

Tigeciclina intraventricular como tratamiento de ventriculitis por *Chryseobacterium indologenes* multirresistente. A propósito de un caso pediátrico

Gloria Celeste Samudio-Domínguez^{1,2,*}; Lidia María Ortiz-Cuquejo^{1,3}; Gloria Gómez⁴; Lizette Heinichen^{1,5}

Resumen

La ventriculitis por *Chryseobacterium indologenes* puede ser un reto terapéutico importante, sobre todo cuando el germen adquiere resistencia intra tratamiento a los antimicrobianos habituales. La tigeciclina intraventricular podría ser una excelente opción en estos casos. Se presenta el caso de una escolar que recibió tratamiento intraventricular con tigeciclina, ante la ausencia de alternativas terapéuticas, con suceso exitoso.

Palabras clave: ventriculitis, *Chryseobacterium indologenes*, multirresistencia, tigeciclina intraventricular

Intraventricular tigecycline as a treatment for multidrug-resistant *Chryseobacterium indologenes* ventriculitis. About a pediatric case

Summary

Ventriculitis due to *Chryseobacterium indologenes* can be a major therapeutic challenge, especially when the germ acquires intra-treatment resistance to common antimicrobials. Intraventricular tigecycline could be an excellent option in these cases.

We present a schoolgirl's case who received successfully intraventricular treatment with tigecycline.

Key words: ventriculitis, *Chryseobacterium indologenes*, multidrug resistance, intraventricular tigecycline

Introducción

Chryseobacterium indologenes, anteriormente conocido como *Flavobacterium indologenes*, es un bacilo gram negativo, inmóvil, catalasa positiva, oxidasa-positiva, indol-positivo, sin fermentación de glucosa¹.

Si bien es un germen ubicuo en la naturaleza, no forma parte habitual de la microbiota bacteriana humana y raramente causa enfermedad en nuestra especie.

La producción de biofilm y la actividad de proteasa exhibida por el germen podrían tener un rol importante en el poder invasivo y virulento de *Chryseobacterium indologenes*. La mortalidad, cuando se asocia a bacteremia, puede ir de 40 a 60%².

Se ha asociado a infecciones en pacientes inmunocomprometidos, con largas estancias hospitalarias, exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro o que portan algún tipo de dispositivo relacionado a enfermedades graves. Puede causar diversos tipos de infecciones, como bacteriemia, neumonía, meningitis e infección por derivación artificial³.

Se ha reportado casos de aparición esporádica de este germen en neonatos, en pacientes pediátricos hospitalizados en áreas críticas donde se relacionan al uso de dispositivos médicos y también, como germen "marcador" de fibrosis quística.

Todos los autores coinciden en que un rápido tratamiento, con la combinación de TMP/SMZ y ciprofloxacina, incidirá favorablemente en el pronóstico del paciente⁴⁻⁹.

1 Departamento de Pediatría

2 <https://orcid.org/0000-0002-1609-9530>

3 <https://orcid.org/0000-0002-0243-852X>

4 Departamento de Microbiología. <https://orcid.org/0000-0001-7779-5110>

5 <https://orcid.org/0000-0001-7104-4340>

Hospital Nacional de Itauguá. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Paraguay.

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: gsamudio.samudio@gmail.com

Teléfono - fax: 595-21-300444 Dirección postal: Av. Bruno Guggiari # 2125

casi Eliodoro González. Lambaré – Paraguay. CP: 2420

Recibido: 21/08/2020; Aceptado: 25/04/2021

Cómo citar este artículo: G.C. Samudio-Domínguez, *et al.* Tigeciclina intraventricular como tratamiento de ventriculitis por *Chryseobacterium indologenes* multirresistente. A propósito de un caso pediátrico. *Infectio* 2022; 26(1): 83-86

Los casos en los cuales la resistencia es elevada, incluso a los antibióticos de elección, constituyen un reto terapéutico.

