

Fidencia Duarte-Raya,
Martha Patricia Granados-Ramírez

Análisis por estratificación de riesgo de brote de *Burkholderia cepacia*

Hospital de Ginecopediatría 48,
Instituto Mexicano del Seguro Social,
León, Guanajuato

Comunicación con: Fidencia Duarte-Raya.
Tel: (477) 222 0163.
Correo electrónico: fidencia.duarte@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: la posibilidad de contraer una infección nosocomial está determinada por factores relativos al paciente y a las intervenciones que se realizan. Un brote nosocomial es la aparición de un número inusual de casos de una enfermedad por un agente infeccioso único. Se analizó el riesgo de infección intrahospitalaria por *Burkholderia cepacia* en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital de Ginecopediatría 48, León, Guanajuato.

Métodos: estudio epidemiológico de brote, transversal, retrospectivo. Se revisaron 71 pacientes. Se obtuvieron tasas de ataque y de letalidad. Se aplicó prueba exacta de Fisher según el número de casos de las muestras, con nivel de significación de $p < 0.05$.

Resultados: la infección por *Burkholderia cepacia*, independientemente de su clasificación por estratificación del riesgo, no mostró diferencias significativas: tasa de ataque, 23.94; tasa de letalidad en infectados, 29.41. Se asoció con *Candida albicans* en 50 % y con bacterias en 50 %. Por lo tanto, el tratamiento fue combinado con diferentes antimicrobianos.

Conclusiones: el paciente que ingresa a cuidados intensivos pediátricos está expuesto a infección nosocomial por *Burkholderia cepacia*, independiente de la clasificación de riesgo. Como medida de prevención se sugiere apego y supervisión de las precauciones estándar y sistemas de aislamiento.

Palabras clave

infección nosocomial
estratificación de riesgo
Burkholderia cepacia

Summary

Background: the possibility of nosocomial infection is determined by factors relating to the patient, the presence and degree of immunodeficiency, and interventions that become stronger the risk. A nosocomial outbreak is the emergence of an unusual case of a specific disease and is due to an infectious agent only. Our objective was to analyze the risk of *Burkholderia cepacia* with a risk stratification criterion in a pediatric intensive care unit (ICU).

Methods: an epidemiological outbreak, transverse, retrospective study was done. We included 71 patients from a pediatric ICU. Attack rate and fatality rate was obtained. We applied Fisher exact test with a level of significance $p < 0.05$.

Results: regardless the risk stratification the *Burkholderia cepacia* infection showed no significant difference. The attack rate was 23.94, and the fatality rate in infected patient was 29.41. *Candida albicans* coinfection was present in 50 % of the cases; other kind of bacteria infection in 50 % was also seen. Therefore the treatment was the combination of different antimicrobials.

Conclusions: the paediatric intensive care patient is exposed to nosocomial infection including *Burkholderia cepacia* independent of its risk rating. Attachment and the monitoring of standard precautions with isolation strategy is suggested as a good preventive measure.

Key words

nosocomial infection
stratification of risk
Burkholderia cepacia

Introducción

La posibilidad de contraer una infección nosocomial está determinada por factores relativos al paciente, al grado de inmunodeficiencia y a las intervenciones a las que ha sido expuesto, que intensifican el riesgo. El nivel de la práctica de atención de los pacientes puede diferir en distintos gru-

pos expuestos a un riesgo distinto de contraer una infección.¹

Se entiende por brote epidémico o simplemente brote, la aparición de un número inusual de casos de una enfermedad concreta, infecciosa o no. El brote nosocomial es el brote epidémico de alguna infección nosocomial debido a un agente infeccioso único.¹⁻³

Cuadro I | Riesgo diferencial de infección nosocomial por paciente e intervención realizada

Riesgo de infección				Prueba exacta de Fisher	Tipo de paciente	Tipo de procedimiento
	Sí	No	Total			
Mínimo 1	2	3	5	0.587	Sin inmunodeficiencias, sin enfermedad grave subyacente	No invasivo, sin exposición a fluidos biológicos*
Medio 2	7	19	26	0.774	Pacientes infectados o factores de riesgo no quirúrgicos invasivos	Exposición a humores biológicos, procedimientos
Alto 3	8	32	40	0.412	Con inmunodeficiencia grave (< 500 leucocitos/mL), traumatismo múltiple, quemaduras graves, trasplante de órganos	Intervención quirúrgica, catéter venoso central, intubación endotraqueal
Total	17	54	71			

