09-4.52)	.01
Retiro de catéter	21/27(78)	9/17(53)	0.61(0.32-1.17)	.08
AB* específico antes de la bacteremia	14/22(64)	17/25(68)	1.10(0.59-2.06)	.76
AB* específico después de la bacteremia	23/26(89)	17/25(68)	0.47(0.17-1.29)	.10
TMP/SMX después de La bacteremia	9/26(35)	3/25(12)	0.62(0.39-0.98)	.05

AB ; antibiótico.

Fuente: Modificado de Woods et al. Clin Infect Dis 2004; 38:1243-50

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La BN por *B. cepacia* en niños tiene manifestaciones clínicas que la distinguan de BN por otros agentes Gram negativos?

¿Hay factores que incrementan el riesgo de BN por *B. cepacia* en pacientes pediátricos?

## JUSTIFICACION

La bacteremia es la infección de adquisición hospitalaria más frecuente en pacientes pediátricos, pone en riesgo la vida e incrementa sustancialmente los costos de atención hospitalaria. Se producen aproximadamente 250 000 casos de bacteremia de adquisición hospitalaria (BAH) por año. En un estudio en pacientes pediátricos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UTI) la incidencia de bacteremia fue de 39 por 1000 admisiones, 10.6 por 1000 día hospital. Con una mortalidad del 27% comparado con 8% en pacientes sin bacteremia. Recientemente no solo se ha observado un incremento en la frecuencia de bacteremias si no también mayor número de patógenos resistentes.

Actualmente no solo se le da mayor atención, también ha incrementado la frecuencia de BN por *B. cepacia* en nuestro hospital y diversos hospitales del mundo. La información en la literatura médica es limitada en relación a las características clínicas y factores que incrementen el riesgo de BAH por *B. cepacia*. La mayoría de estas notificaciones son en pacientes adultos, siendo escasos en el paciente pediátrico. Consideramos importante identificar si existen características clínicas o por laboratorio, y factores que incrementen el riesgo para BN por *B. cepacia*. El conocimiento en este tema pretende disminuir brotes, reducir la estancia y los costos de atención hospitalaria.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir las manifestaciones clínicas e identificar potenciales factores de riesgo que incrementen la probabilidad de BN por *B. cepacia* en niños mexicanos hospitalizados.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las manifestaciones clínicas en BN por *B. cepacia*.
2. Evaluar si estar hospitalizado en UTI o neonatología, tener un CVC, el antecedente de un procedimiento quirúrgico, estar con NPT y estar intubado en las últimas dos semanas incrementa el riesgo de infección por *B. cepacia*.
3. Analizar el patrón de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos en sangre de *B. cepacia*.
4. Describir la respuesta al tratamiento empírico y desenlace en los pacientes con bacteremia por *B. cepacia*.

## **HIPOTESIS**

El antecedente de haber estado hospitalizado en UTI o Neonatología, el antecedente de CVC, el haber estado sometido a cirugía, tener NPT o el estar intubado en las últimas dos semanas constituyen factores de riesgo clínica y estadísticamente significativo para el desarrollo de bacteremia nosocomial por *B. cepacia*.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional, comparativo, transversal y retrospectivo, de casos y testigos.

### **Población elegible**

Grupo de casos: Se incluirán todos los registros de pacientes hospitalizados del INP en el periodo comprendido de enero del 2000 a agosto del 2004 que tuvieron al menos un aislamiento de *B. cepacia* en sangre y que el cultivo tenga significancia clínica.

Grupo de controles: Por cada caso se incluirá el registros de un paciente hospitalizado en el INP en el periodo comprendido de enero del 2000 a agosto del 2004 con aislamiento de cualquiera de las siguientes bacterias: *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*, *Serratia sp*, *Enterobacter sp*, *Stenotrophomonas sp* y *Proteus sp* en sangre y que el cultivo tenga significancia clínica.

### **Criterios de inclusión para casos**

1. Edad de 1 día a 18 años
2. Cualquier género.
3. Hospitalizados en el INP.
4. Aislamiento en sangre de *B. cepacia* 24 hs después de haber ingresado al hospital.

### **Criterios de inclusión para controles**

1. Edad de 1 día a 18 años
2. Cualquier género.
3. Hospitalizados en el INP.
4. Aislamiento en sangre de cualquiera de las siguientes bacterias: *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*, *Serratia sp*, *Enterobacter sp*,



*Stenotrophomonas sp* y *Proteus sp* en sangre 24 hs después de haber ingresado al hospital.

5. Que tengan una enfermedad de base semejante en tipo y severidad al caso.

### **Criterios de exclusión para casos y controles**

Se excluirá para el análisis estadístico todas aquellas variables que no estén contenidas en más del 80% de los pacientes.

