

Maialen Iburguren Pinilla¹,
Nazaret Cobos-Trigueros¹,
Álex Soriano¹,
José Antonio Martínez¹,
Yuliya Zboromyrska²,
Manel Almela²,
José Mensa¹.

Bacteriemias por *Burkholderia cepacia*: análisis prospectivo de 33 episodios

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona.

²Servicio de Microbiología. Hospital Clínic de Barcelona.

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este estudio es la descripción de las características clínicas y evolución de los episodios de bacteriemia por *Burkholderia cepacia*, conocer la sensibilidad antibiótica de las cepas aisladas y analizar las diferencias entre los casos procedentes de brotes epidémicos y los episodios esporádicos.

Material y métodos: Se recogieron de forma prospectiva desde 1993 a 2009 todas las bacteriemias por *B. cepacia* en un hospital universitario.

Resultados: Se incluyeron 33 episodios, de los cuales 21 se concentraron en dos brotes (9 en 1994 y 12 en 2006). Los casos pertenecientes a los brotes tuvieron una mediana de edad de 58 años, el 45 % tenía alguna neoplasia, la mediana de días desde el ingreso hasta la bacteriemia fue de 15 (rango 0-120) y el 82% había recibido algún antibiótico. Los focos más frecuentes fueron catéter (48%) y desconocido (33%). Por otro lado, los casos esporádicos llevaban más días ingresados (una mediana de 25 días frente a 11, $p=0,041$) y mostraron mayor tendencia a presentar neoplasia (83% frente a 33%, $p=0,083$). El patrón de resistencias antibióticas fue muy variado y el único antibiótico activo frente a todos los aislados fue cotrimoxazol.

Conclusiones: *B. cepacia* es un microorganismo infrecuente, que afecta a pacientes con ingresos prolongados y comorbilidad importante. La identificación de más de un caso en un corto periodo de tiempo obliga a descartar un posible brote.

Palabras clave: *Burkholderia cepacia*, bacteriemia, brote, casos esporádicos, evolución, susceptibilidad antibiótica.

Burkholderia cepacia bacteremia: a prospective analysis of 33 episodes

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to describe clinical characteristics and outcome of *Burkholderia cepacia* bacteraemia, susceptibility of the isolates and differences between cases from epidemic outbreaks and sporadic cases. **Material and methods:** From 1993 to 2009, episodes of *B. cepacia* bacteraemia were prospectively collected in a university hospital.

Results: A total of 33 episodes were included, of which 21 were part of two outbreaks (9 in 1994 and 12 in 2006). Outbreak cases had a median age of 58 years, 45% had neoplasia, median length of stay until bacteraemia was 15 d (range 0-120) and 82% had received an antibiotic. The most prevalent sources of bacteraemia were catheter (48%) and unknown (33%). On the other hand, sporadic cases stayed longer until diagnosis (median 25 days versus 11, $p=0,041$) and showed a trend to have neoplasia more frequently (83% versus 33%, $p=0,083$). Susceptibility to antibiotics was varied and co-trimoxazole was the only active agent against all strains.

Conclusions: *B. cepacia* is an uncommon pathogen, which affects patients with prolonged hospitalization and severe comorbidities. The identification of more than one case in a short term of time should raise the suspicion of an outbreak.

Key words: *Burkholderia cepacia*, bacteraemia, outbreak, sporadic cases, outcome, antimicrobial susceptibility.

INTRODUCCIÓN

El complejo *Burkholderia cepacia* es un grupo de bacilos gramnegativos no fermentadores que clásicamente se ha asociado a infecciones graves en pacientes con fibrosis quística y en inmunodeprimidos. Además, se han descrito brotes en unidades de cuidados intensivos y servicios de hemodiálisis debidos a la contaminación de fluidos y de soluciones desinfectantes¹⁻³. La gravedad de la infección por *B. cepacia*, en particular cuando cursa con bacteriemia, viene dada por la virulencia del

Correspondencia:
Nazaret Cobos-Trigueros.
C/ Villarroel 170.
Barcelona 08036.
Teléfono: 0034932275708.
Fax: 0034934514438.
E-mail: fncobos@clinic.ub.es

microorganismo⁴, la delicada situación del paciente^{5,6} y por la frecuente resistencia a múltiples antibióticos⁷.

La experiencia clínica en infecciones por *B. cepacia* en pacientes sin fibrosis quística es escasa y se reduce prácticamente a la descripción de brotes hospitalarios con un número de casos limitado y de los patrones de sensibilidad a diferentes antibióticos⁸⁻⁹.