*Sangre, orina, heces, líquido cefalorraquídeo y otros líquidos de las cavidades corporales

Fuente: expedientes clínicos

La *Burkholderia cepacia*, anteriormente conocida como *Pseudomonas cepacia*, se trata de una bacteria que causa complicaciones en pacientes inmunodeprimidos.^{4,5}

Probablemente hay factores en la bacteria y en el paciente que determinan el desarrollo del “síndrome cepacia”, pero estos factores no han sido bien identificados.⁴

Numerosos pacientes infectados con *Burkholderia cepacia* no sufren enfermedad pulmonar más severa que en aquellos en los quienes el cultivo es negativo. Sin embargo, menos de 20 % experimenta un rápido empeoramiento con fiebre alta (conocido como “síndrome cepacia”). Es imposible determinar si un paciente que adquiere la infección desarrollará el “síndrome cepacia”.⁵

La *Burkholderia cepacia* ha sido reconocida como un patógeno humano emergente que causa numerosas infecciones oportunistas y nosocomiales.⁶

La bacteriemia es de adquisición principalmente hospitalaria, con mayor frecuencia en pacientes graves sometidos a procedimientos invasivos. La incidencia de esta infección es baja, sin embargo, puede poner en riesgo la vida e incrementar los costos de atención hospitalaria por ser un microorganismo oportunista, de difícil manejo, con resistencia a una amplia gama de antibióticos; el tratamiento oportuno, dependiendo de los patrones de sensibilidad de cada institución, mejora las posibilidades de supervivencia de estos pacientes.⁷

La *Burkholderia cepacia* es altamente resistente a diversos antibióticos; es uno de sus rasgos que provoca frustración en el proceso terapéutico. En realidad es uniformemente resistente a todos los aminoglucósidos (por ejemplo tobramicina, gentamicina), generalmente utilizados para tratar las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Es difícil predecir qué antibióticos serán de utilidad en el tratamiento de la infección, y

Cuadro II | Distribución de la población de la unidad de cuidados intensivos pediátricos por grupo de edad y sexo

Grupo de edad (años)	Femenino		Masculino		Total
	Sin infección*	Con infección*	Sin infección*	Con infección*	
< 1	10	1	4	0	15
1-5	11	5	4	2	22
6-15	15	4	10	5	34
Total	36	10	18	7	71
Tasa de ataque					23.94

**Burkholderia cepacia*

Fuente: expedientes clínicos

Cuadro III | Infección por *Burkholderia cepacia* asociada con otros microorganismos

Microorganismo	n	%
<i>Cándida albicans</i>	5	50
<i>Staphylococcus mitis</i>	1	10
Micrococcos	1	10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	10
<i>Staphylococcus haemoliticus</i>	1	10
<i>Escherichia coli</i>	1	10

Fuente: expedientes clínicos

cada cepa aislada debe ser estudiada en el laboratorio de microbiología para valorar su sensibilidad. Los antibióticos que normalmente son más efectivos incluyen la ceftazidima, trimetoprim/sulfametoxazol, meropenem e imipenem. Algunas bacterias son resistentes a todos estos antibióticos pero responden a su combinación.⁸⁻¹⁰

Métodos

Estudio epidemiológico de brote, transversal, retrospectivo. Se revisaron los expedientes de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital de Ginecopediatria 48, Instituto Mexicano del Seguro Social en León, Guanajuato, para estratificación de riesgo; se utilizó la clasificación de riesgo diferencial de infección nosocomial por paciente e intervención:

- **Mínimo 1**, pacientes sin inmunodeficiencias, sin enfermedad grave subyacente, sin realización de procedimientos invasivos ni exposición a fluidos biológicos (sangre, orina, heces, líquido cefalorraquídeo y otros líquidos de las cavidades corporales).
- **Medio 2**, pacientes infectados o con factores de riesgo: enfermedad grave subyacente infecciosa, exposición a humores biológicos, procedimientos no quirúrgicos invasivos: catéter venoso periférico, sonda Foley, sonda nasogástrica, sonda orogástrica.
- **Alto 3**, pacientes con inmunodeficiencia grave (< 500 leucocitos/mL), traumatismo múltiple, quemaduras graves, trasplante de órganos, intervención quirúrgica, catéter venoso central, intubación endotraqueal, ventilación mecánica asistida, traqueostomía.

