

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

---

**FACULTAD DE MEDICINA.**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”.**

**TÍTULO.**

**NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA POR  
CHRYSEOBACTERIUM EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÍTICA POR  
SARS-COV-2. COHORTE RETROSPECTIVA**

**TESIS.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGÍA.**

**PRESENTA:**

**DRA. ANA REBECA MERGIL SILVA**



**CO-TUTOR:**

**DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL.**

---

**CIUDAD DE MÉXICO**

**OCTUBRE 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

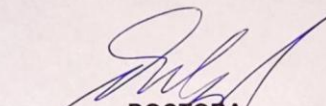
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



10 NOV 2021

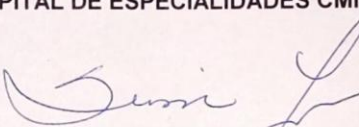


DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD

  
DOCTORA

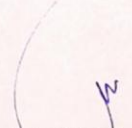
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

  
DOCTORA

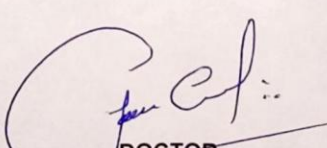
SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

PROFESOR TITUAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

  
DOCTORA

ALMA MARIANA JAIMES VELEZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

  
DOCTOR

JUAN CARLOS ANDA GARAY

PROFESOR TITUAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 02 de noviembre de 2021**

**Dra. suria elizabeth loza jalil**

### PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA POR CHRYSEOBACTERIUM EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÍTICA POR SARS-COV-2. COHORTE RETROSPECTIVA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-207

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

GLOSARIO.....	1
RESUMEN.....	2
MARCO TEÓRICO .....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	18
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIÓN.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXOS.....	41

## **GLOSARIO**

Chryseobacterium spp: Chryseobacterium especies

C. gleum: Chryseobacterium gleum

C. indologenes: Chryseobacterium indologenes

SARS CoV2: Severe acute respiratory síndrome coronavirus.

Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus.

COVID 19: coronavirus disease 19. Enfermedad por coronavirus 19.

GEBA: Genomic Encyclopedia of Bacteria and Archea.

Enciclopedia genómica de bacterias y arqueas.

TMP SMX: Trimetoprim-sulmatoxazol

EUCAST: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.

CLSI: Clinical & Laboratory Standards Institute.

Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio.

MIC: concentración mínima inhibitoria

KOH: Hidróxido de potasio

## RESUMEN.

### INTRODUCCIÓN

*Chryseobacterium spp* son bacilos aeróbicos gramnegativos, inmóviles con pigmentos de flexirrubina que da a las colonias un color amarillo. Habitan en superficies húmedas. Son causantes de infecciones nosocomiales, incluyendo neumonía, infecciones del tracto urinario y bacteriemia asociada al catéter. Las quinolonas y trimetoprima son la primera línea de tratamiento en estos casos, debido a la resistencia a betalactámicos. En los últimos años han emergido como causal de enfermedad en pacientes con estancia hospitalaria prolongada, estado de inmunocompromiso, patología oncológica, presencia de catéteres permanentes y con exposición a antibióticos. A nivel mundial tienen baja prevalencia con algunos informes y reportes de caso, en EE. UU., Medio Oriente y Asia.

**OBJETIVOS:** Evaluar las características clínicas de pacientes con coinfección por SARS-CoV 2 y *Chryseobacterium spp* y la susceptibilidad de *Chryseobacterium spp* .en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**MÉTODOS:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes con COVID-19 grave con PCR positiva y coinfección respiratoria por *Chryseobacterium spp* atendidos en CMN Siglo XXI de marzo de 2020 a marzo 2021. *Chryseobacterium spp* se identificó por sistema Vitek 2 (Biomerieux©), con análisis de sensibilidad mediante tarjeta de sensibilidad Vitek AST-272 (Biomerieux) y Vitek AST-N271 con puntos de corte de acuerdo con CLSI.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Mediante plataforma IBM SPSS Statistics Editor.

## **RESULTADOS:**

Para el análisis se incluyó un total de 34 expedientes de pacientes con una media de edad de 61.7 años, 21 hombres (61.8%) y 13 mujeres (38.2%); las principales comorbilidades fueron obesidad e hipertensión arterial sistémica en 32.4% para ambas patologías, esta última con predominio en el sexo femenino (53.8%). Todos los casos requirieron apoyo ventilatorio por SDRA secundario a SARS-CoV-2 con estancia hospitalaria media de 23.3 días y recibieron glucocorticoide de acuerdo con el esquema Recovery. Los aislamientos de *Chryseobacterium spp* mostraron una susceptibilidad a ciprofloxacino del 97.1%, mientras que la susceptibilidad a trimetoprim fue del 100% en 9 casos analizados. El 97% de los casos habían recibido antimicrobiano empírico inicial y durante la evolución complicados con neumonía por *Stenotrophomonas maltophilia* en 37% y *Acinetobacter baumannii* en 34.3% principalmente. Los antimicrobianos más utilizados fueron carbapenémicos (94.1%), colistina (52.9%), tigeciclina (17.6%) y vancomicina (26.5%). La mortalidad global fue de 64.7 % a pesar del tratamiento antimicrobiano dirigido.

## **CONCLUSIONES:**

El uso de antimicrobianos de amplio espectro, inmunocompromiso, estancia hospitalaria prolongada, manejo avanzado de vía aérea y la hipertensión arterial sistémica representan los principales factores de riesgo en el aislamiento de *Chryseobacterium spp* en pacientes con infección por SARS-CoV-2, siendo una infección de alta mortalidad. Señalando la importancia de la aplicación de programas de optimización de antimicrobianos.

**Palabras clave:** Neumonía por SARS-CoV-2, *Chryseobacterium spp*, co-infección



1.- Datos del alumno.	
Apellido paterno:	Mergil
Apellido materno:	Silva
Nombre (s):	Ana Rebeca
Teléfono:	6141271428
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Especialidad:	Infectología
No. de cuenta UNAM:	
Correo electrónico:	rbk_bky@hotmail.com
2.-Datos del tutor.	
Tutor:	Loza Jalil Suria Elizabeth Especialista en Medicina Interna e Infectología. Maestría en Ciencias Médicas, IPN. Jefe de Servicio de Infectología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono: 5556276900 ext. 21551 E-mail: suria_loza@yahoo.com
3.- Datos de la tesis.	
Título:	<b>NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA POR CHRYSEOBACTERIUM EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÍTICA POR SARS-COV-2. COHORTE RETROSPECTIVA</b>
No. de páginas:	42 P.
Año:	2021.
NÚMERO DE REGISTRO:	

# NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA POR CHRYSEOBACTERIUM EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÍTICA POR SARS-COV-2. COHORTE RETROSPECTIVA

## MARCO TEÓRICO.

El género *Chryseobacterium spp* se describió por primera vez en 1984 (1) como *Flavobacterium*, pertenece a la familia *Flavobacteriaceae* del phylum *bacteroides* (2) y cuenta con más de 100 especies, 6 de ellas capaces de generar enfermedad para el humano; el proyecto Genomic Encyclopedia of Bacteria and Archaea (GEBA) detecto y comparo secuencias de ARNr similar en 99% entre especies de *Chryseobacterium gleum*, *Chryseobacterium flavus* y *Chryseobacterium indologenes* los cuales se encuentran dentro las principales especies patógenas.(3)

Estos microorganismos habitan en suministros de agua potable (2,4) en entornos naturales, suelo, agua, plantas y productos alimenticios; colonizando los suministros de agua, lavabos, solución salina y grifos del hospital (2) resistiendo la cloración; (2) se ha documentado aislamientos en dispositivos médicos como sondas de alimentación, jeringas y respiradores.(4, 5) Se sabe poco sobre el factor o factores de virulencia de los miembros de *Chryseobacterium spp*, aunque los informes han indicado que la producción de biopelículas y proteasas son mecanismos importantes implicados en la virulencia (4,5)

*Chryseobacterium gleum* una especie poco frecuente, a nivel mundial tienen baja prevalencia con algunos informes y reportes de caso, en EE. UU., Medio oriente y Asia (2). En México los 2 primeros reportes de caso fueron en 2015 y 2018 en un paciente adulto con sepsis y bacteriemia (5) y en un paciente pediátrico con

leucemia linfoblástica aguda, respectivamente, (6) por lo que debe considerarse como patógeno potencial de infecciones en pacientes que se encuentren bajo el contexto de malignidad, inmunocompromiso, uso de catéteres invasivos y de manejo previo con antimicrobianos.(7) Un estudio documento que *Chryseobacterium* spp represento 0.27% de los aislamientos de bacilos Gram negativos no fermentadores, 4.0% correspondio a la especie *C. gleum*; con aislamiento de 0,10% en tracto respiratorio y 1,03% en sangre.(8)

Los factores de riesgo identificados en infecciones por *Chryseobacterium* spp. son el uso previo de antimicrobianos de amplio espectro como polimixina,(2) glucopeptidos, carbapenemicos, ureidopenicilinas o aminoglicosidos,(5) sexo masculino, edad avanzada y al menos una comorbilidad, siendo la más común las enfermedades cardiovasculares seguida por diabetes mellitus, malignidad, cirrosis hepática(9) enfermedad renal crónica y el uso de medicamentos inmunosupresores, corticoesteroides(10) así como presencia de coinfecciones por patógenos MDR como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus* spp.(11).