El objetivo de este estudio es la descripción de las características clínicas y evolución de los episodios de bacteriemia por *B. cepacia* observados en un hospital de tercer nivel en Barcelona recogidos entre 1993 y 2009, conocer la sensibilidad a los principales antibióticos de las cepas aisladas y analizar las diferencias entre los casos procedentes de brotes epidémicos y los episodios de bacteriemia esporádicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Hospital Clínic de Barcelona, hospital universitario de tercer nivel con 700 camas de adultos (45 de ellas de cuidados intensivos), se realiza un seguimiento prospectivo de todos los pacientes con hemocultivos positivos. Las variables registradas son: edad, sexo, comorbilidad, antecedentes de cirugía en el último mes, consumo previo de antibióticos, tratamiento con corticoides, foco de la infección, shock séptico, tratamiento antibiótico y mortalidad a los 30 días, así como la sensibilidad a los principales antibióticos.

Se consideró que el foco de la bacteriemia era el catéter cuando: 1) el microorganismo se aisló en el cultivo del catéter, 2) el tiempo diferencial entre el crecimiento en hemocultivo de sangre periférica y en hemocultivo extraído de catéter fue mayor de 2 horas, 3) la fiebre desapareció al retirar el catéter sin administración de antibióticos activos frente a *Burkholderia cepacia*. Se consideró "tratamiento antibiótico empírico" correcto la administración de al menos un antibiótico activo *in vitro* antes de conocer el resultado microbiológico y "bacteriemia persistente" la persistencia de hemocultivos positivos a pesar de tratamiento antibiótico adecuado.

RESULTADOS

Desde Enero 1993 hasta Diciembre 2009 se registraron 33 episodios de bacteriemia por *B. cepacia* en 31 pacientes (figura 1). El 64% de los casos se agruparon en 2 brotes, uno en 1994 (9

Tabla 1 Comparación de las características clínicas y microbiológicas de los 2 brotes y de los casos esporádicos.

VARIABLE	Brotes 1994 y 2006 (n=21)	Casos esporádicos (n=12)
Edad Mediana (rango)	47 (20-83)	59 (21-81)
Hombres	11 (52%)	8 (67%)
Días de ingreso mediana (rango)	11 (0-120)	25 (5-46)*
Neoplasia	7 (33%)	8 (67%)
Cirrosis hepática	3 (14%)	3 (25%)
Diabetes mellitus	2 (10%)	2 (17%)
Comorbilidad**	14 (67%)	11 (92%)
Antibiótico previo o durante la bacteriemia	21 (100%)	8 (67%)
Shock	2 (10%)	1 (8%)
FOCO:		
Catéter	10 (48%)	6 (50%)
Desconocido	7 (33%)	4 (33%)
Respiratorio	3 (14%)	1 (8%)
Infección herida quirúrgica	1 (11%)	1 (8%)
Mortalidad global	3 (14%)	0 (0%)

* p=0,041. El resto, p>0,05. ** Diabetes mellitus, neoplasia sólida y hematológica, trasplante de órgano sólido y de médula ósea, tratamiento crónico con corticoides y cirrosis hepática.

Tabla 2 Porcentaje de sensibilidad de las cepas, agrupadas en brotes o casos esporádicos.

Antibiótico	Brote 1994 (n=9)	Brote 2006 (n=12)	Casos esporádicos
Ceftazidima	1/3 (33%)	11/11 (100%)	1/12 (8%)
Piperacilina-tazobactam	-	9/9 (100%)	2/2 (100%)
Imipenem	9/9 (100%)	0/11 (0%)	5/10 (50%)
Meropenem	-	11/11 (100%)	2/3 (67%)
Cotrimoxazol	1/1 (100%)	12/12 (100%)	8/8 (100%)
Ciprofloxacino	1/8 (12, 5%)	7/12 (58%)	7/8 (88%)
Gentamicina	0/9 (0%)	0/11 (0%)	3/10 (30%)

casos) y otro en 2006 (12 casos). La mediana de edad de los 31 pacientes fue de 58 años y el 55% fueron varones. La comorbilidad más frecuente fue la neoplasia hematológica, con 11 casos (36%), de los cuales 3 habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Seis pacientes tenían cirrosis hepática (19%), 4 eran diabéticos (13%), 4 (13%) tenían una neoplasia sólida y 1 (3%) era un receptor de un trasplante de órgano sólido. Nueve pacientes (29%) recibían tratamiento con corticoides, y a 7 (23%) se les había practicado una intervención quirúrgica el mes previo. Por último, 6 (19%) recibían ventilación mecánica en el momento de la bacteriemia y 9 (29%) llevaban sonda vesical.

