



Reporte de cuatro casos clínicos de bacteriemia por *Hafnia alvei* en una unidad cardio-quirúrgica pediátrica

Claudia Moreno M., Mercedes Troncoso V., Paulina Coria De La H., Walter Ledermann D., Gladys Del Valle M., Cecilia Nuñez F., Pamela Araya R., Jorge Fernández O. y Alda Fernández R.

Facultad de Medicina,
Universidad de Chile,
Santiago

Becada de Microbiología Clínica
(CMM)

Hospital Luis Calvo

Mackenna. Santiago, Chile

Servicio UCI Cardiovascular (MTV).

Comité de IIH (PCDLH, GdVM, CNF)

Laboratorio de Microbiología (WLD)

Instituto de Salud Pública

de Chile

Sección Genética Molecular. (PAR,

JFO, AFR)

Los autores declaran no tener
conflictos de interés relativos a este
artículo.

Fuente de financiamiento:

La presente publicación no tiene
financiamiento externo.

Recibido: 8 de mayo de 2009

Aceptado: 30 de noviembre de 2009

Correspondencia a:

Claudia Moreno Moreno
clau.moreno.m@gmail.com

Report of four clinical cases of *Hafnia alvei* bacteremia in a pediatric cardiac surgery unit

Introduction: The gram negative bacillus *Hafnia alvei*, is the only species of the genus *Hafnia*, family *Enterobacteriaceae*. It occasionally behaves as an opportunistic pathogen in humans, causing intestinal and respiratory infection and sepsis. It rarely causes bacteremia, usually of unknown focus. **Objective:** To describe a nosocomial outbreak of four pediatric patients with bacteremia by *Hafnia alvei*. **Methods:** Descriptive study using clinical records of pediatric patients diagnosed with *Hafnia alvei* bacteremia in a pediatric cardiosurgical unit, in October 2008. **Results:** The attack rate was 4/8 (50%), lethality rate 2/4 (50%) and mortality 2/8 (25%). The microbiological study and pulsed-field gel electrophoresis confirmed the same clonal bacterial strain. **Discussion:** The source of bacteremia was identified only in two patients and was associated with central venous catheters. The other two cases had no known infectious source. Epidemiological surveillance of emerging agents must be maintained.

Key words: Bacteremia, *Hafnia alvei*, blood cultures, children.

Palabras clave: Bacteriemia, *Hafnia alvei*, hemocultivos, pediátrico.

Introducción

Hafnia alvei es un bacilo gramnegativo, móvil, aeróbico facultativo, que constituye la única especie del género *Hafnia*, familia *Enterobacteriaceae*. Su nombre proviene del latín “*alveus*” que significa colmena. *Hafnia alvei* se encuentra ampliamente distribuida en el agua, el suelo y alimentos; también se encuentra en la microbiota habitual de mamíferos, aves, reptiles y peces. En el humano ha sido identificado como especie entérica y orofaríngea¹.

En forma infrecuente, este agente puede comportarse como patógeno oportunista para el ser humano, causando infecciones intestinales (gastroenteritis) o extra-intestinales; de estas últimas son destacables las infecciones sistémicas como sepsis y neumonía². También ha sido asociado a cuadros de meningitis, infección de herida operatoria, endoftalmis y abscesos profundos³. Es muy poco frecuente aislarlo de muestras clínicas y ocasionalmente puede causar bacteriemias con sepsis sin lograr, la mayoría de las veces, identificar un foco de origen¹.

También puede ser agente de infecciones nosocomiales, favorecidas por procedimientos invasores como cateterismo vesical, ventilación mecánica y catéteres vasculares, generalmente asociado al antecedente de tratamiento antimicrobiano previo⁴.

Hafnia alvei es susceptible a diversos antimicrobianos como quinolonas, carbapenémicos, cloranfenicol, aminoglucósidos, monobactámicos y cotrimoxazol. La frecuencia de resistencia es baja; sin embargo, este agente es capaz de desarrollar resistencia a cefalosporinas de segunda y tercera generación debido a la presencia de β -lactamasas, tanto inducibles como constitutivas⁴.