Las infecciones más frecuentemente documentadas en adultos se han desarrollado en medio hospitalario asociado a infección de catéter (12,13,14,15), neumonía hospitalaria,(16,17) neumonía asociada a ventilación mecánica(12) e infecciones de tracto urinario(18), sin embargo al ser ubicuo de agua dulce, puede presentarse ante cualquier factor de riesgo, como en lo reportado en un caso neumonía comunitaria por *Chryseobacterium* spp en un hombre de 61 años con cáncer de laringe que había recibido quimioterapia 3 años previos(9).

El diagnóstico bacteriológico se realiza por la identificación en tinción de Gram de bacilos gramnegativos inmóviles, aeróbicos; así como el aislamiento en medios de cultivo nutritivo como en placas de agar sangre en incubación de 24-48 horas a 37° C donde desarrolla pequeñas colonias convexas circulares de 1-2 mm (19), de bordes definidos y color amarillo brillante, no difusible, sin datos de hemolisis. También crecen en agar MacConkey dentro de las 48 h de incubación a 37 C, con mismas características. Cuando se coloca sobre agar Mueller-Hinton, y se agrega KOH al 10% las colonias amarillas se tornan rojo-naranja que indica la presencia de un pigmento de flexirrubina, (8) emitiendo un olor afrutado. (1)

Las colonias aisladas se identifican adicionalmente utilizando pruebas bioquímicas, métodos manuales o métodos fenotípicos automatizados. (20)

*Chryseobacterium gleum* es catalasa y oxidasa positivo, indol positivo, positivo a hidrólisis de esculina y ureasa y negativo para reducción de nitratos y citratos, a diferencia de *C. indologenes* que es esculina negativo. (4, 20)

La prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos se realiza mediante el método de difusión en disco de Kirby-Bauer según Directrices de CLSI 2016 o micro dilución en caldo idealmente(8)

Se utiliza el sistema de identificación (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia) VITEK 2 para Gram-negativos no fastidiosos, y el sistema MicroScan WalkAway automatizado (Beckman Coulter, South Kraemer Boulevard Brea, California) de acuerdo a disponibilidad, con análisis de MALDITOF en casos de discrepancia, donde una puntuación logarítmica de 2,506 es considerada confiable para la identificación de la especie.(14,16,20)

Su identificación se puede confirmar mediante la amplificación de los genes de ARNr 16S del ADN purificado con los cebadores universales 27F y 149r, como los encontrados con genomas similares entre *C. indologenes* DSM6 y *C. gleum* ATC 35910 de acuerdo al número de acceso de GenBank, los cuales se realizan en laboratorios de investigación (3). No hay pautas estándar disponibles de CLSI o EUCAST para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de los miembros del género *Chryseobacterium spp.* (12) y al no contar con puntos de corte definidos EUCAST recomienda utilizar pruebas para bacterias gramnegativas no fermentadoras y CLSI las destinadas a otras no enterobacterias.(5,12)

*C. gleum* se describe como intrínsecamente resistentes a una amplia gama de diferentes antibióticos incluidos penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y aminoglucósidos, siendo mundialmente variable. Sin embargo, se ha demostrado que los organismos tienen sensibilidad a algunas fluoroquinolonas. (16) Solo pocos estudios hasta la fecha han examinado la susceptibilidad antimicrobiana de *Chryseobacterium spp* utilizando métodos de identificación precisos. Lo. Chang y colaboradores utilizaron la secuenciación del gen ARNr 16S para identificar especies de *Chryseobacterium gleum* con informe de susceptibilidad para minociclina 100%, trimetoprim-sulfametoxazol 93,3%, ciprofloxacina 40% y piperacilina/tazobactam 30%. (9)

En lo reportado en el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY, estudio mundial que monitorea los patrones de susceptibilidad y resistencia de patógenos bacterianos y fúngicos, realizado entre 1997 a 2001, mostro en aislamientos de *C. gleum* un porcentaje de inhibición con gatifloxacino y levofloxacino del 98% y

ciprofloxacino del 80%. TMP SMX con susceptibilidad de 87,8%. Piperacilina-tazobactam con 80 % de susceptibilidad, cefepime 62%, carbapanemicos 6-12% y aminoglucosidos 8%. (8) Curiosamente, los aislamientos de la región de Asia y el Pacífico mostraron tasas más altas de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos. La tasa de susceptibilidad a piperacilina-tazobactam fue solo del 50,0% en la región de Asia-Pacífico, en comparación con el 100% en América del Norte y Europa, y el 85,7% en América Latina. (8)

Chen y colaboradores en 2019 identificaron las dos especies de *Chryseobacterium spp* más frecuentes encontrando a *C. indologenes* más susceptibles a la minociclina 73%, seguido de trimetoprim-sulfametoxazol 47,6%, tigeciclina 34,1% y levofloxacina 32,5%. Mientras que *C. gleum* exhibió una tasa de susceptibilidad significativamente mayor que *C. indologenes* a minociclina 83,3%, trimetoprim-sulfametoxazol 57,1% piperacilina-tazobactam 80%, ceftazidima, tigeciclina, y levofloxacina 59,5% (9)

La resistencia a fluoroquinolonas en *C. indologenes* se identifica por las alteraciones en la subunidad A de la ADN girasa por la presencia de GyrA, GyrB o ParC; sin embargo, *C. gleum* si presento solo GyrA y ParC. (9,17) Las mutaciones en las cadenas de aminoácidos por sustitución de serina por tirosina en la posición 83 en GyrA hacen menos susceptible a las fluoroquinolonas, así mismo la tirosina en posición 87 hace menos susceptible a levofloxacino y ciprofloxacino en ambos patógenos (9)

Se describe caso de un hombre de 68 años en Senegal África con ITU 1 mes después de prostatectomía transuretral donde la cepa aislada de una muestra de orina se identificó como *Chryseobacterium gleum* con secuenciación del ácido

ribonucleico ribosómico 16S. Que mostró que el organismo era resistente a una amplia gama de antibióticos, incluido el carbapenem, debido a un gen de metalo- $\beta$ -lactamasa, y susceptible a piperacilina con puntos de corte de MIC de  $\leq 16$  ceftazidima  $\leq 8$ , cefepime,  $\leq 8$  imipenem  $\leq 4$  ciprofloxacino  $\geq 0.5$ . (18)

El estudio que reportó un caso de infección del torrente sanguíneo por presencia de catéter venoso central y neumonía asociada al ventilador de manera simultánea debido a *Chryseobacterium gleum* con patrones de susceptibilidad idéntico (12) por método de difusión en disco de Kirby-Bauer con resultados de susceptibilidad a ciprofloxacina (5  $\mu$ g), levofloxacina (5  $\mu$ g), amikacina (30  $\mu$ g), trimetoprima + sulfametoxazol (15  $\mu$ g), piperacilina-tazobactam (100/10  $\mu$ g), cefoperazona-sulbactam (75/10  $\mu$ g), doxiciclina (30  $\mu$ g), minociclina (30  $\mu$ g) y vancomicina (30  $\mu$ g). Se realizó una prueba electrónica para algunos antibióticos seleccionados. El organismo era resistente al imipenem ( $> 32 \mu$ g/ml), meropenem ( $> 32 \mu$ g/ml), doripenem ( $> 32 \mu$ g/ml) y colistina ( $> 256 \mu$ g/ml) resistente a cefalosporinas y carbapenémicos y sensible a ciprofloxacino, levofloxacino, amikacina, trimetoprim + sulfametoxazol, piperacilina-tazobactam, cefoperazona-sulbactam (12)

Ali y cols en 2021 identificaron en 3 años, 20 aislamientos de *C. gleum* con por MALDI-TOF, mostrando una máxima susceptibilidad a piperacilina-tazobactam y cefoperazona-sulbactam seguido de trimetoprim-sulfametoxazol, cefotaxima, imipenem y meropenem.(14)

La tasa de mortalidad de *Chryseobacterium spp* varía con diferentes estudios, en un estudio de 2011 de Taiwán, que incluyó 10 pacientes con *Chryseobacterium*

*spp* con sepsis (edad media de 71,1 años), la tasa de mortalidad a los 14 días fue del 40%, (1) otro estudio informo una tasa global de letalidad fueron del 19,8%.(9) Aunque aún no se ha determinado la elección óptima de antibióticos, las fluoroquinolonas así como trimetoprim-sulfametoxazol parecen proporcionar una adecuada cobertura antimicrobiana. (18).

COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus SARS-CoV2 que se reconoció por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China. (22) El espectro completo de Covid-19 varía desde una enfermedad leve y auto limitada del tracto respiratorio hasta una neumonía progresiva grave, insuficiencia multiorgánica y muerte. Siendo diagnosticada con prueba de reacción en cadena de polimerasa en hisopado nasal o antígeno sérico (23) Se han documentado coinfección con patógenos virales como parainfluenza-4 y bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, los cuales fueron tratados con ceftriaxona, azitromicina e hidroxiclороquina, con manejo avanzado de vía aérea, con desenlace fatal en ambos casos. La degradación celular causada por patógenos virales daña la barrera mucociliar y conduce a la diseminación bacteriana (24) y desarrollo de neumonía bacteriana siendo común en casos de infecciones virales primarias, sobre todo pacientes con neumonía grave o con necesidad de ventilación mecánica invasiva, predominando *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (25) La mortalidad a los 30 días de una neumonía viral es del 7,1% y se asocia con la edad avanzada, la coinfección viral-bacteriana, la neoplasia maligna subyacente y el shock.(26) El cuadro clínico grave en paciente con infección por SARS COV2 nos orienta descartar neumonía por patógenos atípicos o coinfección por *Mycoplasma pneumoniae* o *Clamydia pneumoniae*



quienes presentan más probabilidades de desarrollar síndrome de distress respiratorio agudo, con requerimiento de soporte ventilatorio, por lo tanto una estancia hospitalaria más prolongada y una tasa de mortalidad más alta en comparación con los pacientes con solo SARS-CoV-2. (27) Algunos estudios de medio oriente describen que el (1,3%) de hospitalizados por COVID 19 tenían coinfecciones confirmadas por laboratorio. La edad media de 49 años, 84,2% del sexo masculino. El intervalo medio hasta el comienzo de los antibióticos empíricos fue de  $1,2 \pm 3,6$  días después de la admisión, siendo ceftriaxona, azitromicina y piperacilina-tazobactam los más utilizados. La mediana del intervalo entre la admisión y el primer cultivo positivo (principalmente de sangre, aspirados endotraqueales y muestras de orina) fue de 15 días. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* predominaron en los primeros cultivos positivos, con mayor incidencia de *Stenotrophomonas maltophilia*, resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida auris* y *Candida parapsilosis* en cultivos posteriores. Los tres principales organismos grampositivos fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*. Hubo variabilidad en los niveles de sensibilidad a los antibióticos y *prevalecieron* los aislamientos que albergaban genes de resistencia a *mecA*, *BLEE*, *AmpC* y carbapenemasa. Con una mortalidad de 33,2%, predominantemente los de la unidad de cuidados intensivos sometidos a ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (28). A nivel mundial o nacional no se han reportado casos de neumonía y coinfección SARS COV2 y *Chryseobacterium spp.*

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Se sabe que *Chryseobacterium* sp es partícipe de una gran cantidad de infecciones nosocomiales graves entre las que se incluyen infecciones de piel y tejidos blandos, pielonefritis, neumonía y bacteriemias lo cual se asocia a incremento en la morbimortalidad. Se ha reportado un incremento en la prevalencia de *Chryseobacterium* sp resistente a múltiples fármacos incluyendo carbapenémicos, lo cual deja opciones terapéuticas limitadas para el tratamiento de estas infecciones.

## **JUSTIFICACIÓN.**

El propósito de esta investigación es comparar las características clínicas de los pacientes y susceptibilidad microbiológica en los aislamientos clínicos de cepas de *Chryseobacterium* sp obtenidos en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido de marzo 2020 a marzo 2021; esto con la finalidad de tener datos epidemiológicos locales sobre la posible utilidad de estos nuevos antimicrobianos para infecciones graves por dicho microorganismo.

Esta información puede impactar de manera favorable en el tratamiento de pacientes con infecciones graves que no responden a tratamiento convencional en los que la probabilidad de patógenos emergentes es de mayor prevalencia ante factores de riesgo asociados, para la cual existen pocas opciones terapéuticas de fácil acceso en el sistema de salud, ya que en nuestro país aún no se cuenta con datos acerca de las características de microorganismo.

Se desconoce la prevalencia de sensibilidad y características clínicas de las cepas de *Chryseobacterium sp* por lo que este estudio es fundamental para esclarecer este punto y poder brindar una opción terapéutica para los pacientes con infección por este tipo de microorganismo, por lo cual se realiza la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clínicas y susceptibilidades microbiológicas de los aislamientos de *Chryseobacterium sp.* en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo comprendido de marzo 2020 a marzo 2021?.

#### **HIPÓTESIS.**

##### **HIPÓTESIS ALTERNA.**

*Chryseobacterium sp* presenta las mismas características clínicas y susceptibilidad microbiológica (MIC) que lo reportado en la literatura mundial .

##### **HIPÓTESIS NULA.**

*Chryseobacterium sp* no presenta las mismas características clínicas y susceptibilidad microbiológica (MIC) que lo reportado en la literatura mundial .

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

- Comparar características clínicas y susceptibilidad microbiológica de los aislamientos de *Chryseobacterium sp* en pacientes con enfermedad crítica por SARS CoV 2 y neumonía asociada a ventilación, de nuestra unidad con lo reportado en la literatura mundial

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Evaluar el porcentaje de pacientes con susceptibilidad microbiológica a los antimicrobianos de acuerdo a puntos de corte del CLSI.
- Investigar tratamiento recibido de acuerdo a aislamiento microbiológico, principales características clínicas y epidemiológicos.

## **PACIENTES Y MÉTODOS.**

Se incluirán el total de pacientes con PCR SARS CoV 2 positiva, en estado clínico grave y coinfección por *Chryseobacterium sp* identificados por sistema Vitek 2 (Biomerieux©), con análisis de sensibilidad mediante tarjeta de sensibilidad Vitek AST-272 (Biomerieux) y Vitek AST-N271, con puntos de corte de acuerdo con CLSI, atendidos en CMN Siglo XXI de marzo de 2020 a marzo 2021.

### **Recursos Humanos:**

- Médico Infectólogo adscrito al Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Químico farmacobiólogo/microbiólogo adscrito al laboratorio central área de bacteriología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Médico residente de segundo año de la especialidad de Infectología.

### **Recursos Materiales:**

- Equipo automatizado para la identificación microbiológica y pruebas de sensibilidad a antimicrobianos; Vitek 2 (bioMérieux).
- Reporte de los aislados respiratorios clínicos de las cepas de *Chryseobacterium sp* y otros microorganismos del periodo comprendido de marzo 2020 a marzo 2021 en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Formato de recolección de la información (Hoja de recolección de datos).
- Computadora personal.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se realizara un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de revisión de expedientes clínicos y estudios de cultivo respiratorio bacteriológico.

### **Lugar de estudio.**

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Servicio de Infectología.

### **Período de estudio.**

Comprendido de marzo 2020 a marzo 2021

### **Universo de estudio.**

Revisión de expedientes clínicos y estudios de cultivos con aislamientos microbiológicos por *Chryseobacterium spp* en pacientes con neumonía por ventilación mecánica con SARS CoV 2. perteneciente a pacientes hospitalizados en el periodo comprendido de marzo 2020 a marzo 2021 en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **Desarrollo del estudio.**

- A partir del registro de los aislamientos microbiológicos en el sistema VITEK®2 de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI se eligiran los correspondientes a *Chryseobacterium spp.*
- Una vez seleccionados los cultivos con aislamiento de *Chryseobacterium spp.* se aplicaran los criterios de inclusión y exclusión.
- Se tomaran en cuenta los puntos de corte para la concentración mínima inhibitoria (MIC) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) y el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing),
- La recolección de datos se realizara usando el formato diseñado con tal fin.
- La información obtenida será capturada en una base de datos electrónica, para su posterior análisis a través del programa SPSS.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **Criterios de inclusión.**

Todo aquel aislamiento microbiológico con desarrollo de *Chryseobacterium spp* en cultivo bronquial en pacientes con SARS CoV 2 positivo y neumonía por ventilación mecánica en el periodo comprendido de marzo 2020 a marzo 2021.