### **Calculo del tamaño muestral y abordaje aleatorizado para selección de los controles**

En base al estudio de Kahyaoglu y en la experiencia observada dentro del Instituto Nacional de Pediatría se considera que el hecho de estar dentro de la terapia intensiva o neonatal puede generar 5 veces mas el riesgo de desarrollar bacteriemia por *B. cepacia*, la presencia de CVC 15 veces, el antecedente de cirugía 1.5 a 2 veces, el uso de nutrición parenteral 2 veces y el antecedente de intubación 1.5 a 2 veces (Experiencia personal y no publicada). Con base a estas observaciones, considerando la formula para calculo del tamaño muestral para comparación de proporciones  $\{n:[2(P*Q) * (z_a + z_b)^2] / (p_1-p_2)^2\}$ , un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20, con un poder del 80%, se considera que se necesita un mínimo de 40 casos de bacteriemia con un mínimo de 80 controles. Para la identificación de los controles se estructurara una relación a través del número de expedientes de los pacientes que empatados (pareados) por edad, enfermedad de base y que tengan aislamiento de un bacilo gram negativo y que pudieran considerarse como controles. Una vez que se tenga la lista se utilizara una tabla de numero aleatorios, a partir de la cual y con un punto de partida azaroso se seleccionara, grupos de 3 dígitos que corresponden al numero consecutivo de cada paciente, por ejemplo si el primer triplete de dígitos es el 117, se seleccionara el expediente que se en ese momento ocupe dicha posición y así sucesivamente hasta completar los 80 controles.

### Descripción del estudio

Se identificarán los registros de pacientes con aislamiento en sangre de *B. cepacia* existentes en el laboratorio de bacteriología clínica de enero del 2000 a mayo del 2004. A este grupo de pacientes se identificará como casos. Se revisarán los expedientes clínicos en búsqueda de las siguientes variables: género, edad, diagnóstico de base, días de estancia hospitalaria, lugar de estancia hospitalaria, utilización de antimicrobianos previos a la bacteremia en las últimas dos semanas, antecedente o estar intubado, presencia de catéter venoso central, tipo y número de gérmenes aislados, antecedente quirúrgico en las últimas dos semanas y/o de otro procedimiento invasivo en este internamiento (sonda pleural, sonda urinaria, arterioclisis, lavado quirúrgico, broncoscopia), datos clínicos, presencia de foco infeccioso localizado, tratamiento antimicrobiano empírico, patrón de sensibilidad al TMP/SMX, ceftazidima (CFZ), meropenem (MRP), imipenem (IMP), cirpofloxacino (CPX), respuesta al tratamiento antimicrobiano y desenlace final.

Por cada caso se identificará un control en los registros del laboratorio de microbiología clínica, que tenga aislamiento en sangre de cualquiera de las siguientes bacterias: *Klebsiella sp*, *Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*, o *Serratia sp*, *Enterobacter sp*, *Stenotrophomonas sp*, *Enterobacter sp*, y *Proteus sp*, en sangre. Se revisarán los expedientes clínicos en búsqueda de las siguientes variables: lugar de estancia hospitalaria, presencia de CVC, antecedente de procedimiento quirúrgico, presencia de NPT y antecedente de intubación en las últimas dos semanas.

### Definiciones operacionales

- Bacteremia: aislamiento de una bacteria en sangre, en una o más ocasiones, con significancia clínica.
- Sepsis: la presencia de manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica (RIS), a saber<sup>36</sup>:
  - a. \* Taquicardia: Frecuencia cardíaca > del percentil 50 para la edad.

- b. \* Hiperventilación: Frecuencia respiratoria > del percentil 50 para la edad, o PaCO<sub>2</sub> < de 26 mmHg (ciudad de México).
  - c. \* Temperatura > 38°C o < 36°C axilar.
  - d. Leucocitos en sangre periférica > 12.000/μL<sup>3</sup> o leucopenia < 5.000/μL<sup>3</sup> o mas del 10% de bandas.
- \* Con duración al menos por ocho horas
- Bacteremia nosocomial<sup>4</sup>: aislamiento en sangre de uno o más patógenos, después de 24 hs de estancia hospitalaria y que no exista evidencia clínica o por laboratorio de bacteremia al momento de la admisión.
  - La gravedad de la infección se considerará en base a lo siguiente <sup>35</sup> :
    1. Sepsis: la presencia de RIS con presencia de bacteremia por *B. cepacia*.
    2. Sepsis grave: presencia de sepsis asociado con evidencia clínica o bioquímica de falla orgánica, hipo perfusión (lactacidemia, oliguria, alteraciones en el estado de conciencia) e hipotensión (Hipotensión: tensión arterial sistólica por debajo del percentil 10 para la edad o disminución de 20 a 25 mmHg en lactante y preescolares o de 40 mmHg en niños mayores con respecto a la presión sistólica basal) la cual responde a manejo con volumen.
    3. Choque séptico: presencia de sepsis grave con hipotensión que a pesar del manejo con líquidos no remiten los datos de hipo perfusión.
    4. Disfunción orgánica múltiple: En un paciente críticamente enfermo, la función orgánica alterada en grado tal que la homeostasis no pueda mantenerse sin intervención externa.
  - Desenlace:
    1. Supervivencia: egresado del hospital o que 14 días posterior al aislamiento permaneciera asintomático.
    2. Muerte: fallecimiento en los siguientes 14 días del ultimo aislamiento de *B. cepacia* por sepsis u otra causa.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se efectuara descripción de las variables mediante promedio  $\pm$  desviación estándar en el caso de variables numéricas continuas con distribución Gaussiana, mediante mediana con mínimo-máximo en el caso de variables numéricas continuas con distribución sesgada, o mediante porcentajes en el caso de variables categóricas.