Presentación de caso

Paciente de 8 años de edad, previamente sana, de sexo femenino que consultó por cefalea de 48 horas de evolución, ataxia y convulsiones tónico clónicas generalizadas de una hora antes del ingreso. Glasgow al ingreso de 8. Se ingresó a Unidad de Cuidados Intensivos para intubación electiva y se realizó diagnóstico de ACV hemorrágico de fosa posterior, mediante Tomografía Axial Computarizada cerebral.

Fue sometida a neurocirugía para drenaje de hematoma de fosa cerebral posterior, secundario a accidente cerebrovascular hemorrágico por malformación arteriovenosa.

El procedimiento se realizó en forma exitosa y se colocó una válvula de derivación ventricular externa, presentando dos episodios de ventriculitis, ambos por *Acinetobacter baumannii*, asociadas a la Derivación ventricular externa, tratadas con meropenem unido a colistina durante un promedio de 21 días en cada uno de los episodios, con lo que se logró la esterilización del LCR.

A los 2 meses de la cirugía, presentó un nuevo episodio de ventriculitis, esta vez causada por *Chryseobacterium indologenes*. En la tabla I pueden observarse las características químicas y microbiológicas de los LCR.

La identificación del microorganismo y el test de sensibilidad fueron determinados por sistema automatizado en Vitek 2™ (Biomèrieux). El aislado fue hallado sensible a ciprofloxacina

y Trimetoprim – Sulfametoxazol; resistente a ceftazidima y gentamicina, mientras que mostró sensibilidad intermedia a tigeciclina y piperacilina-tazobactam.

Hemograma en el momento de la infección: con 9,8 gr/dl de hemoglobina, 29 % de hematocrito, glóbulos blancos de 5 640, 69% de polimorfonucleares, 539 000 plaquetas. Se mantuvo dentro de parámetros normales durante todo el tratamiento.

Ante el crecimiento de *Chryseobacterium indologenes*, se realizó cambio del catéter de derivación externa y se inició tratamiento endovenoso con ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol, ajustándose a antibiograma.

A pesar de estar recibiendo los antibióticos adecuados por vía endovenosa, continuó con cultivos persistentemente positivos en LCR para el mismo germen. TAC cerebral: informó la ausencia de tabiques, abscesos y empiemas.

El día once de esta terapia, se recibió informe de antibiograma que informó resistencia a todos los antibióticos (incluidos los utilizados hasta el momento, con sensibilidad intermedia a tigeciclina) (Tabla II)

Ante la persistencia del crecimiento del germen y el nuevo informe bacteriológico, se decidió, nuevamente, recambio de válvula de derivación externa y el inicio con piperacilina/tazobactam más tigeciclina, ambos por vía endovenosa; se inició además tigeciclina intraventricular.

El inicio de la terapia intraventricular se decidió en base a consentimiento de los padres y cultivos persistentemente positivos en LCR a pesar de terapia EV.

Tabla 1. Evolución de LCR, cultivos y días de tratamiento Endovenoso e Intraventricular.

Día de infección ventricular	Día 0	Día 3	Día 7	Día 11	Día 16	Día 20
Glucorraquia	47	32	23	37	62	60
Proteinorraquia	85	310	331	342	69	93
Lactato	27,9	36,6	48,1	48	22,7	28,8
Leucocitos	62	126	256	268	24	24
eritrocitos	216	354	1040	336	8	12
Cultivo	C. <i>indologenes</i>	C. <i>indologenes</i>	C. <i>indologenes</i>	C. <i>indologenes</i>	Negativo	Negativo
Tratamiento EV	Sin tratamiento	Ciprofloxacina + TMP día 0	Ciprofloxacina +TMP día 4	Cipro + TMP día 8 (se suspende ciprofloxacina y TMP por nuevo antibiograma)	Tigeciclina + piperacilina – tazobactam EV día 2	Tigeciclina EV
Tratamiento intraventricular	Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin terapia	48 horas de tratamiento	8 días