El origen de la bacteriemia fue nosocomial en 27 casos

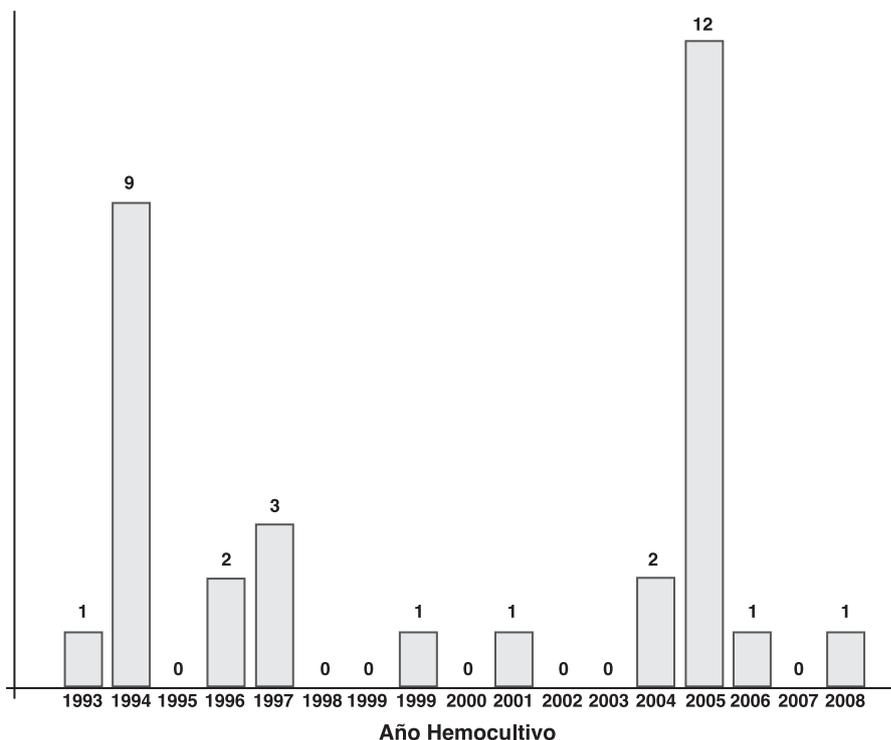


Figura 1

Distribución de los episodios de bacteriemia por *Burkholderia cepacia* a lo largo de los años de registro.

(82%) y asociadas a cuidados sanitarios en 6 casos (18%). La mediana de días desde el ingreso hasta la bacteriemia fue de 15 (rango 0-120). El foco más frecuente fue el catéter en 16 casos (48%), seguido del foco respiratorio (12%) y la infección de herida quirúrgica en 2 (6%). En 11 casos (33%) no se pudo identificar el foco. En 32 de los 33 casos (97%), la bacteriemia se manifestó con fiebre. Tres pacientes (9%) sufrieron shock séptico.

De los 33 casos, 27 (82%) habían recibido algún antibiótico en el mes previo o lo llevaban durante la bacteriemia y de ellos, 20 habían recibido un betalactámico (10 una cefalosporina, 9 un carbapenem y 7 piperacilina/tazobactam). Tres pacientes (9%) fallecieron, 2 por causas no relacionadas y uno por shock séptico secundario a neumonía.

En la tabla 1 se comparan las características demográficas, clínicas y microbiológicas de las bacteriemias ocurridas en los años 1994 y 2006 (correspondientes a los 2 brotes) con el resto. Los casos esporádicos supusieron un tercio del total de casos y llevaban más días ingresados en el momento de la bacteriemia (una mediana de 25 días frente a 11, $p=0,041$). Ocho de los 12 casos esporádicos se observaron en pacientes con neoplasia (67% frente al 33% de los casos en brotes, $p=0,083$), y 11 (92%) tenían alguna otra patología crónica frente al 67% de los pacientes en brotes ($p=0,206$), sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas. Por último, en la tabla 2, se muestra el patrón de resistencia de las cepas de *B. cepacia* separadas en dos grupos, las

procedentes de los brotes y por otro lado los casos esporádicos. Todas las cepas del brote de 1994 fueron sensibles a imipenem, en tanto que las del 2006 fueron resistentes. Todos los casos de los brotes fueron resistentes a aminoglicósidos, mientras que tres cepas de los casos esporádicos fueron sensibles. Cotrimoxazol fue activo *in vitro* en los 21 casos en los que se analizó.