Desde el punto de vista de las pruebas de hipótesis se efectuara calculo de razón de momios (OR) con intervalo de confianza al 95% en forma bivariada con la finalidad de identificar los factores que se consideren de riesgo, estableciéndose prueba de hipótesis a través de Chi cuadrada de Pearson. Los factores que demuestren significancia clínica a criterio de los autores o que demuestren significancia estocástica, se incluirán en un modelo multivariado de riesgo a través de regresión logística dicotómica, a través del método backward con análisis de Wald, considerando como variables para mantener en el modelo a aquellas que en el multivariado demuestren en forma ajustada un valor de  $p < 0.10$  (criterio de significancia en modelos multivariados)

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se realizara la revisión retrospectiva de los expedientes clínicos por lo que no se considera importante solicitar carta de consentimiento informado ni revisión del proyecto por el Comité de Ética.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

- |  |                     |
|--|---------------------|
| 1. Estructuración del protocolo            | Febrero a Mayo 2004 |
| 2. Revisión por el Comité de Investigación | Agosto de 2004      |
| 3. Revisión de los expedientes clínicos.   | Agosto-Sep 2004     |
| 4. Análisis de datos.                      | Octubre 2004        |
| 5. Publicación de resultados.              | Noviembre 2004      |
| 6. Envío a publicación.                    | Noviembre 2004      |

## Resultados

Se identificaron 102 hemocultivos positivos con *Burkholderia sp.* en el periodo comprendido del 1º de enero del 2000 al 31 de agosto del 2004. De los 102 registros, se excluyeron 22; cinco por la identificación de *B. pickettii*, seis por extravío del expediente clínico y el resto, por que los expedientes estaban incompletos. Se incluyeron en el estudio un total de 160 pacientes, 80 (50%) con bacteremia nosocomial por *B. cepacia* y 80 (50%) controles con bacteremia por un bacilo gram negativo de adquisición primordialmente hospitalaria como *Klebsiella sp.* (45%), *Pseudomonas sp.* (17.5%), *Acinetobacter sp.* (7.5%), *Serratia sp.* (5%), *Enterobacter sp.* (23.7%), *Stenotrophomonas sp.* (1.2%).

La edad en el grupo de casos fue de  $1103 \pm 1548$  vs.  $1510 \pm 1900$  días,  $p$  0.14. El 62.5% de los pacientes en el grupo de casos fueron del genero masculino, mientras que en los controles, correspondieron al 57.5%,  $p$  0.52 (OR 1.25, IC95% .65 a 2.3).

Entre los factores de riesgo no se observó diferencia significativas entre los grupo de acuerdo al sitio de hospitalización,  $p$  0.42 (Cuadro 1), días de estancia hospitalaria ( $18.4 \pm 19.0$  vs.  $20.6 \pm 20.6$  días,  $p$  .68), patología de base,  $p$  0.32 (Cuadro 2), presencia de nutrición parenteral (56.0 vs. 44.0,  $p$  0.33, OR 1.39 con IC95% de 0.71 a 2.73), días de nutrición parenteral ( $11.86 \pm 10.0$  vs.  $15.59 \pm 10.7$  días,  $p$  0.21), antecedente de cirugía previa (57.1% vs. 42.9%,  $p$  0.11, OR 1.7 con IC95% de 0.89 a 3.13), tipo de cirugía,  $p$  0.20 (cuadro 3), tipo de procedimiento invasivo  $p$  0.12 (Cuadro 4), colocación del catéter por venodisección (55.4% vs. 44.6%,  $p$  .13), localización del catéter,  $p$  0.45 (Cuadro 5), tipo de material del catéter,  $p$  0.36 (cuadro 6), el médico que puso el catéter ( $p$  0.11) (Cuadro 7), los días de duración del catéter ( $33.9 \pm 100$  vs.  $29.8 \pm 55.4$  días,  $p$  .79).

Hubo una tendencia a tener diferencia significativa en el caso del intervalo en días entre la cirugía y la bacteremia ( $6.75 \pm 4.3$  vs.  $8.57 \pm 4.57$  días,  $p$  0.09) y la presencia de catéter (53.7% vs. 46.3%,  $p$  0.09).

Entre las manifestaciones clínicas en los pacientes con bacteremia por *B. cepacia* se identificó una mediana de temperatura de  $39^{\circ}\text{C}$  con un rango de

36 a 40 °C. Mas de la mitad (56.25%) presentó fiebre > 39 °C. En 40 pacientes la bacteremia se manifestó sólo con fiebre (50%), en 20 pacientes con sepsis (25%), en 14 pacientes con sepsis grave (17.5%), en 4 con choque séptico (5%) y en dos pacientes la sospecha de infección se fundamentó por la presencia de deterioro respiratorio y plaquetopenia (2.5%). Todos los pacientes que desarrollaron choque séptico, presentaron fiebre > 39 °C, así como plaquetopenia; tres de ellos tuvieron progresión a falla orgánica múltiple y fallecieron.

En 39 pacientes (48.75%) se identificó un foco infeccioso localizado 24 horas previas a la toma del hemocultivo. La manifestación focal más frecuente fue neumonía en 24 casos (61.5%), de los cuales 79% (19) estuvo intubado por un mínimo 24 horas antes del aislamiento. Siete pacientes presentaron diarrea secretora, 3 pacientes infección en el sitio de entrada del catéter y 3 pacientes infección de tejidos blandos, de estos últimos, en dos pacientes, se aisló *B. cepacia* del sitio de infección (herida quirúrgica). Hubo dos casos con infección de vías urinarias asociada a catéter con aislamiento microbiológico.