Tabla 2. Antibiograma del *Chryseobacterium indologenes* en los LCR

	Cultivo 1	Cultivo 2	Cultivo 3
Ciprofloxacina	S (0,5)	S (0,5)	R (>4)
Trimetoprim-Sulfametoxazol	S (<20)	S (<20)	R (80)
Piperacilina-tazobactam	I	I	I (64)
Colistina	R	R	R (>16)
Meropenem	-	-	R (>16)
Gentamicina	R	R	R (>16)
Ceftazidime	R	R	R (>32)
Tigeciclina	I	I	I (4)

Previamente se corroboró por TAC cerebral la ausencia de tabiques intraventriculares y abscesos cerebrales, de manera a asegurar la distribución libre del antibiótico en el sistema nervioso central.

Protocolo de aplicación de tigeciclina

Se reconstituyó la tigeciclina liofilizada con cloruro de sodio (0,9%), de manera a obtener una concentración de 10 mg del antibiótico por cada centímetro cúbico de la solución. De esta mezcla, se tomó 4 mgr a ser diluidos en 2,5 cc de líquido cefalorraquídeo (LCR) del mismo paciente, tomado a través del catéter de derivación ventricular externo (VDE). Una vez que la mezcla del antibiótico y LCR se realizara, se procedió a la instilación intraventricular de la misma, cerrando la VDE por espacio de una hora.

En la tabla 1 se puede observar la progresión de líquidos cefalorraquídeos, los resultados de cultivos y días de ATB endovenoso e intraventricular.

A las 48 horas del inicio de la terapia intraventricular, la fiebre desapareció y el LCR se esterilizó. Se administró un total de 12 días de tratamiento con la combinación de tigeciclina unida a piperacilina/tazobactam por vía endovenosa, aunado a la instilación de tigeciclina intraventricular.

Sensibilidad del germen

Llamó la atención el cambio de sensibilidad del germen durante el tratamiento con ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol, lo cual obligó al uso de terapia intraventricular a fin de controlar la infección.

El paciente esterilizó el LCR, toleró bien la medicación, y no presentó efecto adverso alguno. El estado neurológico se mantuvo estable.

Discusión

Chryseobacterium indologenes es una bacteria gram negativa, no fermentadora. Se encuentra en suelo, agua y superficies húmedas. Puede ocasionar infecciones en el ámbito hospitalario, sobre todo a pacientes con estado inmune alterado o portadores de dispositivos médicos⁴⁻⁹.

Los diversos reportes de casos se centran en el hospedero, y en la relación existente entre el germen y los diversos dispositivos médicos implantados, entre estos últimos se encuentran los catéteres de derivación ventricular⁸.

Varios de los factores de riesgo para su adquisición pudieron constatar en nuestro paciente, entre ellos el uso de antibióticos de amplio espectro en dos ciclos de tratamiento, la cirugía y el catéter de derivación externa de larga data.

La sensibilidad de *Chryseobacterium* es un problema a la hora de elegir los antibióticos, ya que las opciones terapéuticas son limitadas⁹⁻¹⁰.

El reporte de sensibilidad en nuestro caso nos permitió utilizar la combinación de ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol tan pronto como recibimos los resultados de laboratorio, sin embargo, el crecimiento persistente del germen a pesar de un tratamiento antibiótico ajustado a antibiograma debe hacer sospechar sobreinfección o mutación, con aparición de resistencia intratratamiento.

Si bien en nuestro paciente utilizamos la piperacilina/tazobactam como parte del tratamiento, este no es un antibiótico de elección para las infecciones del SNC, debido a su escaso pasaje a través de la barrera hematoencefálica. No obstante, algunos autores se encuentran investigando las concentraciones de dicho antibiótico en LCR de animales de experimentación, en los cuales han obtenido resultados promisorios cuando combinan la piperacilina/tazobactam con cefotaxima. También lo han utilizado en pacientes con meningitis por *Haemophilus Influenzae* tipo b, multi resistente, con resultados aparentemente satisfactorios. Sin embargo, hasta que aparezcan nuevas y más evidencias, aún estamos lejos de poder recomendar en forma categórica este antibiótico para infecciones del SNC¹¹.