### **Criterios de exclusión.**

- Aislamientos de *Chryseobacterium spp* distintos del sitio anatómico de referido previamente.

## **TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El tamaño de muestra se definirá de acuerdo al número de aislamientos reportados en el periodo de un año.

Se revisarán los expedientes físicos y electrónicos de aquellos pacientes con diagnóstico de *Chryseobacterium spp* y otros patógenos asociados reportados en aislamiento de cultivos respiratorios en pacientes con SARS CoV 2 corroborado por PCR en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, en el periodo de marzo 2020 a marzo de 2021. Se utilizará el sistema de laboratorio disponible en el Hospital para recabar información. Se utilizó estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central cuando se agruparon y resumieron variables cuantitativas continuas; la distribución normal de los datos fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). La diferencia de medias se valoró mediante la prueba T-Student cuando los datos se distribuyeron normalmente, en caso contrario se optaba por la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística mínimo a considerar en todas las pruebas fue del  $p \leq 0.05$ . Todos los cálculos estadísticos fueron ejecutados mediante el software IBM SPSS versión 25 para Windows.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

### **Variables cualitativas.**

Tipo de cultivo: cultivo bronquial, hemocultivos.

Tipo de sensibilidad del microorganismo: sensible, resistente.



## **ASPECTOS ÉTICOS.**

La investigación se apega a las disposiciones contempladas en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud publicada en el DOF 02-04-2014 que ha establecido los lineamientos y principios generales a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud, para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; atendiendo a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación. Se considera una investigación sin riesgo de acuerdo al Artículo 17 de la presente ley ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva entre los que se considera revisión de expedientes clínicos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. El Artículo 21 Fracción I, IV, V, VI, VII, y Art. 22 de la Ley General de Salud estipula que para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de los objetivos del estudio, los procedimientos que vayan a usarse, riesgos y beneficios esperados, los procedimientos, la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración, la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento así como la seguridad de que no se identificara al sujeto y se mantendrá la confidencialidad. No requiere consentimiento informado al ser un estudio retrospectivo, sin necesidad de intervenciones que modifiquen la integridad o pronóstico del paciente.

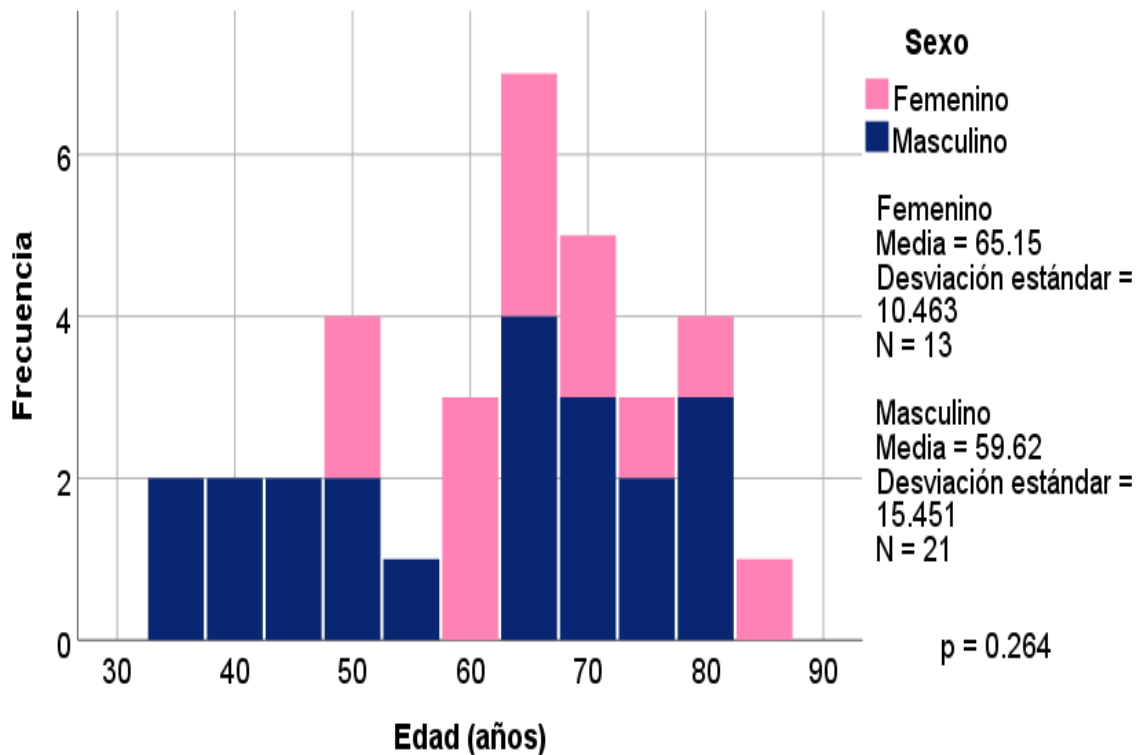
La investigación se apega a las disposiciones de la declaración de Helsinki de 1975 actualizada en 2013, garantizando la confidencialidad de la información recolectada por medio de números subsecuentes que no tengan relación con los identificadores de seguridad social de los pacientes. Siguiendo los principios éticos fundamentales descritos en el informe de Belmont que incluye, el respeto a las personas protegiendo su autonomía, la beneficencia reduciendo al mínimo los riesgos y la justicia y equidad entre los sujetos de estudio.

No se obtendrá beneficio para los participantes, si no el relacionado con el aspecto científico, en conocer las características de esta infección que ayudara en el tratamiento de pacientes similares, traduciéndose en beneficio terapéutico para futuros casos, esperando un impacto positivo en la morbilidad y mortalidad de la población.

## RESULTADOS.

El análisis final incluyó 34 pacientes, de los cuales el 61.8% (n=21) fueron del sexo masculino. La media de edad fue de  $61.7 \pm 13$  años (rango: 35 – 85 años, prueba K-S: 0.195), siendo la media ligeramente mayor de forma no significativa para las mujeres vs hombres (65.1 vs 56.6 años, prueba T-Student:  $p=0.264$ , Figura 1).

Figura 1. Comparativa de edades por sexo de los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por *Chryseobacterium* en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.



### Antecedentes médicos

Las comorbilidades registradas con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial sistémica y obesidad, ambas con 32.4% (n=11), seguida en tercer lugar por la diabetes mellitus tipo 2 con 29.4% (n=10). Con excepción de las HAS que se identificó predominantemente en mujeres que en hombres (53.8% vs 19%, prueba exacta de Fisher:  $p=0.042$ ), el resto de las comorbilidades se presentó en proporciones similares entre sexos (Tabla 1). Todos los pacientes recibieron tratamiento con esteroides como parte del manejo de SARS-CoV2.

*Tabla 1. Comorbilidades registradas entre los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por Chryseobacterium en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.*

<b>Comorbilidad</b>	<b>Femenino n= (%)</b>	<b>Masculino n= (%)</b>	<b>Total n= (%)</b>	<b>Valor de p*</b>
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	4 (30.8%)	6 (28.6%)	10 (29.4%)	0.594
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	7 (53.8%)	4 (19%)	11 (32.4%)	0.042
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	5 (38.5%)	4 (19%)	9 (26.5%)	0.198
<b>Obesidad</b>	3 (23.1%)	8 (38.1%)	11 (32.4%)	0.301
<b>Otras</b>	5 (38.5%)	4 (19%)	9 (26.5%)	0.198

\*Prueba exacta de Fisher

### Aislamientos y sensibilidad antimicrobiana

Los aislamientos bacterianos fueron reportados en promedio  $12.5 \pm 9$  días posterior al reporte de la prueba PCR positiva a SARS-CoV2 (rango: -4 a 50 días), media que fue similar para ambos sexos (12.1 vs 12.8 días, prueba T-Student:  $p=0.820$ , Figura 2). El 97.1% ( $n=33$ ) de los aislamientos iniciales reportaron *Chryseobacterium gleum*, además de un único caso (2.9%) donde se reportó *Chryseobacterium indologenes*. La sensibilidad antimicrobiana reportada se detalla en la tabla 2 siendo similar el perfil de resistencias entre ambas especies de *Chryseobacterium*. El tratamiento dirigido fue de acuerdo al antibiograma reportado.

Figura 2. Frecuencias de los periodos temporales para el reporte de los aislamientos bacterianos de los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por *Chryseobacterium* en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.

