

Bacteriemia relacionada con catéter permanente por *Chryseobacterium indologenes* en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda

Chryseobacterium indologenes indwelling catheter-related bacteremia in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia

Irina Jeanette Bercholz-Urinowsky,¹ Rodrigo Ugalde-Resano,² Jorge Monge-Urrea³

Resumen

INTRODUCCIÓN: *Chryseobacterium indologenes* es un microorganismo oportunista, bacilo gramnegativo, responsable de bacteriemias en pacientes inmunocomprometidos y en quienes utilizan dispositivos intravasculares. Su incidencia se ha incrementado como consecuencia de la cada vez mayor prescripción de antibióticos de amplio espectro.

CASO CLÍNICO: Niño de tres años, con leucemia linfoblástica aguda, en quien se colocó un dispositivo Port-a-Cath tres meses luego del diagnóstico inicial. Se hospitalizó 4 meses después para recibir un esquema de quimioterapia; acudió a su domicilio sin eventualidades y presentó reporte normal de biometría hemática completa. Al permeabilizar la vía tuvo datos de bacteriemia; se sospechó infección relacionada con el catéter, se hemocultivó por vía central y periférica y se inició tratamiento con meropenem (40 mg/kg/dosis) y vancomicina (10 mg/kg/dosis), y se retiró el catéter permanente. En ambos hemocultivos hubo crecimiento de *Chryseobacterium indologenes*. Recibió 12 días de antibiótico y, posteriormente, se cambió a levofloxacina, por resultado de antibiograma por siete días más. Tuvo mejoría en las 48 horas siguientes al inicio de los antibióticos y retiro del catéter puerto sin complicaciones. Los hemocultivos posteriores se reportaron negativos y continuó el esquema de quimioterapia.

CONCLUSIÓN: *C. indologenes* es un problema de salud pública emergente debido a la gran resistencia a los antibióticos de indicación empírica en bacteriemias por gramnegativos. El tratamiento aún no está estandarizado pero puede ser exitoso luego del retiro permanente del dispositivo, o intentar rescatar el dispositivo mediante tratamiento antimicrobiano, de acuerdo con las pruebas de susceptibilidad.

PALABRAS CLAVE: *Chryseobacterium indologenes*; bacilos gramnegativos; Port-a-Cath; leucemia linfoblástica; meropenem; vancomicina; levofloxacina.

Abstract

BACKGROUND: *Chryseobacterium indologenes* is an opportunistic gram-negative bacillus responsible for bloodstream infections in immunocompromised patients and in those with indwelling intravascular devices. Recently, its incidence has increased due to a rise in the use of broad-spectrum antibiotics.

CLINICAL CASE: A 3-year-old male patient with acute lymphoblastic leukemia underwent Port-a-Cath placement three months after initial diagnosis. He was hospitalized to receive chemotherapy, without eventualities at home and a normal cellular blood count. When the indwelling catheter was accessed, the patient presented signs of bacteremia, and a catheter-related bacteremia was suspected. Central and peripheral blood cultures were obtained, and meropenem (40mg/kg/dose) and vancomycin (10mg/kg/dose) were started, and the permanent catheter was removed. Blood cultures grew *Chryseobacterium indologenes* from both central and peripheral line specimens. He received a twelve-day course of IV meropenem and vancomycin, and later switched

¹Residente de tercer año de Pediatría, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

²Residente de segundo año de Cirugía general, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

³Residente de Hematología y Oncología médica, Weill Cornell Medicine, Nueva York, EUA.

Recibido: 28 de julio 2017

Aceptado: 26 de marzo 2018

Correspondencia

Irina Jeanette Bercholz-Urinowsky
ibercholz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Bercholz-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.

to levofloxacin as per antimicrobial susceptibility testing and completed a seven-day course. He markedly improved within 48 hours of starting antibiotics and permanent catheter removal, no further complications. Surveillance blood cultures were negative. He was able to complete his chemotherapy regimen.

CONCLUSION: *C. indologenes* is an emerging public health problem due to its frequent resistance to antibiotics routinely used for the empiric treatment of gram-negative bacteremia. The treatment, not yet standardized, can be successful by prompt the removal of indwelling catheters, or try to rescue the device by antimicrobial therapy carefully tailored to susceptibility testing.

KEYWORDS: *Chryseobacterium indologenes*; Gram negative bacilli; Port-a-Cath; Lymphoblastic leukemia; Meropenem; Vancomycin; Levofloxacin.