Se realizó cultivo a los pacientes en quienes, de acuerdo con la definición operacional, se sospechara infección nosocomial de infección sintomática de vías urinarias (N39.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades Décima Revisión, CIE-10), es decir, con tres o más de los siguientes criterios:

dolor en flancos, percusión dolorosa del ángulo costovertebral, dolor suprapúbico, disuria, sensación de quemadura, urgencia miccional, polaquiuria, escalofrío, fiebre o distermia, orina turbia; a quienes presentaran datos de bacteriemia (A49.9 de la CIE-10): fiebre, hipotermia o distermia con hemocultivo positivo; así como a los niños con sepsis si bien sin bacteriemia demostrada pero con fiebre, hipotermia o distermia más uno o más de los siguientes: taquipnea o apnea, escalofrío, taquicardia, ictericia, rechazo al alimento, hipoglucemia, más alguno de los siguientes datos: leucocitosis o leucopenia, relación bandas/neutrófilos > 0.15, plaquetopenia < 100 000, con respuesta a tratamiento antimicrobiano.

Se realizó cultivo de sangre, orina, líquido peritoneal, de sonda de gastrostomía y de sonda Foley.

Los cultivos de bacterias son fundamentales en la microbiología clínica, cada colonia proviene de una sola bacteria por lo que éstas se conocen como UFC (unidad formadora de colonias). De tal forma que el número de colonias permite cuantificar el número de bacterias que habrá en una muestra.

Esta propiedad de los medios sólidos genera cultivos cuantitativos. Las características de la colonia pueden auxiliarnos con mucho en la identificación, pues cada género bacteriano desarrolla colonias de fenotipos característicos. Los cultivos se realizaron con técnica de Agar Mac Conkey, Agar sangre y Sabouraud, medio general enriquecido para el desarrollo de todo tipo de hongos. Para probar la sensibilidad a los antibióticos se utilizó dilución por inhibición de concentración mínima inhibitoria de la droga expresada en microgramos por mililitro sobre el crecimiento bacteriano, y se procesó en el aparato MicroScan WalkAway 96 Plus® (Baxter Scientific, NY, USA). Se recabaron resultados de laboratorio para confirmar el diagnóstico clínico con análisis microbiológico.

Se excluyeron los pacientes que egresaron del servicio antes de cumplir una estancia de 48 horas por traslado a otro servicio o por defunción, así como los pacientes con infección nosocomial por otro microorganismo diferente a *Burkholderia cepacia*.

Cuadro IV | Número de antibióticos utilizados en pacientes pediátricos con *Burkholderia cepacia*

Antibióticos	Pacientes	
n	n	%
0	1	5.9
1	2	11.8
2	4	23.5
3	2	11.8
4	3	17.6
5	2	11.8
6	2	11.8
7	1	5.9

Fuente: expedientes clínicos

Cuadro V | Combinaciones de antibióticos utilizados en pacientes pediátricos para tratamiento de *Burkholderia cepacia*

Antibióticos		Pacientes		
<i>n</i>	Tipo de antibiótico utilizado	<i>n</i>	%	Desenlace
3	Meropenem, ciprofloxacino, trimetoprima/sulfametoxazol	1	6	1 defunción
2	Piperacilina tazobactam, trimetoprima/sulfametoxazol	2	12	2 defunciones
2	Meropenem, ciprofloxacino	3	17	1 defunción
1	Trimetoprima/sulfametoxazol	5	30	
1	Ciprofloxacino	6	35	1 defunción
Tasa de letalidad en infectados		29.41		
		17	100	5 defunciones

Fuente: expedientes clínicos

La variable dependiente fue la infección por *Burkholderia cepacia* y la independiente, el factor de riesgo conocido y establecido por los autores para que se presente la infección nosocomial.

Se construyó una hoja de cálculo en Excel para el acopio de datos: edad, sexo, causa de hospitalización, diagnóstico principal, fecha de ingreso, fecha de intervención quirúrgica, administración previa de antimicrobianos. Datos clínicos: inicio de los síntomas y signos, frecuencia y duración de las características clínicas relacionadas con el brote, tratamientos, dispositivos.