DISCUSIÓN

La gran mayoría de series de bacteriemia por *B. cepacia* corresponden a brotes en relación con la contaminación de fluidos o de soluciones antisépticas. La presente serie recoge nuestra experiencia durante 17 años e incluye 2 brotes y 12 casos esporádicos. Los casos esporádicos son muy poco frecuentes y afectan a pacientes ingresados en el hospital que han recibido

tratamiento antibiótico y tienen comorbilidad, especialmente neoplasias.

A lo largo del periodo de estudio hemos observado dos brotes, uno en 1994 y otro en 2006. En el primer brote no se pudo identificar la fuente de contagio. En el segundo se trataba de un lote de crema hidratante contaminado por *B. cepacia* que provocó brotes en varios hospitales de la ciudad¹⁰. Dada la baja frecuencia de casos esporádicos, ante el acúmulo de más de un caso en una determinada unidad, debe investigarse la existencia de una potencial fuente de contagio.

No se han publicado series de pacientes con bacteriemia por *B. cepacia* en los que se evalúe la eficacia de diferentes antibióticos. El tratamiento antibiótico de elección en infecciones graves es meropenem o ceftazidima asociados a tobramicina⁸, sin embargo, es necesario basarse en el antibiograma puesto que las cepas no fueron universalmente sensibles a estos antibióticos. Cotrimoxazol fue el único antibiótico activo frente a todas las cepas estudiadas ($n=21$), por lo que en nuestro entorno, debería considerarse en cualquier pauta de tratamiento empírico cuando se sospeche la implicación de este patógeno. Otros antibióticos potencialmente activos, no evaluados en nuestra serie, son minociclina y tigeciclina.

En conclusión, *B. cepacia* es un patógeno infrecuente, que afecta a pacientes con ingresos prolongados y comorbilidad importante. La identificación de más de un caso en una misma uni-

dad en un corto período de tiempo obliga a descartar un posible brote epidémico. El tratamiento debe guiarse por el resultado del antibiograma.

AGRADECIMIENTOS

La Dra Iburguren recibió una beca de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica para la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mann T, Ben-David D, Zlotkin A, Shachar D, Keller N, Toren A et al. An outbreak of *Burkholderia cenocepacia* bacteremia in immunocompromised oncology patients. *Infection* 2010; 38: 187-94.
2. Souza AV, Moreira CR, Pasternak J, Hirata MDL, Saltini DA, Caetano VC et al. Characterizing uncommon *Burkholderia cepacia* complex isolates from an outbreak in a haemodialysis unit. *J Med Microbiol* 2004; 53: 999-1005.
3. Lo A, Cascio G, Bonora M, Zorzi A, Mortani E, Tessitore N et al. napkin-associated outbreak of *Burkholderia cenocepacia* bacteraemia in haemodialysis patients. *Infect* 2006; 64: 56-62.
4. Woods CW, Bressler AM, LiPuma JJ, Alexander BD, Clements DA, Weber DJ, et al. Virulence associated with outbreak-related strains of *Burkholderia cepacia* complex among a cohort of patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1243-50.
5. Bressler AM, Kaye KS, LiPuma JJ, Alexander BD, Moore CM, Reller LB et al. Risk factors for *Burkholderia cepacia* complex bacteremia among intensive care unit patients without cystic fibrosis: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 951-8.
6. Lu DC, Chang SC, 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.
7. Saika T, Kobayashi I, Hasegawa M, Nishida M. Antimicrobial resistance and DNA-fingerprinting pattern of *Burkholderia cepacia* blood isolates. *J Infect Chemother* 2002; 8: 341-4.
8. Avgeri SG, Matthaïou DK, Dimopoulos G, Grammatikos AP, Falagas ME. Therapeutic options for *Burkholderia cepacia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 394-404.
9. Peeters E, Nelis HJ, Coenye T. In vitro activity of ceftazidime, ciprofloxacin, meropenem, minocycline, tobramycin and trimethoprim/sulfamethoxazole against planktonic and sessile *Burkholderia cepacia* complex bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 801-9.
10. Álvarez-Lerma F, Maull E, Terradas R, Segura C, Planells I, Coll P et al. Moisturizing body milk as a reservoir of *Burkholderia cepacia*: outbreak of nosocomial infection in a multidisciplinary intensive care unit. *Critical Care* 2008; 12: R10.