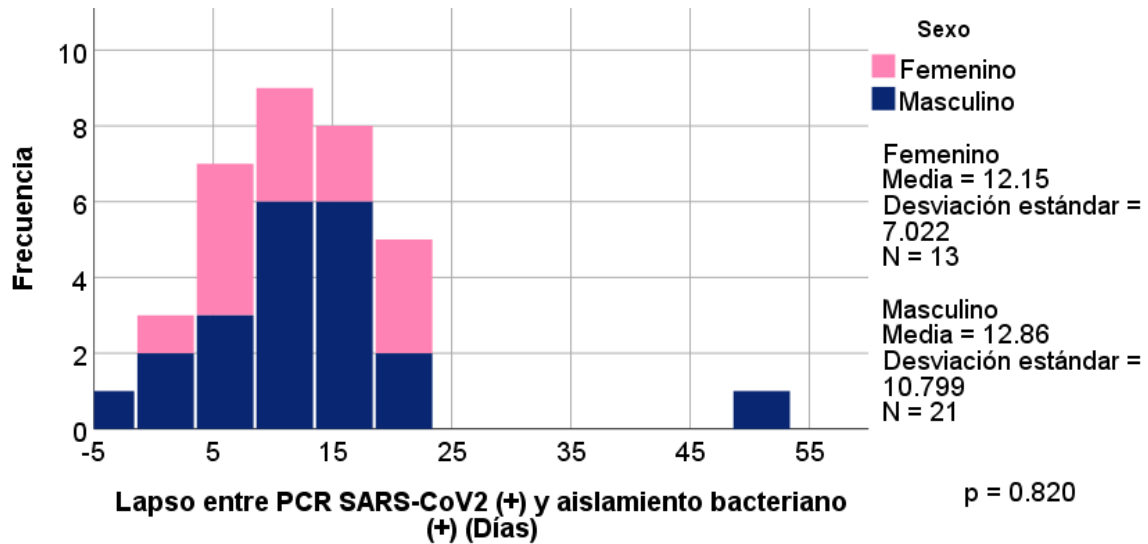


Tabla 2. Sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos entre los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por *Chryseobacterium* spp en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.

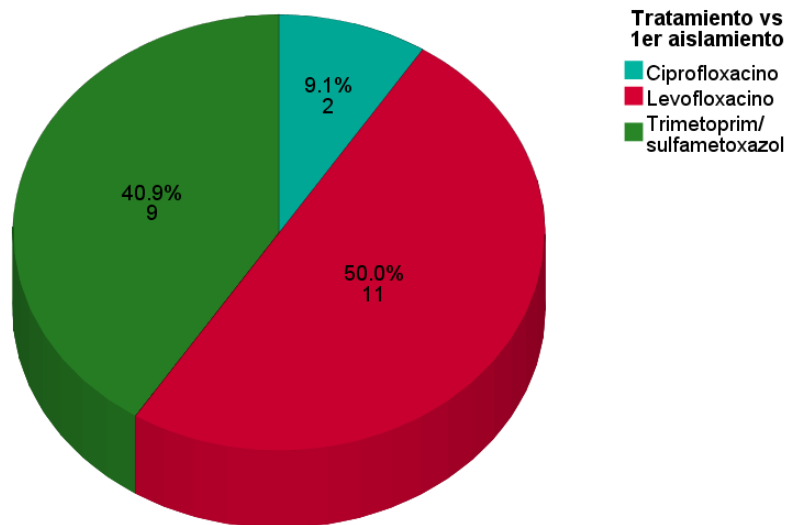
Antibiótico	Sensibilidad (MIC)	<i>Chryseobacterium gleum</i> n= (%)	<i>Chryseobacterium indologenes</i> n= (%)	Global n= (%)	Valor de p*
<b>Levofloxacino</b>	Resistente	5 (15.2%)	0 (0%)	5 (14.7%)	1.000
	Sensible	26 (78.8%)	1 (100%)	27 (79.4%)	
	Intermedio	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (5.9%)	
<b>Ciprofloxacino</b>	Resistente (>4)	4 (12.1%)	0 (0%)	4 (11.8%)	1.000
	Sensible (1)	26 (78.8%)	1 (100%)	27 (79.4%)	
	Intermedio (2)	3 (9.1%)	0 (0%)	3 (8.8%)	
<b>Trimetoprim / Sulfametoxazol</b>	Resistente (40)	23 (69.7%)	0 (0%)	23 (67.6%)	0.324
	Sensible (<20)	10 (30.3%)	1 (100%)	11 (32.4%)	
	Intermedio	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Imipenem</b>	Resistente (>16)	4 (12.1%)	1 (100%)	5 (14.7%)	0.206
	Sensible (4)	27 (81.8%)	0 (0%)	27 (79.4%)	
	Intermedio (8)	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (5.9%)	
<b>Tigeciclina</b>	Resistente (<0.12)	6 (18.2%)	1 (100%)	7 (20.6%)	0.206
	Sensible	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Intermedio (4)	27 (81.8%)	0 (0%)	27 (79.4%)	
<b>Piperacilina / tazobactam</b>	Resistente (>128)	33 (100%)	1 (100%)	34 (100%)	N/A
	Sensible	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Intermedio	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

\*Prueba exacta de Fisher

### Terapéutica empleada

De los aislamientos de *Chryseobacterium spp*, el 35.3% (n=12) no recibió antibiótico dirigido debido a considerarse inicialmente un contaminante, desarrollo tardío del cultivo y/o mortalidad temprana de los pacientes, el 64.7% (n=22) recibió manejo de acuerdo a susceptibilidad reportada, ciprofloxacino 9.1 % (n=2), levofloxacino 50% (n=11) y trimetoprim sulfametoxazol 40.9% (n=9), la frecuencia se ilustra en la figura 3.

*Figura 3. Antibióticoterapia dirigida para Chryseobacterium spp en pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por Chryseobacterium en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.*



Se reportaron 34 aislamientos bacterianos en relación a coinfección con SARS-CoV-2 y especies de *Chryseobacterium*, los cuales se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Aislamientos bacterianos adicionales encontrados entre los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por *Chryseobacterium* en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.

Aislamiento	Frecuencia	Porcentaje
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	13	38.2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	35.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5.9
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	5.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2.9
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2.9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2.9
<i>Leuconostoc</i>	1	2.9
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	2.9
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

Los tratamientos empleados para las coinfecciones bacterianas asociadas por especie de *Chryseobacterium*. Tabla 4 siendo los más empleados: meropenem (85.3%), colistina (52.9%) y vancomicina (26.5%). Lo más frecuente fue emplear 2 ó 3 antibióticos simultáneos (64.7% y 17.6%), aunque un 11.8% se empleó monoterapia antimicrobiana. Figura 5); los esquemas registrados se detallan en la tabla 6. La evaluación retrospectiva de la pertinencia del esquema antibiótico empleado identificó que en el 64.7% (n=22) el esquema fue apropiado para los aislamientos secundarios.



Tabla 4. Antibioticoterapia de coislamiento de cultivo respiratorios empleada entre los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por *Chryseobacterium* en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.

Antibiótico	<i>Chryseobacterium</i> gleum n= (%)	<i>Chryseobacterium</i> indologenes n= (%)	Global n= (%)
Meropenem	28 (84.8%)	1 (100%)	29 (85.3%)
Imipenem	3 (9.1%)	0 (0%)	3 (8.8%)
Linezolid	7 (21.2%)	0 (0%)	7 (20.6%)
Vancomicina	9 (27.3%)	0 (0%)	9 (26.5%)
Colistina	17 (51.5%)	1 (100%)	18 (52.9%)
Tigeciclina	6 (18.2%)	0 (0%)	6 (17.6%)
Trimetoprim/sulfametoxazol	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (5.9%)

Figura 5. Frecuencia del número de antibióticos empleados entre los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por *Chryseobacterium* en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.