INTRODUCCIÓN

Chryseobacterium indologenes, también conocido como *Flavobacterium indologenes*, forma parte del grupo de bacilos gramnegativos no fermentadores, inmóvil, catalasa y oxidasa positivas, indol positivo.^{1,2} Su hallazgo en humanos es excepcional aunque se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Sobre todo, causa infecciones en pacientes con hospitalizaciones prolongadas y aplicación a largo plazo de dispositivos permanentes y exposición extendida a antibióticos de amplio espectro.^{2,3}

En los últimos años se ha incrementado su incidencia como agente causal de bacteriemias, neumonías, infecciones asociadas con dispositivos permanentes, peritonitis e infecciones de vías urinarias, entre otras.^{1,2} Debido a la prescripción libre y empírica de antibióticos *C. indologenes* ha surgido como un problema de salud importante, por su gran resistencia antibacteriana y la capacidad de producir betalactamasas de espectro extendido y metalo betalactamasas.¹

En 2015 se publicó en México el primer caso de sepsis grave secundaria a bacteriemia por *C. indologenes* en un paciente de 59 años. Éste es el segundo caso que se reporta en nuestro país y el primero en un paciente pediátrico.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente de tres años, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L2 Pre B Calla negativo, de riesgo bajo por edad y carga tumoral, que se encuentra en remisión completa continua en su cuarto mes. Tres meses después del diagnóstico inicial se le colocó un dispositivo Port-a-Cath. Al cuarto mes se hospitalizó para recibir el siguiente ciclo de quimioterapia de consolidación, con esquema CAP-VAP (6-mercaptopurina, ciclofosamida, citarabina, vincristina). Durante la permanencia en su domicilio no hubo eventualidades y la biometría hemática completa solo registró elevación de la cuenta plaquetaria. (**Cuadro 1**) Al permeabilizar la vía, el paciente tuvo fiebre, escalofríos, cefalea y dolor abdominal pero permaneció hemodinámicamente estable. Debido a que se sospechó infección relacionada con el catéter se tomó un hemocultivo central y periférico y se inició tratamiento con meropenem (40 mg/kg/dosis) y vancomicina (10 mg/kg/dosis) y se retiró el catéter permanente.

En ambos hemocultivos hubo crecimiento de *C. indologenes*. Al término de 12 días de esquema intravenoso con meropenem y vancomicina se modificó a levofloxacina por mostrar susceptibilidad en el antibiograma (**Cuadro 2**) y se continuó durante siete días más.

Cuadro 1. Biometría hemática al ingreso

Estudio	Referencia	Valor
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8.5 (5-15.5)	4.6
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4.4 (1.5-8.5)	2.11
Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.1 (1.5-6.8)	1.44
Monocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.4	14.32
Eritrocitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4.1 – 5.10	5.27
Hemoglobina (g/dL)	12.5 (11.5)	12.6
Hematocrito (%)	37 (34)	43.1
VMC (fL)	90 (78)	81.8
HCM (pg/eritrocito)	34 (31.0)	23.9
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	150-350	645

VMC: volumen corpuscular medio. HCM: hemoglobina corpuscular media. Referencias tomadas y adaptadas de: Engorn B, Flerlage J. Table 14-1: Age-Specific Blood Cell Indices y Table 14-6: Age-Specific Leukocyte Differential de The Harriet Lane Handbook, Twentieth Edition, Elsevier, 2014.

Cuadro 2. Antibiograma de *Chryseobacterium indologenes*

Amikacina	S
Ciprofloxacina	S
Gentamicina	S
Levofloxacina	S
Imipenem	S
Meropenem	S
Tobramicina	S
Piperacilina/Tazobactam	S
Aztreonam	R
Ceftazidima	R
Cefepima	R
Ceftriaxona	R
Cefotaxima	R
Ticarcilina/clavulanato	R
Trimetoprima/sulfametoxazol	R

S: susceptible; R: resistente.

Luego de 48 horas del inicio de los antibióticos hubo mejoría, sin complicaciones. Los hemocultivos de control resultaron negativos y pudo completar su esquema de quimioterapia.

DISCUSIÓN

C. indologenes es una bacteria que se encuentra en superficies húmedas y fuentes de agua del medio hospitalario, como: catéteres vasculares permanentes, tubos de alimentación y humidificadores.^{1,2} Bonten y su grupo, en 1993, fueron los primeros en aislar una cepa de *C. indologenes* de un aspirado traqueal de un paciente con neumonía asociada con el ventilador.² En 1996, Hsueh y colaboradores publicaron, por primera vez, la relación entre infección por *C. indologenes* y la permanencia de dispositivos.^{2,5}

El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY se creó en enero de 1997 y consiste en una red mundial de hospitales centinela y laboratorios que recopilan resultados de los patógenos que causan infecciones adquiridas en la comunidad y nosocomiales, para poder seguir sus patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana.⁶ En Latinoamérica participaron 12 ciudades de siete países, México fue uno de ellos, con tres centros hospitalarios en la Ciudad de México de 1997 a 2002.⁶