Las alteraciones hematológicas al momento de la toma del hemocultivo fueron leucopenia (< 5,000/ $\mu\text{L}^3$ ) en 25%, leucocitosis 36.2% (> 12,000/ $\mu\text{L}^3$ ) con una mediana de 8,800/ $\mu\text{L}^3$  (rango de 600 a 30,800/ $\mu\text{L}^3$ ). Hubo plaquetopenia en 60% (< 100,000/ $\mu\text{L}^3$ ) con una mediana de 72,500/ $\mu\text{L}^3$  (rango de 17,000 a 542,000/ $\mu\text{L}^3$ ). El 21% de pacientes presento neutropenia sin tener un cáncer con tratamiento inmunosupresor y de 47 pacientes con plaquetopenia menor de 100,000/ $\mu\text{L}^3$ , solo 17% tenían una enfermedad oncológica en tratamiento con quimioterapia.

Las alteraciones hematológicas en los controles al momento de la toma del hemocultivo fueron leucopenia 23% (< 5,000/ $\mu\text{L}^3$ ), leucocitosis 43% (> 12,000/ $\mu\text{L}^3$ ) con una mediana de 9,800/ $\mu\text{L}^3$  (rango de 100 a 45,000/ $\mu\text{L}^3$ ). Hubo plaquetopenia en 51% (< 100,000/ $\mu\text{L}^3$ ) con una mediana 99,000/ $\mu\text{L}^3$  (rango de 20,000 a 829,000/ $\mu\text{L}^3$ ). El 79% de los pacientes con neutropenia y el 34% con plaquetopenia, tenían una enfermedad oncológica en tratamiento con quimioterapia.

La bacteremia fue polimicrobiana en 15 pacientes. El agente más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus coagulasa negativo* en 11 pacientes (73%); en 2 pacientes *C. glabrata* (13%), en 1 paciente *S. macenses* (6.6%) y 1 paciente *P. aeruginosa* (6.6%).

Con relación al patrón de resistencia, encontramos que solo 5 (6.2%) aislamientos de *B. cepacia* eran resistentes al TMP-SMX, 4 (5%) a meropenem, 19 (23%) a imipenem, 26 (32%) a ceftazidime y 40 (50%) a ciprofloxacina.

Todos los pacientes fueron tratados. El 78.7% recibió TMP-SMX y el resto 21.2% otro antibiótico. Cuatro de los cinco aislamientos con resistencia a TMP-SMX se manejaron con meropenem y uno con TMP-SMX asociado a ceftazidima. Estos pacientes presentaron una evolución satisfactoria con negativización del hemocultivo. En ningún caso con desenlace fatal se reportó resistencia al TMP/SMX. En aquellos pacientes cuya bacteremia no fue asociada a catéter, la fiebre remitió en promedio en 24 horas después del inicio del tratamiento específico, pero en el 55 % de ellos remitió en las primeras 12 horas.

La mortalidad en los casos fue 7.5%, secundaria a choque séptico y persistencia de bacteremia con una media 4 días (rango 1 a 10 días). Dos pacientes fallecieron por otra causa, uno por broncoaspiración y otro por un choque cardiogenico. Dos de los pacientes que fallecieron recibían ceftazidima como tratamiento empírico, antes de conocerse el hemocultivo positivo con *B. cepacia*, ambos aislamientos se reportaron resistentes a ceftazidime.

La mortalidad en los controles fue de 6.2%, secundaria a choque séptico y persistencia de bacteremia con una media de 4.4 días (rango de 2 a 8 días).

## DISCUSION

Tradicionalmente *Burkholderia cepacia* solo se reconocía como patógeno pulmonar en el paciente con FQ. Su mayor importancia radica en que la colonización de la vía respiratoria en estos pacientes esta asociada con un deterioro progresivo de la función pulmonar e incremento en la mortalidad. Recientemente, se reconoce como causa de bacteremia fatal en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, neonatos y pacientes con cáncer, además, sobresale como patógeno nosocomial como causa de bacteremia, bacteremia asociada a catéter, endocarditis, infección de heridas, vías urinarias y neumonía. Es una enfermedad poco conocida que, en algunos casos pone en riesgo la vida, incrementa la estancia y los costos de atención hospitalaria. Actualmente no solo se le da mayor atención, también ha incrementado su frecuencia en nuestro hospital y diversos hospitales del mundo. La información en la literatura médica es limitada, la mayoría de estas notificaciones son en pacientes adultos, siendo escasos en el paciente pediátrico. Por lo que el presente trabajo tuvo el propósito de analizar si existen factores que incrementen el riesgo para desarrollar BN por *B. cepacia*, así como determinar si existían características clínicas o por laboratorio sugestivas de bacteremia por *B. cepacia*.

En el ámbito hospitalario es causa infrecuente de bacteremia. Su incidencia es baja. Lu y cols.,<sup>15</sup> en 14 años identifican 98 (0.072%) casos de bacteremia por *B. cepacia* de 135,421 aislamientos en sangre, Woods y col.<sup>34</sup> notifica 60 aislamientos en 6 años; ambos trabajos involucran tanto pacientes adultos como pediátricos. El presente trabajo reúne la serie más grande reportada en la literatura médica de bacteremia nosocomial por *B. cepacia* en pacientes pediátricos; en un periodo de tres años ocho meses se identificaron 98 hemocultivos con *B. cepacia*.