Tal como resultó en el cultivo previo al uso de terapia intraventricular, el *Chryseobacterium indologenes* presentó resistencia a todos los antibióticos, excepto a la tigeciclina a la cual presentó sensibilidad intermedia.

Ante este escenario, la cepa fue revisada por el laboratorio confirmando que se trataba de este germen y que la sensibilidad había variado. Esto obligó al uso de terapia intraventricular con tigeciclina, ya que era la única posibilidad terapéutica disponible.

Diversos trabajos han demostrado los beneficios de uso de tigeciclina intraventricular en pacientes en los cuales no quedan otras opciones terapéuticas. La mayoría de ellos son presentaciones de casos, con uso de tigeciclina intraventricular luego de fracaso de terapia endovenosa o por falta de alternativa terapéutica en casos de bacterias XMDR. Todos los reportes tienen en común la rápida mejoría clínica y esterilización del LCR de los pacientes con escasos o nulos efectos adversos¹²⁻¹⁸, lo mismo que hemos observado en el paciente que presentamos.

Así, este caso se une a los diversos reportes de tratamiento exitoso de tigeiclina intraventricular con éxito clínico y bacteriológico.

Conclusión

Chryseobacterium indologenes puede presentarse asociado a catéteres de derivación ventricular externa en pacientes hospitalizados con factores de riesgo tales como estancia prolongada, cirugías previas, uso de antibióticos de amplio espectro y con implante de dispositivos médicos.

La terapia apropiada podría mejorar el diagnóstico.

La adquisición de resistencia intra tratamiento debería ser investigada, desde el punto de vista molecular.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar al paciente

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar al paciente.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El consentimiento informado reposa en poder de los autores.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la publicación del presente caso.