Se presentaron los resultados con tasa de ataque y tasa de letalidad. Se aplicó prueba exacta de Fisher en función del

número de casos de las muestras, con un nivel de significación de $p < 0.05$.

Resultados

La tasa de ataque por infección nosocomial por *Burkholderia cepacia* fue de 23.94, la tasa de letalidad en infectados de 29.41, la tasa de letalidad en infectados del sexo femenino de 40.0 y en el masculino de 14.28; la tasa de mortalidad general fue de 22.53. Se aplicó prueba exacta de Fisher con un nivel de significación de $p < 0.05$; los valores obtenidos se debieron a que la infección por *Burkholderia cepacia* se presentó de igual forma en los tres grupos independientemente de la clasificación por estratificación del riesgo: en el grado mínimo 1, con una PEF de 5.87; el grado medio 2 con una PEF de 7.74; y en el grado alto 3 con una PEF de 4.12 (cuadro I). El mayor número de casos se encontró en el grupo de seis a 15 años y en el sexo femenino (cuadro II).

En 50 % de los casos de infección por *Burkholderia cepacia* se obtuvieron también cultivos de *Candida albicans* y en 50 % de otras bacterias: *Staphylococcus mitis*, micrococcos, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Escherichia coli* (cuadro III). Por lo tanto, el tratamiento fue combinado con diferentes antimicrobianos (cuadro IV).

Para el tratamiento de *Burkholderia cepacia*, en 35 % se utilizó ciprofloxacino, en 30 % trimetoprima/sulfametoxazol, en 17 % meropenem y ciprofloxacino, en 12 % piperacilina tazobactam y trimetoprima/sulfametoxazol y, finalmente, en 6 % meropenem, ciprofloxacino y trimetoprima/sulfametoxazol (cuadro V).

En 59 % de los pacientes se utilizaron más de tres antibióticos cuando se encontró en los cultivos otros microorganismos además de *Burkholderia cepacia* (cuadro VI).

Burkholderia cepacia fue sensible a los siguientes antimicrobianos: ciprofloxacina, levofloxacina, trimetoprima/sulfametoxazol, piperacilina/ tazobactam, meropenem, ceftazidima,

Cuadro VI | Tratamientos de antimicrobianos en pacientes con infección por *Burkholderia cepacia* y otros microorganismos

Antibiótico	<i>n</i>	%
Piperacilina	2	4
Trimetoprima/sulfametoxazol	5	10
Vancomicina	11	22
Caspofungina	2	4
Cefotaxima	7	14
Amikacina	2	4
Imipenem	2	4
Cloramfenicol	1	2
Meropenem	5	10
Ciprofloxacino	3	6
Amoxicilina	1	2
Fluconazol	3	6
Cefalotina	4	8
Linezolid	1	2
Cefepime	1	2

Fuente: expedientes clínicos

solo en un caso del final del brote fue resistente a trimetoprima/sulfametoxazol.

Discusión

Por su exposición a procedimientos invasivos, los pacientes de las unidades de cuidados intensivos tienen alta posibilidad de padecer infecciones nosocomiales.¹ Aunque la incidencia de infección por *Burkholderia cepacia* es baja,⁵ la tasa de letalidad fue elevada en este estudio y mayor en el sexo femenino. Los antibióticos más efectivos para contrarrestarla son la ceftazidima, trimetoprima/sulfametoxazol, meropenem e imipenem. Algunas cepas son resistentes a todos estos antibióticos pero responden a su combinación.⁷⁻¹⁰ En nuestro estudio, los pacientes fueron tratados con combinaciones de antimicrobianos, sobre todo porque en la mitad de los casos además de *Burkholderia cepacia* se encontró *Candida albicans* y otras bacterias en la otra mitad. Se piensa que puede actuar en forma sinérgica con otros agentes no identificados y que la gravedad del cuadro depende del daño causado previamente por otros microorganismos.¹¹ En otro estudio se encontró que en dos casos se asociaba con otros microorganismos gramnegativos y *Candida*.¹² La *Burkholderia cepacia* fue sensible a levofloxacina, meropenem y cefepime en tres brotes estudiados y solo en el primero fue sensible a trimetoprima/sulfametoxazol.¹³