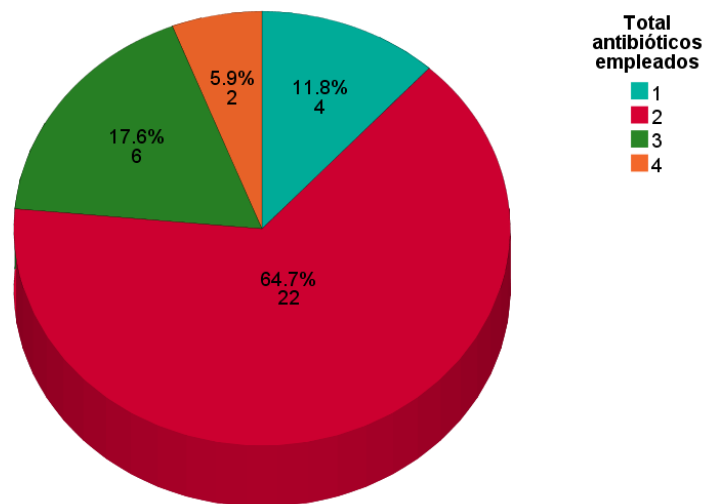


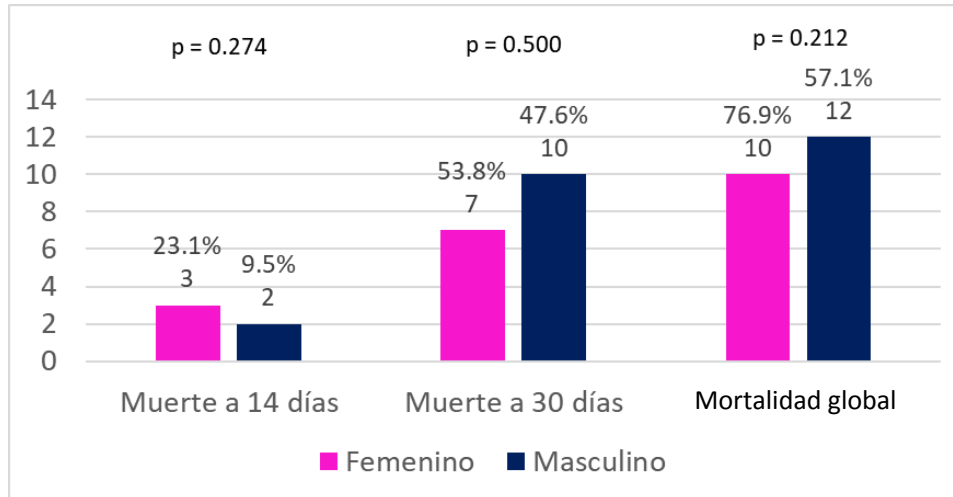
Tabla 5. Esquemas antibióticos empleados entre los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por *Chryseobacterium* en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.

Esquema	Frecuencia	Porcentaje
Imipenem	1	2.9
Imipenem+Vancomicina	2	5.9
Meropenem	1	2.9
Meropenem+Colistina	10	29.4
Meropenem+Colistina+Tigeciclina	2	5.9
Meropenem+Linezolid	3	8.8
Meropenem+Linezolid+Colistina	2	5.9
Meropenem+Linezolid+Colistina+Tigeciclina	2	5.9
Meropenem+Tigeciclina	1	2.9
Meropenem+Trimetoprim/sulfametoxazol	1	2.9
Meropenem+Vancomicina	5	14.7
Meropenem+Vancomicina+Colistina	2	5.9
Tigeciclina	1	2.9
Trimetoprim/sulfametoxazol	1	2.9
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

### Desenlace

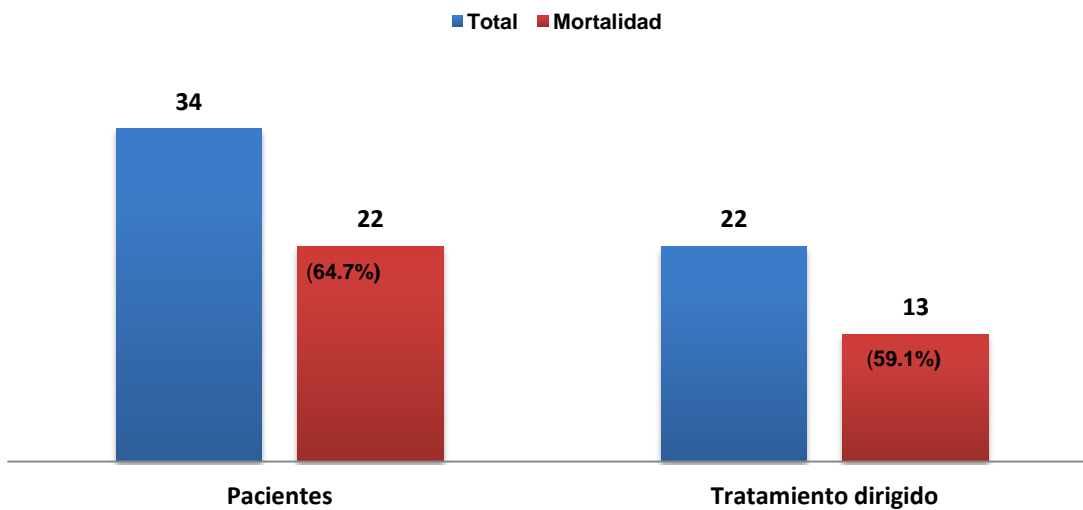
Durante los primeros 14 días de estancia hospitalaria 5 pacientes fallecieron (14.7%) y a los 30 días de seguimiento, 17 pacientes (50%); con mortalidad global de 64.7% (n=22). La tasa de muerte en los 3 puntos de análisis fue similar entre sexos (prueba exacta de Fisher:  $p > 0.05$ , Figura 6).

Figura 6. Análisis comparativo de fallecimientos por sexo entre los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por Chryseobacterium en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.

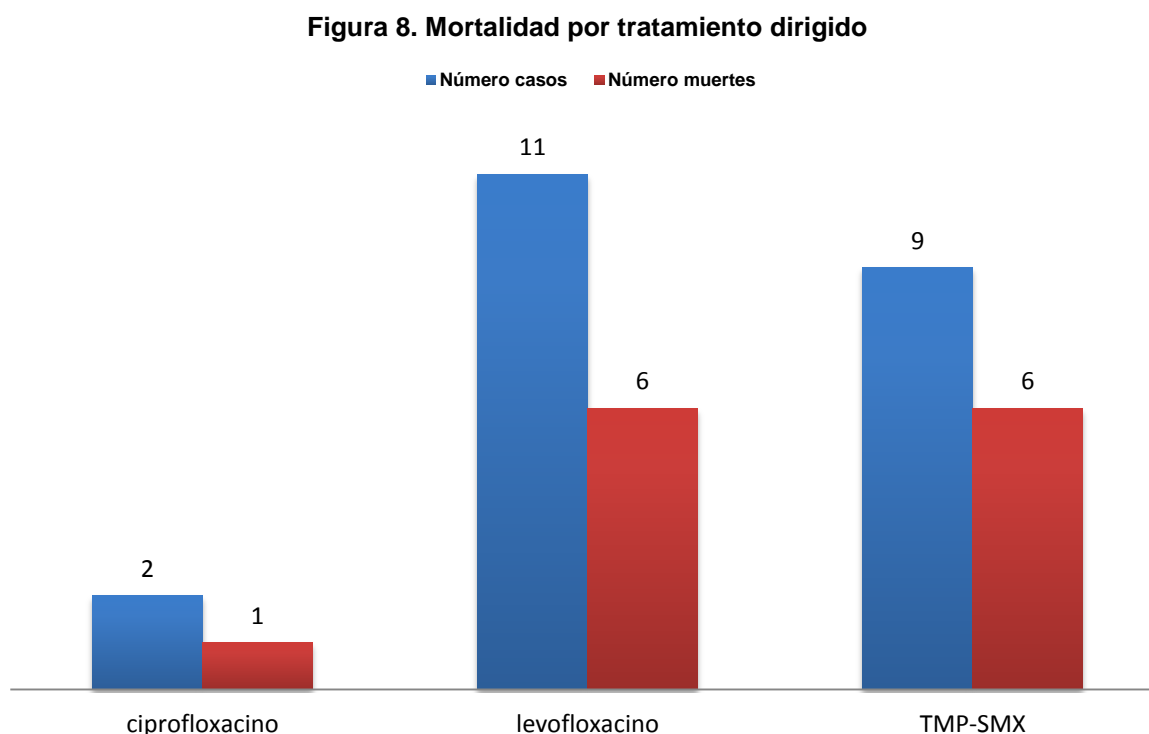


De los 22 pacientes que recibieron tratamiento dirigido de acuerdo a antibiograma 59.1% (n=13) fallecieron, 15.4% (N=2) en los primeros 14 días y 84.6% a los 30 días; 30.7% (n=4) mujeres y 69.2% (n=9) hombres. Según lo ilustra la Figura 7.