La presentación comunitaria ocurre con mayor frecuencia en pacientes con FQ y EGC. En pacientes con EGC es una de las causas frecuentes de bacteremia. Se han comunicado dos casos de neumonía de adquisición comunitaria en pacientes sin patología pulmonar previa, de 14 y 32 años respectivamente.<sup>17-18</sup> El Noreste de Tailandia es un área endémica para la melioidosis y es una de



las principales causas de bacteremia fatal de adquisición comunitaria.<sup>19-20</sup> En esta serie, todos los eventos fueron de adquisición nosocomial. En el hospital, *B. cepacia* contamina desinfectantes, equipos médicos, material protésico y fármacos.<sup>27,28</sup> El mecanismo de transmisión es indirecto, a través de fomites o superficies y materiales contaminados y soluciones para desinfectar la piel. Recientemente, se ha descrito un mecanismo directo, de persona a persona a través de las secreciones respiratorias, cuando existe una convivencia estrecha principalmente en el paciente con FQ.<sup>39</sup> Aún se desconoce mucho sobre la diseminación de la bacteria, por lo que se recomienda para el control hospitalario el adecuado lavado de manos del personal médico y paramédico.

De los factores de riesgo analizados en este estudio, estar hospitalizado es sin duda el más significativo asociado a bacteremia por *B. cepacia*. Ninguno de los pacientes tuvo bacteremia de adquisición comunitaria, en todos la asociación fue con el hospital. Además, se identificó una tendencia a tener diferencia significativa con un catéter intravascular instalado ( $p < 0.09$ ) y en los casos con antecedente quirúrgico la infección se presentó más tempranamente ( $6.75 \pm 4.3$  vs.  $8.57 \pm 4.57$  días,  $p < 0.09$ ). No se observó diferencias significativas entre los grupos de acuerdo al sitio de hospitalización, días de estancia hospitalaria, patología de base, presencia de nutrición parenteral, días de nutrición parenteral, tener o no antecedente de cirugía, el tipo de cirugía, tipo de procedimiento invasivo, colocación del catéter por venodisección, localización del catéter, tipo de material del catéter, el personal que instaló el catéter, así como los días de duración del catéter. Se conoce poco sobre el papel fisiopatológico de la bacteria en la infección, no se sabe por qué unas cepas son avirulentas e incapaces de producir infección y otras son capaces de producir daño pulmonar o sepsis grave. Lo que es un hecho es que la bacteria requiere que las barreras epiteliales se alteren para ingresar a la sangre, como sucede en el caso de un procedimiento quirúrgico o la presencia de un catéter.

Nosotros encontramos que en cerca de la mitad de los casos 48.7% se identificó un foco infeccioso localizado previo a la toma del hemocultivo. La manifestación focal más frecuente fue la neumonía en el 61.5%, semejante a lo reportado en la literatura. La bacteria sobrevive largos periodos en condiciones

nutricionales limitadas y ambientes húmedos. Por lo que puede colonizar la vía respiratoria a partir de soluciones para nebulizar o sistemas de ventilación.<sup>28</sup> El 79% de los pacientes con neumonía estaban intubados. Yamagishi y cols.<sup>29</sup> reportan un brote por la contaminación soluciones para nebulizar con polimixina y anfotericina B en pacientes con cáncer. De 37 pacientes colonizados 14 desarrollaron neumonía, cuatro con un curso fatal.

De las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio analizados, no se encontraron manifestaciones específicas, ya que en todos los casos los hemocultivos fueron realizados ante la sospecha o evidencia de infección (fiebre, datos focales de infección, alteraciones hematológicas), y no fue la confirmación de infección por *B. cepacia* hasta que fue identificada en hemocultivo. La identificación confirmatoria de *B. cepacia*<sup>2</sup> no se realiza hasta obtener el cultivo, y la realización de pruebas bioquímicas específicas, sin embargo, puede sospecharse ante la presencia de un bacilo gram negativo pleomórfico en frotis; y una vez cultivado, debe de sospecharse cuando revele un patrón no fermentador en agar McConkey, además de contar con prueba de oxidasa positiva, así como un aspecto colonial verde oscuro en agar-chocolate. En la actualidad el fármaco de primera elección es TMP/SMX. Las opciones de tratamiento antibiótico en infecciones por *B. cepacia* están limitadas por su patrón de resistencia intrínseca. El problema se complica por el desarrollo de resistencia cruzada entre antibióticos de clases diferentes. La resistencia puede desarrollarse durante el tratamiento. En caso del TMP/SMX esta mediado por mutaciones que modifican a) las proteínas de la membrana externa, b) las porinas, y c) los lipopolisacáridos. Rajyaguru y cols.<sup>33</sup> indujeron resistencia al TMP/SMX en cuatro cepas *B. cepacia* (ATCC13945) de aislamientos clínicos y evaluaron el patrón de resistencia cruzada, encontrando resistencia cruzada a ciprofloxacino y ninguna resistencia con ceftazidima, sin haber evaluado meropenem. A diferencia de estos hallazgos, en nuestra serie, cinco de los aislamientos con *B. cepacia* resistentes a TMP/SMX solo uno mostró resistencia a ciprofloxacino y en todos se presentó resistencia a ceftazidima. Como segunda elección es el meropenem. De los cinco aislamientos con cepas

resistentes a TMP-SMX en esta serie fueron sensibles a meropenem, se manejaron a dosis de 20mg/kg/día por 14 días con una evolución satisfactoria.