En Latinoamérica se reportó una frecuencia de *Chryseobacterium species* de 6.8% del total de aislamientos de bacilos gramnegativos no fermentadores.⁷ La incidencia mundial reportada fue de 0.27% de bacilos gramnegativos no fermentadores y 0.03% de todos los aislados de bacterias.⁸⁻¹⁰ En 2013, Chen y colaboradores analizaron 215 muestras de pacientes infectados por *C. indologenes* y describieron la correlación entre esta bacteria y el tratamiento con colistina y tigeciclina, y que al incrementar el consumo de estos antibióticos, aumentó su incidencia.²

Aún se conoce poco de los factores de virulencia de las especies *Chryseobacterium*, pero dentro de las características que posee, la producción de biofilm sobre dispositivos permanentes y la actividad proteasa pueden participar en el inicio de bacteriemia o complicaciones más graves.^{2,3,5}

Con los cultivos y antibiogramas se ha podido observar que en la mayoría de los casos reportados el tratamiento antibiótico de elección son las nuevas quinolonas (garenoxacina, getifloxacina, levofloxacina) porque tienen una susceptibilidad mayor a 95%, seguidas de trimetoprima-sulfametoxazol con una susceptibilidad de 95%, piperacilina-tazobactam con 90% de susceptibilidad; y con 85% de susceptibilidad ciprofloxacina, cefepime, ceftazidima, piperacilina y rifampicina.^{8,11}

Hasta ahora no se dispone de un consenso del tratamiento ideal; existen conductas diversas y opuestas. Lin y su grupo^{11,12} sugieren el retiro inmediato de los dispositivos intravenosos para el tratamiento oportuno, debido a la amplia resistencia antimicrobiana y la dificultad de pe-

netración de los medicamentos a los dispositivos recubiertos con biofilm. Hay autores que sugieren que en algunos casos los dispositivos pueden rescatarse administrando terapia *lock*, que consiste en aportar una alta concentración de antibiótico y dejarlo encerrado dentro del dispositivo.¹³ Chen y colaboradores sugieren la permanencia de dispositivos intravenosos en pacientes seleccionados, siempre resaltando la importancia de indicar el tratamiento conforme a la sensibilidad y tiempo apropiado; con esto disminuye la mortalidad incluso en 50% con respecto a pacientes sin tratamiento adecuado.^{2,12}

En el **Cuadro 3** se describe la demografía y características clínicas de infección por *C. indologenes* en los pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas e infección asociada con dispositivos intravenosos permanentes actualmente reportados en la bibliografía, incluido el nuestro.^{4,14,15} En los dos casos reportados por Hsueh^{4,11} pudo rescatarse el dispositivo mediante tratamiento médico, mientras que los otros dos, incluido éste, a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico, se decidió el retiro del catéter permanente antes de las 48 horas, con una adecuada recuperación.

Cuadro 3. Demografía y características clínicas de la infección por *C. indologenes* en pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas e infección

n	Autor y año de publicación	Edad	Género	Comorbilidad	Dispositivo médico	Síndrome clínico	Antibiótico	Resultado
1	Hsueh et al, 1996 ^{4,11}	5 meses	Femenino	Neuroblastoma, quimioterapia	Catéter Hickman	bacteriemia	No especificado	Recuperación sin retiro de catéter (después de 3 días)
2	Hsueh et al, 1996 ^{4,11}	1 mes	Femenino	Hepatoblastoma, quimioterapia	Port-A-Cath	bacteriemia	No especificado	Recuperación sin retiro de catéter (después de 3 días)
3	Kodama et al, 2013 ¹⁴	3 años	Femenino	Leucemia mieloide aguda, trasplante de células madre no relacionado	Catéter venoso central	bacteriemia	Ciprofloxacina y minociclina	Recuperación con retiro de catéter
4	Reporte de caso	3 años	Masculino	Leucemia linfoblástica aguda, quimioterapia	Port-A-Cath	bacteriemia	Meropenem, vancomicina, levofloxacino	Recuperación con retiro de catéter

En 2016 Aykac y colaboradores publicaron la recopilación de seis casos en pacientes pediátricos de 2012 a 2015, donde uno de sus pacientes tuvo bacteriemia relacionada con el catéter, que al no contar con otra vía de acceso se decidió no remover el dispositivo; a pesar del tratamiento antibiótico al que era sensible el paciente falleció. Por eso los autores sugieren que si un catéter está infectado por *C. indologenes* debe retirarse cuanto antes.¹⁶

En el caso de nuestro paciente se indicó fluoroquinolonas debido a la susceptibilidad en el antibiograma y por ser el fármaco de primera línea, como lo comentan Kirby y su grupo.⁸ Jackson y colaboradores reportaron una serie de estudios donde se demuestra la seguridad de levofloxacina en pacientes pediátricos con muy bajo índice de complicaciones, por lo que está indicado en casos sensibles al medicamento.¹⁷

La información con respecto al tratamiento adecuado es limitada. Ambas conductas de tratamiento son válidas pero es importante individualizar cada caso y valorar la necesidad de conservar los catéteres permanentes.