En este estudio el tratamiento indicado a todos los casos fue la combinación de diferentes antimicrobianos. Si el paciente tenía un tratamiento previo con un antimicrobiano se le combinó con otro para lograr la sinergia. Dada la sensibili-

dad de *Burkholderia cepacia* se utilizaron cinco esquemas diferentes de tratamiento:

1. Meropenem, ciprofloxacino y trimetoprima/sulfametoxazol.
2. Piperacilina tazobactam y trimetoprima/sulfametoxazol.
3. Meropenem y ciprofloxacino.
4. Trimetoprima/sulfametoxazol.
5. Ciprofloxacino.

En más de la mitad de los casos se utilizaron más de tres antibióticos cuando se encontró en los cultivos otros microorganismos además de *Burkholderia cepacia*.

Conclusiones

Todos los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, independientemente del grado de estratificación, están expuestos a infección por *Burkholderia cepacia*. La tasa de letalidad fue elevada y mayor en el sexo femenino. En el análisis realizado por el Comité de Infecciones del Hospital de Ginecopediatría 48, León, Guanajuato, se concluyó que solo una muerte de las cinco se asoció directamente con infección por *Burkholderia cepacia*. En la mitad de los casos infectados por *Burkholderia cepacia* se identificó *Candida albicans* y en la otra mitad alguna otra bacteria.

Los pacientes requirieron tratamiento antimicrobiano combinado. Como medida de prevención se sugiere apego y supervisión de las precauciones estándar y sistemas de aislamiento.

Referencias

1. Speert DP, Henry D, Vandamme P, Corey M, Mahenthiralingam E. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* in patients with cystic fibrosis in Canada: geographical distribution and clustering of strains. *Emerg Infect Dis* 2002;8:181-187.
2. Devine DA, Walling S, Morgan MM, Ashcroft AE, Bonass WA, Keen JN, et al. Interactions between antimicrobial peptides and polymyxin B sensitive *Burkholderia cepacia* mutants in relation to lipopolysaccharide structure. *Abstr Intersci Conf Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 2003;14-17(43):abstract no. C1-1812.
3. Prilassning M, Daxboeck F, Wenisch C. Use of random amplified polymorphic DNA PCR for strain comparison of clinical obtained *Stenotrophomonas maltophilia* cultures. *Int J Infect Dis* 2004;216.
4. Bevivino A, Dalmastrì C, Tabacchioni S, Chiarini L, Belli ML, Piana S, et al. *Burkholderia cepacia* complex bacteria from clinical and environmental sources in Italy: genomovar status and distribution of traits related to virulence and transmissibility. *J Clin Microbiol* 2002;40 (3):846-851.
5. Cardoso-Hernández G, De Colsa-Ranero A, Zepeda-Orozco G, Arzate-Barbosa P, González-Saldaña N. Manifestaciones clínicas y factores de riesgo para bacteriemia por *Burkholderia cepacia* en niños. *Rev Enferm Infec Pediatr* 2007;20(80):92-98.
6. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. México: Diario Oficial de la Federación, 20 de noviembre de 2009.
7. Glowacki RC, Schwartz DN, Itokazu GS, Wisniewski MF, Kieszkowski P, Weinstein R. Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance. *Clin Infect Dis* 2003;37(1):59-64.
8. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzes risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2001;32(7):1055-1061.

9. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone, et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practices, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37(2):180-186.
10. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, para la vigilancia epidemiológica. México: Diario Oficial de la Federación, 11 de octubre de 1999.
11. Fajardo-Olivares M, Cordero-Carrasco JL, Beteta-López A, Escobar-Izquierdo AB, Sacristán-Enciso B. Faringitis por *Burkholderia cepacia*. Transmisión de persona a persona. *An Pediatr* 2004;60(6):581-582.
12. Frías-Salcedo JA. *Burkholderia cepacia* (B. cepacia). Nuevo patógeno de infecciones nosocomiales. Serie de casos clínicos. *Enf Inf Microbiol* 2008 28(1):19-23.
13. González-Saldaña N, Hernández-Orozco H, Castañeda-Narváez JL, Barbosa-Arzate P, Lombardo-Aburto E, Girón-Hernández JA. Brotes de *Burkholderia cepacia* en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2008;29(4):185-188.