En uno de nuestros pacientes se reporto con resistencia in vitro a TMP-SMZ, no obstante, respondió satisfactoriamente al mismo.

Aquellos aislamientos que se reportaron con resistencia a meropenem, ninguno era resistente a TMP-SMZ. Si la cepa presenta resistencia a meropenem, la resistencia se extiende a la mayoría de los  $\beta$ -lactámicos (Imipenem y ceftazidime).

Ceftazidime o cirprofloxacino no son medicamentos de primera elección en el manejo de infección por *B. cepacia* dadas sus altas tasas de resistencia 32 y 50% respectivamente.

La mortalidad varia en las diferentes series. En nuestra serie es de 7.5%, muy semejante a lo reportado por Lu y cols.,<sup>15</sup> en Taiwan; no obstante, Woods y cols.,<sup>34</sup> reportan una alta mortalidad en cerca de la mitad de los casos (47%). Vale la pena hacer notar que no son comparables las series, puesto que la edad de los pacientes, la enfermedad de base y la gravedad varían.

## **CONCLUSIÓN.**

*B. cepacia* es un patógeno oportunista, aunque tradicionalmente es patógeno pulmonar que afecta pacientes con FQ, en el ámbito hospitalario puede producir bacteremia con una evolución variable. Se conoce poco sobre aquellos factores de virulencia que conducen a qué en algunos pacientes se produzca enfermedad y daño importante sin estar gravemente enfermos. El factor de riesgo más importante para bacteremia es estar hospitalizado, puesto que puede colonizar sistemas de ventilación, soluciones desinfectantes, detergentes y equipo médico. Por lo qué, para el control de la diseminación se recomiendan las medidas generales y el lavado estricto de manos, así como el muestreo rutinario de áreas con mayor incidencia. El patrón de resistencia intrínseco de la bacteria hace su manejo difícil, el tratamiento de elección es el TMP-SMZ con una evolución satisfactoria en la mayoría de los casos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Langley JM. Epidemiologic study of 4684 hospital-acquired infections in pediatric patients. *Pediatric Infect Dis J* 1989; 8: 668-75.
2. Pittet D, Li N, Woolso RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6- year validates population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 6: 1068-78.
3. Gray J, Gossain S, Morris K and M. Three year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20: 416-21.
4. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patient in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 686-91.
5. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598–601.
6. CDC. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from October 1986–April 1998, issued June 1998. *Am J Infect Control* 1998; 26:522–33.
7. Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the prevention of intravascular catheter related infections. *MMWR* August 9, 2002; 51(RR-10):1-32
8. Burkholder W. Sour skin a bacteria rot of onion bulbs. *Phytopathology* 1950; 40:115-8.
9. Yabuuchi E, Yoshimasa K, Oyaizu H, et al. Proposal *Burkholderia* gen. nov. and transfer of seven species of the genus *Pseudomonas* homology group II to the new genus with the type species *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Immunol* 1992; 36: 1251.

10. Coenye T, Vandamme P, Govan JR, Lipuma JJ. Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3427-3.
11. Vandamme P, Holmes B, Coenye T. *Burkholderia conacepacia* sp nov-a new twist to an old store. *Res Microbiol* 2003; 154: 91-96.
12. Forbes AB, Sam FD, Wissfeld SA (editors). *Pseudomonas, Burkholderia* and similar organisms in: Bailey and Scott's Diagnostic microbiology. 7<sup>th</sup> ed., USA: Morby 2002; 385-87.
13. Pickerin KL, Peter G, Baker JC, Gerber AM, Macdonald EN, Orestein AW, Patriarca P. *Burkholderia* infección por en: Red book Enfermedades infecciosas en pediatría. 25<sup>a</sup> ed, España; Panamericana 2001: 176.
14. Lipuma JJ, Spilker T, Coenye T, Gonzalez CF. An epidemic *Burkholderia cepacia* complex strain identified in soil. *Lancet* 2002; 359: 2002-03.
15. Lu DCT, Chang SH, Chen YC, Luh KT, Lee CY, Hsieh WC. *Burkholderia cepacia* bacteremia: A retrospective analysis of 70 episodes. *J Formos Med Assoc.* 1997; 96: 972-8.
16. Berry MD, Asmar BI. *Pseudomonas cepacia* bacteremia in children with sickle cell hemoglobinopathies. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 696-9.
17. Pujol, M, Corbell, X, Carratala, J, et al. Community-acquired bacteremic *Pseudomonas cepacia* pneumonia in an immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 1992; 15:887-888.
18. Waterer GW, Jones BC, Wunderink GR. Bacteremic community-acquired pneumonia in an immunocompetent Adult Due to *Burkholderia cepacia*. *Chest.* 1999; 116:1842-1843.
19. Dharakul T, Songsivil S, Viriyachitra S, Luangwedchakarn V, Tassaneetritap B, Chaowagul W. Detection of *Burkholderia pseudomallei* DNA in patients with septicemic melioidosis. *J Clin Microbiol* 1996; 34:609-14.
20. Tiangpitayakorn C, Songsivilai S, Piyasangtong N, Dharakul T. Speed of detection of *Burkholderia pseudomallei* in blood cultures and its correlation with the clinical outcome. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57(1): 96-99.