En la literatura médica existen reportes de bacteriemias por *H. alvei* en pacientes pediátricos: un estudio de Liu y cols⁵, describe el caso clínico de un lactante de 39 días de edad que presentó sepsis por este agente asociado a infección del tracto urinario, quien recibió ceftriaxona como tratamiento antimicrobiano con buena evolución clínica. Rodríguez-Guardado y cols⁴ realizó una revisión retrospectiva de las bacteriemias por *H. alvei* en una unidad de cuidados intensivos neonatal, identificando 10 casos en pacientes prematuros. Otro reporte español por Casanova-Román y cols⁶ describe el caso de sepsis neonatal adquirida en la comunidad, de aparición tardía, en un paciente sin enfermedad subyacente, el que tuvo evolución favorable con cefotaxima. Se describen también infecciones en pacientes con inmunosupresión: Conte y cols⁷, presenta una paciente seropositiva para VIH, de 8 años, caracterizada por fiebre, diarrea y vómitos durante una semana, por lo que recibió tratamiento antimicrobiano oral sin respuesta. Se hospitalizó y se pesquisó *H. alvei*



en los hemocultivos. Recibió cotrimoxazol parenteral experimentando rápida mejoría clínica. Yeager y cols⁸ presenta otro caso de bacteriemia por este agente asociado a neumatosis intestinal en un paciente pediátrico, con posterioridad a un trasplante de precursores hematopoyéticos alogénicos efectuado como tratamiento de una leucemia.

Según nuestro conocimiento, no existen reportes de infecciones por *H. alvei* publicados en Chile. El objetivo de este estudio es presentar el reporte de cuatro casos clínicos de bacteriemia por *H. alvei* en una unidad cardiocirúrgica pediátrica.

Pacientes y Método

Diseño del estudio. Estudio descriptivo, retrospectivo, de los registros clínicos de cuatro pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *H. alvei* en la unidad de cuidados intensivos (UCI) cardio-quirúrgica del Hospital Luis Calvo Mackenna (HLCM) durante octubre del 2008.

Identificación microbiológica. Fue realizada a partir del crecimiento en hemocultivos automatizados, utilizando pruebas de identificación del sistema API para enterobacterias y Vitek. La sensibilidad antimicrobiana fue estudiada por método de difusión. Todas las cepas fueron enviadas al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) para confirmación de la identificación y descripción

del patrón de clonalidad de especie mediante técnica de electroforesis de campo pulsado.

Electroforesis de campo pulsado. La extracción del ADN cromosomal se realizó según protocolo estandarizado de PulseNet, utilizando la cepa estándar universal *Salmonella branderup* H9812. Los aislados fueron cultivados y resuspendidos con proteinasa K y mezcladas con agarosa para campo pulsado 1% y SDS 1%. Los moldes de agarosa se incubaron con tampón de lisis y de proteinasa K y fueron lavados con agua destilada estéril. Un trozo de 2mm de los moldes de agarosa fue digerido con 10 U de la enzima de restricción *Xba* I (*Salmonella branderup*) y *Sfi* I (*Hafnia alvei*) durante 4 horas. El gel fue sometido a electroforesis a 6 V/cm con pulso inicial de 1s hasta 15s final por 19 horas con un ángulo de 120° en tampón TBE 0,5% a 14° C. Los patrones de digestión de campo pulsado fueron detectados en sistema documentación de geles Gel DOC 2000 de BioRad.

Resultados

Durante octubre de 2008 se diagnosticó sepsis y bacteriemias por *H. alvei* en cuatro pacientes pediátricos en la UCI cardio-quirúrgica del HLCM. Las características clínicas de los pacientes se presentan a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de los 4 pacientes con bacteriemias por *Hafnia alvei* en la UCI-Cardiovascular del Hospital Luis Calvo Mackenna

Características clínicas	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad	3 meses	1 mes	3 meses	4 meses
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Fecha de ingreso a UCI Cardiovascular	21.09.2008	07.10.2008	10.10.2008	08.10.2008
Diagnóstico	CIA, CIV, DAP	Estenosis aórtica crítica, interrupción del arco aórtico, CIA, CIV, DAP, ECN, EI, shock séptico y FOM	Sd. Down, CIA, CIV perimembranosa, DAP, CID	Displasia mitral, insuficiencia mitral grave
Cirugía	Cierre CIA y CIV (30.09.2008)	NO	Cierre CIA y CIV (10.10.2008)	Recambio valvular mitral (09.10.2008)
Vía central	Sí	Sí	Sí	Sí
Hemocultivo positivo central / periférico (tiempo diferencial)	3,8 / 7,3 horas (3,5 horas)	12,5 / 13,5 horas (1 hora)	2 / 14,3 horas (12,3 horas)	2 / 2 horas (0 horas)
Evolución	Buena evolución clínica. Identificación de foco séptico y tratamiento antimicrobiano exitoso	Mala evolución clínica, ECN, shock cardiogénico. Fallece	Mala evolución clínica, sepsis fulminante con CID. Fallece	Regular evolución inicial posterior a cierre de tórax. Identificación de foco séptico y tratamiento antimicrobiano exitoso