Bibliografía

- Lin Y, Jeng Y, Lin M, Yu K, Wang F, Liu C. Clinical and microbiological characteristics of *Chryseobacterium indologenes* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(6):498–505. [PubMed] [Google Scholar]
- Mukerji R, Kakarala R, Smith SJ, et al. *Chryseobacterium indologenes*: an emerging infection in the USA. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2016214486.
- Fu-Lun Chen; Giueng-Chueng Wang; Sing-On Teng; Tsong-Yih Ou , Fang-Lan Yu; Wen-Sen Lee. Clinical and epidemiological features of *Chryseobacterium indologenes* infections: Analysis of 215 cases* *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2013) 46, 425e432
- Mirza IA, Khalid A, Hameed F, Imtiaz A, Ashfaq A, Tariq A *Chryseobacterium Indologenes* as a Novel Cause of Bacteremia in a Neonate. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(4):375–378. doi: 10.29271/jcpsp.2019.04.375.
- Guiu A, Buendía B, Llorca L, Gómez Punter RM, Girón R [*Chryseobacterium* spp., a new opportunistic pathogen associated with cystic fibrosis?]. *.Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(8):497–501. doi: 10.1016/j.eimc.2013.08.003. Epub 2014 Mar 20.
- Atıcı S, Ünkar ZA, Erdem K, Kadayıfci EK, Karaaslan A, Memişoğlu AÇ, Soysal A, Toprak NÜ, Söyletir G, Özek E, Bakır M. Ventilator-associated pneumonia caused by *Chryseobacterium indologenes*: a rare infant case and review of the literature. *Springerplus.* 2016 Oct 7;5(1):1741. doi: 10.1186/s40064-016-3449-x. PMID: 27795884; PMCID: PMC5055521.
- Ceylan A, Güdücüoğlu H, Akbayram S, Bektaş A, Berkeş M. Hidrosefalisi Olan Bir Olguda *Chryseobacterium indologenes* ile İlişkili Sepsis [Sepsis caused by *Chryseobacterium indologenes* in a patient with hydrocephalus]. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(4):735–40. Turkish. PMID: 22090305.
- Nida Özcan; Tuba Dal; Alicem Tekin; Selvi Kelekci; Sukran Can; Ozgur Ezin et al. Is *Chryseobacterium indologenes* a shunt-lover bacterium? A case report and review of the literature. *Infez Med .* 2013;21(4):312–6.
- Kubra Aykac; Yasemin Ozsurekci; Ozlem Tunçer; Banu Sancak; Ali Bulent Cengiz; Ates Kara et al. Six cases during 2012–2015 and literature review of *Chryseobacterium indologenes* infections in pediatric patients. *Can J Microbiol .* 2016 ;62(10):812–819. doi: 10.1139/cjm-2015-0800. Epub 2016 May 17.
- Turkan Aydin Teke; Fatma Nur Oz; Ozge Metin; Gulsum Iclal Bayhan; Zeynep Gökce Gayretli Aydin; Melek Oguz et al. *Chryseobacterium indologenes* Septicemia in an Infant. *Case Rep Infect Dis.* 2014;2014:270521. doi: 10.1155/2014/270521. Epub 2014 Jul 10.
- Fukasawa C, Hoshino T, Kutsuna S, Sawada K, Sato H, Ishiwada N. [Concentration of tazobactam/piperacillin in the cerebrospinal fluid of patients with *Haemophilus influenzae* type B meningitis]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2013 ;87(5):590–5. Japanese. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi.87.590. PMID: 24195168.
- Long W, Yuan J, Liu J, Liu J, Wu M, Chen X, Peng G, Wu C, Zhang C, Wang X, Zhao W, Liu Q. Multidrug Resistant Brain Abscess Due to *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis Cleared by Intraventricular and Intravenous Tigecycline Therapy: A Case Report and Review of Literature. *Front Neurol.* 2018 29;9:518. doi: 10.3389/fneur.2018.00518. PMID: 30026723; PMCID: PMC6042469.
- Deng ZW, Wang J, Qiu CF, Yang Y, Shi ZH, Zhou J A case report of intraventricular and intrathecal tigecycline infusions for an extensively drug-resistant intracranial *Acinetobacter baumannii* infection. *L.Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15139. doi: 10.1097/MD.00000000000015139
- Samudio-D GC; Ortiz-C LM Uso compasional de tigeiclina intraventricular en pacientes con ventriculitis causada por *enterococcus faecium*. *Reporte de seis casos pediátricos Infectio2020;* 24 (3): 169–172
- Tsolaki V, Karvouniaris M, Manoulakas E, Kotlia P, Karadontas V, Fotakopoulos G, Zakyntinos E, Makris D. Intraventricular CNS treatment with Colistin-Tigecycline combination: A case series. *J Crit Care.* 2018;47:338–341. doi: 10.1016/j.jcrrc.2018.07.025. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30097260.
- Fang YQ, Zhan RC, Jia W, Zhang BQ, Wang J. A case report of intraventricular tigecycline therapy for intracranial infection with extremely drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *J.Medicine (Baltimore).* 2017;96(31):e7703. doi: 10.1097/MD.0000000000007703.PMID: 28767605
- Curebal B, Dalgic N, Bayraktar B Intraventricular tigecycline for the treatment of shunt infection: a case in pediatrics. *J Neurosurg Pediatr.* 2018 9;23(2):247–250. doi: 10.3171/2018.9.PEDS18470.PMID: 30497136
- Pratheep R, Ray S, Mukhopadhyay K, Gautam V, Shafiq N, Dutta S, Saini SS, Bhatia A First Case Report of Intraventricular Tigecycline in a Neonate With Extensively Drug-resistant *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(8):e172–e174. doi: 10.1097/INF.0000000000002348.