21. Brauner A, Hoiby N, Kjartansson J, Kuhn I, Svenberg-Appelgren P, Wretling B. *Pseudomonas cepacia* septicaemia in patients with burns: Report of two cases. *Scand J infect Dis* 1985; 17: 63-66.
22. Coenye T, LiPuma J. Multilocus restriction typing: A novel tool for studying global epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2002; 185:1454-62.
23. Moles A, Notan R, Taylor R, Finley R, Riley M, Ru-zhang J, Steinbach S, Galdstein R. An epidemic of *Burkholderia cepacia* transmitted between patients with and without cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999; 179:1197-1205.
24. Kazachov M, Lager J, Lipma J, Baker P. Survival following *Burkholderia cepacia* in a patient with cystic fibrosis treated with corticosteroids. *Pediatric Pulmonology* 2001; 32:338-340.
25. Tablan O, Chorba T, Schildlow D. *Pseudomonas cepacia* colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome. *J Pediatr* 1985; 107: 382-7
26. Zumla A, James DG. Granulomatous Infections: Etiology and classification. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 146-58.
27. Pallet LJ, Hugo WB, Grant DWJ. *Pseudomonas cepacia* as a contaminant and infective agent. *J Hosp Infect* 1983; 4:9-13.
28. Hamill RJ, Houston ED, Georghiou PR, Wright CE, Koza MA, Cadle RM, Geopfer PA, Lewis DA, Zenon GJ, Clarridge EJ. An outbreak of *Burkholderia cepacia* (formerly *Pseudomonas cepacia*) respiratory tract colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122:762-766.
29. Yamagishi Y, Fujita J, Takigawa K, Nakazawa T, Takahara J. Clinical feature of *Pseudomonas cepacia* pneumonia in a epidemic among immunocompromised patients. *Chest* 1993; 1003: 1706-09.
30. Kahyaoglu O, Nolan B, Kumar A. *Burkholderia cepacia* sepsis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 815-816.
31. Bhakta DR, Leader I, Jacobson T, Robinson-Dun B, Honicky RE, Kumar A. Antibacterial properties of investigational, new, and commonly used

- antibiotics against isolates of *Pseudomonas cepacia* in Michigan. *Chemotherapy* 1992; 38:319-23.
32. Dharakul T, Songsivil S, Viriyachitra S, Luangwedchakarn V, Tassaneetritap B, Chaowagul W. Detection of *Burkholderia pseudomallei* DNA in patients with septicemic melioidosis. *J Clin Microbiol* 1996; 34:609-14.
  33. Rajyaguru JM, Muszynski MJ. Association of resistance to trimethoprim/sulphamethoxazole, chloramphenicol and quinolones with changes in major outer membrane proteins and lipopolysaccharide in *Burkholderia cepacia*. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1997; 40: 803-809.
  34. Woods CW, Bressler AM, Lipuma JL, Alexander BD, Clements DA, Weber DJ, Moore CM, Kaye K. Virulence associated with outbreak-related strains of *Burkholderia cepacia* complex among a cohort of patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1243-50.
  35. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patient in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 686-91.
  36. American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus conference. Definitions for sepsis and failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 100(1): 1644-55.
  37. Kazunobu O, Mituko A, Mikio K, Toyoko O, Jun I, Teruko N. Analysis of Strains of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*. Isolated in a Nosocomial Outbreak by Biochemical and Genomic Typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2353-2357.
  38. Zhang L, Li X, Poole K, Fluoroquinolone susceptibilities of efflux-mediated multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 48: 549-552
  39. Govan JRW, Brown PH, Maddison J, Doherty CJ. Evidence for transmission of *Pseudomonas cepacia* by social contact in cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 342:15-8.

Cuadro 1. Lugar de hospitalización por grupos.

Área de hospitalización	Casos (%)	Controles (%)
Unidad de Cuidados Intensivos	61.8	38.2
Urgencias	50.0	50.0
Neonatología	45.5	54.5
Hemato-Oncología	15.4	84.6
Otras de áreas	47.9	52.1

Cuadro 2. Patología de base por grupos.

Patología de base	Casos (%)	Controles (%)
Malformaciones congénitas	54.3	45.7
Neoplasias sólidas	37.9	62.1
Neoplasias hematológicas	33.3	66.7
Prematurez	100.0	0.0
Enfermedades hematológicas distintas a leucemia	60.0	40.0
Otras enfermedades	52.4	47.6

Cuadro 3. Tipo de cirugía por grupos

Tipo de cirugía	Casos (%)	Controles (%)
Craneal	70.0	30.0
Abdominal	50.0	50.0
Torácica	80.0	20.0
Cardíaca	50.0	50.0



Cuadro 4. Tipo de procedimiento invasivo

Procedimiento Invasivo	Casos (%)	Controles (%)
Solo Intubación	69.2	30.8
Solo Sonda pleural	100.0	0.0
Solo Sonda urinaria	0.0	100.0
Intubación + sonda	57.1	42.9
Intubación + sonda + arterioclisis	48.9	51.1

Cuadro 5. Localización del catéter

Localización	Casos (%)	Controles (%)
Yugular externa	51.9	48.1
Subclavio	50.0	50.0
Femoral	25.0	75.0
Safeno	73.3	26.7
Braquial	50.0	50.0
Umbilical	100.0	0.0

Cuadro 6. Material del catéter

Material del catéter	Casos (%)	Controles (%)
Poliuretano	51.3	48.8
Polipropileno	56.4	43.6
Silastic	100.0	0.0

Cuadro 7. Personal que coloca el catéter

Personal	Casos (%)	Controles (%)
Cirujano	48.9	51.1
Pediatra	66.7	33.3
Intensivista	100.0	0.0

Cuadro 8. Patrón de resistencia de 80 aislamientos de *B. cepacia* en sangre.