CIA: Comunicación interauricular, CIV: comunicación interventricular, DAP: Ductus arterioso persistente, VI: ventrículo izquierdo, ECN: enterocolitis necrosante, EI: endocarditis infecciosa, FOM: falla orgánica múltiple, CID: coagulación intravascular diseminada



Caso 1. Lactante de 3 meses de edad, sexo femenino, proveniente de Temuco, con antecedentes de comunicación interventricular (CIV) tipo canal, comunicación interauricular (CIA) y ductus arterioso persistente (DAP). Ingresó a la UCI cardio-quirúrgica. Se le indicó profilaxis con cefazolina y se efectuó cierre de CIV múltiple y de CIA con material sintético. Se instaló catéter venoso femoral.

Evolucionó con hipoxemia persistente por lo que se le realizó nueva ecocardiografía, la que mostraba parche de CIV muscular sobre banda moderadora excluyendo la punta del ventrículo derecho.

Se efectuó re-intervención quirúrgica a las 48 horas, realizándose *banding* de la arteria pulmonar y desarme de la reparación biventricular. Egresó de pabellón con tórax “en ventana”. Luego de 48 horas se practicó el cierre definitivo del tórax, evolucionando con tendencia a la hipotensión arterial e insuficiencia renal aguda oligoanúrica, por lo que se indicó peritoneo-díalisis.

Al quinto día post-quirúrgico presentó alteración de parámetros infecciosos (PCR 198 mg/L, leucocitos de 25.000/mm³ con 7% baciliformes, plaquetas 19.000/mm³) y se decidió iniciar cobertura antimicrobiana con vancomicina y amikacina. Los hemocultivos del catéter venoso central (CVC) y periféricos resultaron positivos para *H. alvei*, con un tiempo diferencial de 3,5 horas. Se ajustó tratamiento a cefotaxima y amikacina suspendiéndose la vancomicina.

La paciente evolucionó satisfactoriamente, con PCR de control en descenso.

Tras un mes de la cirugía se le instaló marcapaso epicárdico, evolucionando con una infección de herida operatoria y bacteriemia por *Enterobacter cloacae* tratada con cefotaxima y amikacina, con buena respuesta clínica. Luego de dos meses de hospitalización se otorgó el alta médica con marcapaso epicárdico.

Caso 2. Recién nacido de término, sexo masculino, proveniente de Santiago, antecedente de embarazo fisiológico y ecografías obstétricas normales. Nació por cesárea en otro establecimiento asistencial. Se le realizó ecocardiografía neonatal evidenciando estenosis de válvula aórtica, foramen oval amplio y ductus arterioso permeable. Debido a su extrema gravedad, al tercer día de vida se trasladó a una unidad de cuidados intensivos de mayor complejidad, evolucionando con falla orgánica múltiple (FOM), insuficiencia renal y hepática aguda, anemia, coagulopatía y trombocitopenia grave (6.000/mm³), asociadas a una disfunción ventricular grave. Ante la necesidad de cirugía cardíaca de alto riesgo en paciente crítico, se trasladó a la UCI cardio-quirúrgica del HLCM al mes de vida. Evolucionó muy grave, con hipotensión arterial mantenida, oligoanuria e hipoglicemia, con distensión y eritema de la pared abdominal, además de lesiones embólicas en sus extremidades. Una

ecografía abdominal demostró presencia de líquido libre, asas intestinales de paredes engrosadas, con presencia de aire en la pared del colon, confirmando la existencia de una enterocolitis necrosante. Un control ecocardiográfico mostraba una imagen de vegetación en el velo septal de la válvula tricúspide. Evolucionó con deterioro clínico, signos de FOM y PCR en ascenso (242 mg/L) a pesar de un tratamiento antimicrobiano tri-asociado con vancomicina + amikacina + metronidazol. Se decidió cambiar el esquema antimicrobiano a piperacilina/tazobactam, manteniendo la vancomicina. Los hemocultivos del CVC y una línea arterial fueron informados positivos para *H. alvei*. Evolucionó inestable, con leucocitosis de 56.000/mm³ y neutrofilia, trombocitopenia persistente, lactato elevado y deterioro de la función hepática y renal. Al séptimo día de tratamiento se realizó cambio antimicrobiano a meropenem. Persistió con una evolución clínica grave con FOM progresiva y falleció al décimo día desde su ingreso.