Figura 7. Mortalidad global y por tratamiento dirigido



De acuerdo al antibiótico prescrito, la mortalidad en pacientes que recibieron ciprofloxacino es de 50% (n=1), levofloxacino 54.5% (n=6) trimetoprim sulfametoxazol 66.6% (n=6). Figura 8



Los análisis de riesgo de las variables analizadas para la muerte a 14, y 30 días se condensa en la Tabla 6 identificándose que el historial de HAS incrementó 12.5 veces el riesgo de muerte temprana (IC 95%: 1.198 – 131.895,  $p=0.029$ ), y la edad mayor a 50 años incrementó 14 veces el riesgo de muerte al fin del seguimiento (IC 95%: 2.197 – 89.215,  $p=0.004$ ), mientras que el recibir un esquema antibiótico adecuado redujo un 90.5% las posibilidades de muerte temprana (OR: 0.095, IC 95%: 0.009 – 0.986,  $p=0.042$ )

.Tabla 6. Análisis univariado de los factores de riesgo para muerte entre los pacientes portadores de SARS-CoV2 y neumonía asociada a ventilador por Chryseobacterium en la UMAE Siglo XXI durante 2020-21.

<b>Variable</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Muerte a 14 días</b>			
Sexo Femenino	2.850	0.407 – 19.955	0.274
Edad > 50 años	N/A	N/A	N/A
DM2	4.717	0.650 – 34.181	0.138
HAS	12.571	1.198 – 131.895	0.029
EPOC	2.095	0.289 – 15.191	0.400
Obesidad	1.481	0.210 – 10.460	0.529
Tratamiento apropiado	0.095	0.009 – 0.986	0.042
<b>Muerte a 30 días</b>			
Sexo Femenino	1.283	0.321 – 5.134	0.500
Edad > 50 años	5.250	0.900 – 30.621	0.059
DM2	1.000	0.229 – 4.373	0.646
HAS	0.764	0.181 – 3.229	0.500
EPOC	0.738	0.160 – 3.414	0.500
Obesidad	1.309	0.310 – 5.533	0.500
Tratamiento apropiado	1.000	0.245 – 4.083	1.000
<b>Mortalidad global</b>			
Sexo Femenino	2.500	0.529 – 11.813	0.212
Edad > 50 años	14.000	2.197 – 89.215	0.004
DM2	2.857	0.497 – 16.427	0.211
HAS	3.462	0.608 – 19.719	0.144
EPOC	<b>1.125</b>	<b>0.225 – 5.620</b>	<b>0.610</b>
Obesidad	1.714	0.357 – 8.232	0.390

Tratamiento apropiado	0.240	0.042 – 1.360	0.094
-----------------------	-------	---------------	-------

## DISCUSIÓN:

Es conocido que un estado de inmunocompromiso, presencia de sondas, catéteres, edad avanzada y uso de antimicrobianos de amplio espectro, representan los principales factores de riesgo para la aparición de microorganismos multidrogoresistentes causantes de graves infecciones nosocomiales con potencial desenlace fatal. La infección pulmonar por el virus del SARS-CoV-2 genera disfunción de la barrera primaria de defensa ciliar, favoreciendo la migración y desarrollo de patógenos bacterianos coinfectantes las manifestaciones clínicas graves de esta enfermedad viral emergente, definida como aquella con compromiso del intercambio gaseoso alveolar, aumento de reactantes de fase aguda y marcadores protromboticos, con o sin inestabilidad hemodinámica obligan al uso de glucocorticoides de acuerdo a los protocolos internacionales; lo cual en el contexto de un paciente grave, favorece la coinfección con bacterias que en el medio hospitalario, expresan múltiples mecanismos de resistencia intrínsecos o adquiridos.

*Chryseobacterium spp* y específicamente *C. gleum*, es una bacilo Gram negativo que habita en áreas húmedas del medio hospitalario, y que se ha asociado a múltiples patologías como infección de angioacceso, pielonefritis, infección de tejidos blandos y neumonías hospitalarias, contando en su mayoría con reportes y series de casos. En nuestro estudio se documentan los factores de riesgo ya descritos, predominando la presencia de hipertensión arterial sistémica en el sexo femenino en la neumonía por SARS- CoV-2 y coinfección por

*Chryseobacterium spp*, probablemente en relación a la interacción entre el receptor renina angiotensina aldosterona tipo II y el coronavirus. Con proporción similar en tasa de mortalidad por sexo. Sin embargo representa aumento del riesgo de mortalidad en los primeros 14 días. La literatura no documenta la hipertensión arterial sistémica como factor predictor de muerte en infección por *Chryseobacterium spp*. En nuestros resultados 100% de los pacientes presentaron un aislamiento bacteriano secundario, 86% por bacilos gram negativos, donde 85% recibieron 3-4 antibióticos de amplio espectro por al menos 5 días, predominando el uso de carbapenémicos y polimixina E, Los aislamiento de *Chryseobacterium spp* se desarrollaron posterior al uso de antibióticos de amplia cobertura, mostrando por antibiograma susceptibilidad en 79.4% a imipenem, 79.4% a levofloxacino y ciprofloxacino en ambos fármacos, 32.4% a trimetoprim sulfametoxazol, con resistencia de 100% a tigeciclina y piperacilina tazobactam; concordando en los patrones de resistencia reportados en la literatura, pero con porcentajes más bajos de sensibilidad. A pesar que se describe a estos bacilos como intrínsecamente resistentes a todos los betalactámicos, se han documentado por métodos moleculares la presencia de susceptibilidad a carbapenémicos como imipenem, ureidopenicilina con inhibidor y algunas cefalosporinas, lo cual no ocurrió en nuestro estudio. Al no contar con puntos de corte propios para este microorganismo, el uso de MIC para bacilos no fermentadores se indica como opción diagnóstica, debiendo tomar en cuenta que la realización pruebas bioquímicas o métodos automatizados son de mayor utilidad. En nuestra unidad se llevó a cabo identificación por método VITEK, no contamos con pruebas moleculares, lo cual limita el estudio genómico y de

sensibilidad de esta especie. Llama la atención que la sensibilidad a las fluoroquinolonas, tratamiento de primera línea permaneció menor al 80%, asociado a menor mortalidad con el uso de levofloxacino versus ciprofloxacino. Se reporta sensibilidad mayor al 70% para carbapenemico, sin embargo su uso en monoterapia o en asociación a otro fármacos distinto a fluoroquinolonas o TMP/SMX no muestra ventaja en mortalidad, lo cual es congruente con algunos artículos que refieren la presencia de resistencia a carbapenemicos. La trascendencia de este estudio radica en la presencia de coinfección de neumonía por SARS- COV2 y *Chryseobacterium spp*, que no se encontró fuera del área UCI COVID, lo cual sugiere al inmunocompromiso y al uso prolongado de antibióticos como principales factores de riesgo para el desarrollo de este patógeno, que de no ser indentificado y tratado oportunamente conduce a graves repercusiones en la salud de los pacientes afectados.

## **CONCLUSIONES**

El uso de antimicrobianos de amplio espectro, estancia hospitalaria prolongada, manejo avanzado de vía aérea y la hipertensión arterial sistémica representan los principales factores de riesgo en el aislamiento de *Chryseobacterium sp* en pacientes con infección por SARS-CoV-2, siendo una infección de alta mortalidad. La primera opción terapéutica para las diferentes especies de *Chryseobacterium*, siguen siendo las fluoroquinolonas con una sensibilidad de 79.4% en nuestro medio, discretamente menor a lo referido en literatura mundial; lo que señala la importancia de la aplicación de programas de optimización de antimicrobianos.



## BIBLIOGRAFIA

1. Yabuuchi E, Hashimoto Y, Ezaki T, Ido Y, Takeuchi N. Genotypic and phenotypic differentiation of *Flavobacterium indologenes* Yabuuchi et al 1983 from *Flavobacterium gleum* Holmes et al 1984. *Microbiol Immunol.* 1990;34(1):73-6.
2. Mukerji R, Kakarala R, Smith SJ, Kusz HG. *Chryseobacterium indologenes*: an emerging infection in the USA. *BMJ Case Rep.* 2016 Apr 6;2016:bcr2016214486..
3. Matu A, Lum Nde A, Oosthuizen L, Hitzeroth A, Badenhorst M, Duba L, Gidaga M, Klinck J, Kriek IM, Lekoma PJ, Nel L, Dos Ramos SM, Rossouw J, Salomane N, Segone N, Serobe S, Tiyani T, Hugo CJ, Newman JD. Draft Genome Sequences of Seven *Chryseobacterium* Type Strains. *Microbiol Resour Announc.* 2019 Jan 3;8(1):e01518-18.
4. Thompson AF, English EL, Nock AM, Willsey GG, Eckstrom K, Cairns B, Bavelock M, Tighe SW, Foote A, Shulman H, Pericleous A, Gupta S, Kadouri DE, Wargo MJ. Characterizing species interactions that contribute to biofilm formation in a multispecies model of a potable water bacterial community. *Microbiology (Reading).* 2020 Jan;166(1):34-43.
5. Carrillo-Esper R, Peña-Pérez CA, Neri-Maldonado R, et al. Sepsis grave secundaria a bacteriemia por *Chryseobacterium indologenes*. Primer caso reportado en México. *Med Int Mex.* 2015;31(5):633-636.