CONCLUSIONES

La infección por *C. indologenes* es un problema de salud pública emergente debido a la gran resistencia a los antibióticos indicados de manera empírica en bacteriemias por gramnegativos; esto ha conferido la habilidad para producir betalactamasas de espectro extendido y metalo betalactamasas. Aún no se cuenta con un protocolo de tratamiento estandarizado, pero este deberá ir encaminado a la necesidad de conservar los accesos vasculares y la seguridad del paciente.

REFERENCIAS

1. Malini A, et al. Nonfermenting gram-negative bacilli infections in a tertiary care hospital in Kolar, Karnataka. *J Lab Physicians*. 2009;1(2):62-66. doi: 10.4103/0974-2727.59701
2. Chen F, et al. Clinical and epidemiological features of *Chryseobacterium indologenes* infections: Analysis of 215 cases. *J Microbiol Immunol Infec*. 2013;46(6):425-32. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2012.08.007>
3. Chang Y, et al. Identification, epidemiological relatedness, and biofilm formation of clinical *Chryseobacterium indologenes* isolates from central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infec*. 2015;48(5):559-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.04.004>
4. Carrillo-Esper R, Peña-Pérez CA, Neri-Maldonado R, Flores-Rivera OI, de la Torre-León T, Pérez-Calatayud A, Meza-Márquez JM, Alonso-Martínez D. Sepsis grave secundaria a bacteriemia por *Chryseobacterium indologenes*. Primer caso reportado en México. *Med Int Méx*. 2017;31(5): 633-36.
5. Hsueh PR, Teng LJ, Ho SW, Hsieh WC, Luh KT. Clinical and Microbiological Characteristics of *Flavobacterium indologenes* Infections Associated with Indwelling Devices. *J Clin Microbiol*. 1996;34(8):1908-13.
6. Robledo JA, López J, Sierra P, Robledo C, Pfaller MA, Jones RN. El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY en Colombia: hallazgos iniciales en tres hospitales de Medellín. *Asociación Colombiana de Infectología*. 1999;3(2):100-7.
7. Gales A, Jones R, Andrade S, Sader H. Antimicrobial susceptibility patterns of unusual nonfermentative gram-negative bacilli isolated from Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(6):571-57. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762005000600011>
8. Kirby J, Sader H, Walsh T, Jones R. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):445-48.
9. Cimmino T, Rolain JM. Whole genome sequencing for deciphering the resistome of *Chryseobacterium indologenes*, an emerging multidrug-resistant bacterium isolated from a cystic fibrosis patient in Marseille, France. *New Microbes New Infections*. 2016;12:35-42. doi: 10.1016/j.nmni.2016.03.006
10. Aydin Teke T, Oz F, Metin O, Bayhan G, Gayretli Aydin Z, Oguz M, et al. *Chryseobacterium indologenes*. Septicemia in an Infant. *Case Reports in Infectious Diseases*. 2014;2014:1-4. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/270521>
11. Lin Y, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of *Chryseobacterium indologenes* Bacteremia. *J Microbiol Immunol Infec*. 2010;43(6):498-505. [https://doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60077-1](https://doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60077-1)
12. Corbella M, Brandolini M, Cambieri P, Decembrino N, Pagani M, Bottazzi A, Muzzi A, Zecca M, Mariani B, Marone P. A catheter-related bloodstream infection caused by *Chryseobacterium indologenes* successfully treated with antibiotic-lock rescue therapy. *New Microbiologica* 2017; 4(40): 223-25.
13. Hsueh P, Hsiue T, Wu J, Teng L, Ho S, Hsieh W, et al. *Flavobacterium indologenes* Bacteremia: Clinical and Mi-

- crobiological Characteristics. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;23(3):550-55.
14. Ozcan N, Dal T, Tekin A, Kelekci S, Can S, Ezin O, Kandemir I, Gul K.. Is *Chryseobacterium indologenes* a shunt-lover bacterium? A case report and review of the literature. *Le Infezioni in Medicina*. 2013; (4):312-16.
 15. Aykac K, et al. Six cases during 2012–2015 and literature review of *Chryseobacterium indologenes* infections in pediatric patients. *Canadian Journal of Microbiology*. 2016;62(10):812-19. <https://doi.org/10.1139/cjm-2015-0800>
 16. Kodama Y, Nishimura M, Nakashima K. Central intravenous catheter-related bacteremia due to *Chryseobacterium indologenes* after cord blood transplantation. *Rinsho Ketsueki*. 2013;54:305-310.
 17. Jackson MA, et al. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138(5). doi: 10.1542/peds.2016-2706