Caso 3. Recién nacido pretérmino nacido con 34 semanas de gestación, sexo femenino, PEG, embarazo controlado. Una ecografía prenatal evidenció una CIV alta. Se interrumpió el embarazo por alteración de la unidad feto-placentaria. Nació por parto eutócico, Apgar 8-9, fenotipo trisomía 21. Una ecocardiografía a los 10 días de vida, mostró una CIA tipo foramen oval, CIV perimembranosa y ductus arterioso permeable. Fue evaluada por cardiología, indicándose resolución quirúrgica a los seis meses de edad.

Ingresó al HLCM a los tres meses de vida con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) descompensada. Se realizó cirugía inmediata -cierre de la CIA y CIV -con circulación extra-corpórea (CEC) de 47 minutos, utilizando cefazolina y amikacina como profilaxis quirúrgica. A las veinticuatro horas post cirugía presentó deterioro clínico progresivo, por lo que se conectó a ventilación mecánica. Evolucionó hemodinámicamente inestable presentando acidosis metabólica e hipoglicemia. Se inició tratamiento antimicrobiano empírico con vancomicina y amikacina. Una ecocardiografía de urgencia mostró una CIV muscular pequeña, *shunt* de izquierda a derecha, cayado aórtico amplio, paredes ventriculares gruesas y contractilidad muy disminuida. En una maniobra de urgencia debió realizarse apertura de tórax en la sala de UCI.

Evolucionó grave presentando hemorragia intensa en los sitios de punción y vía aérea, asociado a hipotensión arterial mantenida a pesar de tratamiento con hemoderivados y aminos vasoactivos (dopamina y adrenalina). Presentó dos paros cardio-respiratorios recuperados, sin embargo falleció 42 horas tras haberse efectuado la cirugía, debido a FOM y coagulación intravascular diseminada (CID) secundaria a sepsis. El informe de los



hemocultivos central y periférico fue positivo para *H. alvei*, con un tiempo diferencial de 12,3 horas.

Caso 4. Lactante de sexo masculino, 4 meses de edad, proveniente de la Región de Valparaíso. Antecedentes de displasia mitral e insuficiencia valvular grave y tres hospitalizaciones en su ciudad de origen por descompensaciones respiratorias. Se trasladó a la UCI cardio-quirúrgica del HLCM para su resolución.

Se le realizó CEC con una duración de 95 minutos y efectuó reemplazo mitral con válvula mecánica, manteniendo CIA de descarga. Egresó con tórax abierto, realizándose cierra a las 24 horas y se le indicó anticoagulación. Evolucionó con deterioro hemodinámico y oligo-anuria, necesitando tratamiento con dopamina y peritoneo-díalisis por 48 horas.

A la setenta y dos horas post cirugía, presentó alteraciones de parámetros infecciosos: leucocitosis (23.700/mm³), trombocitopenia (18.000/mm³) PCR 220mg/L, por lo que se inició terapia con vancomicina y amikacina. La ecocardiografía de control mostró prótesis con buena excursión sin visualizar trombos y buena función ventricular. Evolucionó con coagulopatía y trombocitopenia persistente. Los hemocultivos de un CVC y otros obtenidos por punción periférica resultaron positivos para *H. alvei*. Completó 14 días de tratamiento antimicrobiano, con hemocultivos de control negativos y fue dado de alta en buenas condiciones.

Estudio microbiológico. Las cepas de *H. alvei* mostraron sensibilidad a amikacina, cefalotina, cefotaxima, ceftazidima, piperacilina/tazobactam y resistencia a cefoxitina. Todas las cepas enviadas al ISP correspondieron al mismo clon, identificado por el patrón de bandas idénticos en el estudio de electroforesis de campo pulsado (Figura 1).

Discusión

Hafnia alvei, microorganismo emergente, es un agente etiológico poco frecuente de bacteriemias en el mundo, siendo la mayoría de las veces de punto de origen desconocido. En este reporte presentamos cuatro casos pediátricos de bacteriemias por *H. alvei* en una unidad cardio-quirúrgica.