6. Bercholg-Urinowsky IJ, Ugalde-Resano R, Monge-Urrea J. Bacteriemia relacionada con catéter permanente por *Chryseobacterium indologenes* en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda. *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(5):283-288.
7. Singhal L, Gupta V, Mehta V, Singla N, Janmeja AK, Chander J. Sepsis Due to *Chryseobacterium gleum* in a Diabetic Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Case Report and Mini Review. *Jpn J Infect Dis.* 2017 Nov 22;70(6):687-688.
8. Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Clin Microbiol.* 2004 Jan;42(1):445-8.
9. Lin JN, Lai CH, Yang CH, Huang YH. Differences in Clinical Manifestations, Antimicrobial Susceptibility Patterns, and Mutations of Fluoroquinolone Target Genes between *Chryseobacterium gleum* and *Chryseobacterium indologenes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 25;63(5):e02256-18.
10. Chen FL, Wang GC, Teng SO, Ou TY, Yu FL, Lee WS. Clinical and epidemiological features of *Chryseobacterium indologenes* infections: analysis of 215 cases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013 Dec;46(6):425-32.
11. Hsueh PR, Hsiue TR, Wu JJ, Teng LJ, Ho SW, Hsieh WC, Luh KT. *Flavobacterium indologenes* bacteremia: clinical and microbiological characteristics. *Clin Infect Dis.* 1996 Sep;23(3):550-5.

12. Lo HH, Chang SM. Identification, characterization, and biofilm formation of clinical *Chryseobacterium gleum* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;79(3):298-302.
13. Jain V, Hussain NAFA, Siddiqui T, Sahu C, Ghar M, Prasad KN. Simultaneous isolation of *Chryseobacterium gleum* from bloodstream and respiratory tract: first case report from India. *JMM Case Rep*. 2017 Oct 16;4(10):e005122.
14. Ali M, Alsoub H. *Chryseobacterium gleum* bacteraemia: first reported cases from Qatar. *New Microbes New Infect*. 2021 Mar 22;41:100869.
15. Izaguirre-Anariba DE, Sivapalan V. *Chryseobacterium indologenes*, an Emerging Bacteria: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2020 Jan 21;12(1):e6720.
16. Alyami AM, Kaabia NM, AlQasim MA, Al Doghaim FS, Albehlal LB, Ahmed MA, Al Aidaroos AY, Al Odayani A. *Chryseobacterium/Elizabethkingia* species infections in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2020 Mar;41(3):309-313.
17. Garg S, Appannanavar SB, Mohan B, Taneja N. Pyonephrosis due to *Chryseobacterium gleum*: a first case report. *Indian J Med Microbiol*. 2015 Apr-Jun;33(2):311-3.
18. Arouna O, Deluca F, Camara M, Fall B, Fall B, Ba Diallo A, Docquier JD, Mboup S. *Chryseobacterium gleum* in a man with prostatectomy in Senegal:

a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017 Apr 24;11(1):118.

**19.** Yadav VS, Das BK, Mohapatra S, Ahmed MN, Gautam H, Kapil A, Sood S, Dhawan B, Chaudhry R. Clinical correlation and antimicrobial susceptibility pattern of *Chryseobacterium* spp.: A three year prospective study. *Intractable Rare Dis Res.* 2021 Feb;10(1):37-41.

**20.** Anson D, Chaucer B, Norton J, Bansal S. Multiple Drug-Resistant CLABSI from an Extremely Rare Bacterium, *Chryseobacterium gleum*. *Case Rep Infect Dis.* 2020 Aug 11;2020:2097813.

**21.** Mukerji R, Kakarala R, Smith SJ, Kusz HG. *Chryseobacterium indologenes*: an emerging infection in the USA. *BMJ Case Rep.* 2016 Apr 6;2016:bcr2016214486.

**22.** Guan W., Ni Z., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine.* 2020;**382**(18)

**23.** Cao B., Wang Y., Wen D., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *The New England Journal of Medicine.* 2020;**382**(21)

**24.** Morens D. M., Taubenberger J. K., Fauci A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *The Journal of Infectious Diseases.* 2008;**198**(7):962–970.

- 25.** Spoto S, Valeriani E, Riva E, et al. A *Staphylococcus aureus* Coinfection on a COVID-19 Pneumonia in a Breast Cancer Patient. *Int J Gen Med*. 2020;13:729-733. Published 2020 Sep 30.
- 26.** Kim YJ, Lee ES, Lee YS. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51:502–509.
- 27.** Chaudhry R, Sreenath K, Batra P, et al. Atypical bacterial co-infections among patients with COVID-19: A study from India [published online ahead of print, 2021 Sep 7]. *J Med Virol*. 2021;10.1002/jmv.27324
- 28.** Senok A, Alfaresi M, Khansaheb H, et al. Coinfections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Descriptive Study from the United Arab Emirates. *Infect Drug Resist*. 2021;14:2289-2296. Published 2021 Jun 21

## ANEXOS. Definición operacional de las variables.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Fuente	Instrumento
Edad	Periodo de tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento y se divide en cuatro periodos: infancia, adolescencia o juventud, madurez y senectud.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la toma de la muestra.	Cuantitativa continua	Años	Sistema Vitek-2	Cédula de acopio.
Sexo	Características fenotípicas, genotípicas al momento del nacimiento	Condición hombre o mujer	Cualitativa ordinal	1- Femenino 2- Masculino		
Tipo de cultivo	Muestra clínica tomada de sangre, orina, secreciones, líquidos corporales u otros sitios con la finalidad de identificar el crecimiento de microorganismos.	Hemocultivo. Urocultivo. Cultivo de líquidos estériles (cefalorraquídeo, pleural, peritoneal, pericárdico). Cultivo de secreciones (incluye absceso). Otros cultivos	Cualitativa nominal	Hemocultivo. Urocultivo. Cultivo traqueal. Cultivo de esputo. Cultivo de líquido cefalorraquídeo. Cultivo de absceso. Cultivo de ascitis.	Sistema Vitek-2	Cédula de acopio.
Neumonía asociada a ventilación mecánica	Infección pulmonar que se presenta en pacientes hospitalizados después de 48 horas de inicio de ventilación mecánica invasiva	Presencia de cultivo bronquial positivo para el desarrollo de microorganismos y/o presencia de infiltrados pulmonares a las 48 horas de inicio de ventilación mecánica invasiva	Cualitativa dicotómica	Presencia de cultivo bronquial positivo para el desarrollo de microorganismos y/o presencia de infiltrados pulmonares a las 48 horas de inicio de ventilación mecánica invasiva		

Comorbilidades	Entidades clínicas patológicas que padece un individuo a la par de una enfermedad en protocolo de estudio o tratamiento	Enfermedades o estado patológico previo al momento de la recolección de datos tales como, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Diabetes mellitus tipo 2 Hipertensión arterial sistémica Obesidad Inmunocompromiso	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Sin comorbilidad</li> <li>2- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>3- Diabetes mellitus 2</li> <li>4- Hipertensión arterial sistémica</li> <li>5- inmunocompromiso</li> </ol>		
Chryseobacterium sp	Bacilo gram negativo inmóvil	Microorganismo unicelular	Cualitativa nominal	Positivo o negativo	Sistema Vitek 2	Medios de cultivo

## Cronograma

Actividad	Enero- Febrero 2021	Marzo- Abril 2021	Mayo- Septiembre 2021	Octubre 2021	Octubre 2021	Octubre 2021	Octubre 2021
Revisión bibliográfica	xxx						
Elaboración del protocolo		xxx					
Revisión y correcciones del protocolo			xxx				
Aprobación por comité de investigación				xxx			
Recolección de datos				xxx			
Captura de datos					xxx		
Análisis estadístico					xxx		
Elaboración de borrador						xxx	
Entrega de tesis							xxx



FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

												No
												Sexo
												Edad
												Fecha ingreso
												Co-morbilidades
												Fecha de aislamiento de Chryseobacterium sp
												MIC para quinolonas
												Antibiótico empleado previo al aislamiento
												Antibiótico empleado para Chryseobacterium sp
												Mic para TMP-SMX
												Días de estancia hospital
												Días de tratamiento
												Mortalidad a los 14 días
												Mortalidad a los 30 días