Antibiótico	<u>Sensible</u>		<u>Intermedio</u>		<u>Resistente</u>	
	n	%	n	%	n	%
TMP/SMX	75	93.75	0	0.00	5	6.25
MEROPENEM	73	91.25	3	3.75	4	5.00
IMIPENEM	31	38.75	30	37.50	19	23.75
CEFTAZIDIMA	38	47.50	16	20.00	26	32.50
CIPROFLOXACINO	15	18.75	25	31.25	40	50.00

Concentraciones mínimas inhibitorias (MICs): Trimetoprima con sulfametoxazol (TMP/SMX) Sensible < 2/28 µg/mL, resistente > 2/28 µg/mL; Meropenem sensible < 1µg/mL, intermedio 8 µg/mL, resistente > 8 µg/mL; Imipenem < 4 µg/mL, intermedio 8µg/mL, resistente > 8µg/mL; ciprofloxacino < 1µg/mL, intermedio 2 µg/mL y resistente > 16 µg/mL; ceftazidima sensible < 2 µg/mL, intermedio 8 µg/mL y resistente >16 µg/mL.

ESTADO DE GUATEMALA  
INSTITUTO GUATEMALTECO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS

## FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS CASOS

**Tipo de paciente (1: Caso, 2: Control).....**

1. Numero de expediente \_\_\_\_\_ Fecha de Ingreso \_\_\_\_\_
2. Edad
3. Genero: 1. Masculino      2. Femenino
4. Lugar de estancia hospitalaria: (1 UTI, 2 Urgencias, 3 Neonatos, 4 Hemato-oncológica, 5 Piso)
5. Forma de adquisición.
  1. Comunitario
  2. Hospitalario
  - i. Tiempo de estancia días hospitalaria días:
6. Enfermedad de base 
  1. Malformación congénita
  2. Neoplasia sólida
  3. Neoplasia hematológica
  4. Leucemia
  5. Inmunodeficiencia
  6. Prematuréz
  7. Otra \_\_\_\_\_
7. NPT      1. SI      2. No      
  1. Tiempo en días
8. Procedimiento quirúrgico previo      1.Si      2.No      
  1. Tipo de procedimiento
  1. Cirugía de cráneo
  2. Cirugía abdominal
  3. Cirugía de tórax
  4. Cirugía de corazón
  5. Corrección de una malformación congénita
9. Esquema de antibióticos previos.    1. Específico    2. No específico
10. Específico (1, TMP/SMX, 2 Meropenem, 3 Imipenem, 4 Ceftazidima, 5 cirpofloxacino)  
      Días de tratamiento \_\_\_\_\_
11. Procedimiento invasivo 
  1. Intubación
  2. Sonda pleural
  3. Arterioclisis
  4. Sonda urinaria
12. Catéter      1. Si      2. No
13. Tipo de colocación (1 venodisección, 2 punción)

14. Localización (1, Yugular, 2 subclavio, 3 femoral, 4 saféno, 5 braquial, 6 umbilical)

15. Lugar de colocación (1 UTI, 2 Urgencias, 3 Quirófano, 4 neonatología, 5 piso)

16. Material ( 1 poliuretano, 2 polipropileno, 3 silastic)

17. Quien lo puso (1 cirujano, 2 pediatra, 3 intensivista)

18. Días de estancia del catéter

19. Aislamiento 1. Si 2. No

1. No de gérmenes \_\_\_\_\_
2. Tipos \_\_\_\_\_
3. Sitio del aislamiento \_\_\_\_\_

20. Foco infeccioso con aislamiento 1. Si 2. No

21. Manifestaciones focales de infección simultaneas

1. Neumonía
2. Infección SNC
3. IVU
4. Infección de piel y/o tejidos blandos
5. Infección de sitio de entrada de catéter

22. Datos clínicos

1. Fiebre Poner temperatura máxima
2. Sepsis
3. Sepsis grave
4. Choque séptico

23. Biometría hemática (1- < 5,000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, 2- 5,001 a 10, 000/mm<sup>3</sup>, 3- 10,001 a 15,000/mm<sup>3</sup>, 4- > 15,000/mm<sup>3</sup>)

24. Plaquetas (1- < 100,000/mm<sup>3</sup>, 2-100,001 a 450,000/mm<sup>3</sup>, 3- > 450,001/mm<sup>3</sup>)

25. Respuesta al tratamiento empírico

1. Buena: no se cambio el tratamiento empírico,
2. Mala: se cambio el tratamiento empírico

26. Mortalidad atribuible

1. Si
2. No

Causa \_\_\_\_\_

Tiempo en días posterior al aislamiento

27. Susceptibilidad antibiótica (1, sensible, 2 intermedio, 3 resistente)

1. TMP/SMX
2. Meropenem
3. Imipenem
4. Ceftazidima
5. Cirpofloxacino