Al analizar los casos, se encontraron factores comunes en los pacientes afectados: edad inferior a seis meses (uno de ellos prematuro), todos con cardiopatías congénitas complejas, antecedentes de hospitalización en otros centros, dos de ellos con infecciones nosocomiales intercurrentes y portadores de catéteres arterial y venoso central. Tres de ellos fueron sometidos a cirugía cardiovascular con CEC.

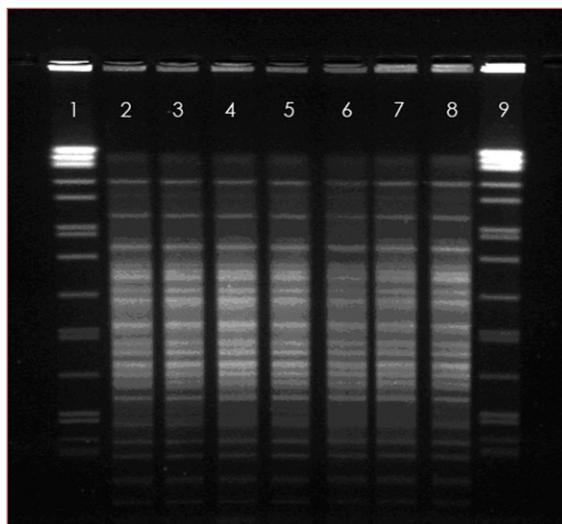


Figura 1. Electroforesis de campo pulsado de aislados clínicos de *Hafnia alvei*. En las líneas 1 y 9 se observa el patrón de ADN de *Salmonella branderup* digerido con la enzima Xba I. En las líneas 2-8 se observa el patrón de ADN de los aislados clínicos de *Hafnia alvei* (Línea 2=3447-08, 3=3495-08, 4=3496-08, 5=3497-08, 6=3499-08, 7=3500-08, 8= ND) digerido con la enzima Sfi I.

Se identificó el origen de la bacteriemia en dos pacientes, siendo atribuible a infección del CVC; el tiempo diferencial de crecimiento bacteriano entre la vía central y la punción periférica fue mayor a dos horas en ambos pacientes. Los otros dos casos no tuvieron un foco infeccioso identificado.

Todos los pacientes fueron tratados con cefalosporinas y/o aminoglucósidos, según el estudio de susceptibilidad antimicrobiana. Los pacientes que presentaron mala evolución clínica recibieron tratamiento antimicrobiano de amplio espectro con piperacilina/tazobactam y posteriormente meropenem, debido al deterioro clínico progresivo.

Las medidas destinadas a controlar la diseminación de este agente incluyeron: aislamiento de contacto y en cohorte de los casos y vigilancia epidemiológica activa con el fin de identificar casos nuevos. Se realizaron cultivos ambientales de posibles reservorios y estanques de agua enviados al ISP, los que resultaron negativos. Se cumplió la notificación de los casos al Ministerio de Salud de Chile y a los directivos del hospital y se realizaron reuniones de información y de intervención del Comité de Infecciones Intrahospitalarias con los servicios involucrados (UCI cardio-quirúrgica y pabellón). Se supervisaron las prácticas de atención en esas unidades, mediante pautas escritas que incluyeron la instalación del CVC y prevención de infección del tracto sanguíneo en pacientes con CVC.

Creemos importante dar a conocer la ocurrencia de estos casos causados por un microorganismo emergente, que puede ser responsable de infecciones intrahospitalarias en nuestro medio. Debe mantenerse una vigilancia epidemiológica activa de microorganismos inhabituales y así poder instaurar medidas



inmediatas ante su aparición, como el cumplimiento estricto de la higiene de manos y precauciones de contacto, evitando así la diseminación de estos agentes en nuestros hospitales.

Resumen

Introducción: *Hafnia alvei*, bacilo Gram negativo, constituye la única especie del género *Hafnia*, familia *Enterobacteriaceae*. En el humano se comporta ocasionalmente como oportunista produciendo infección intestinal, respiratoria y sepsis. Es causa infrecuente de bacteriemias, generalmente de foco infeccioso desconocido. **Objetivo:**

Describir un brote intrahospitalario de cuatro pacientes pediátricos con bacteriemias por *Hafnia alvei*. **Método:** Estudio descriptivo retrospectivo de los registros clínicos de cuatro pacientes pediátricos con diagnóstico de bacteriemia por *Hafnia alvei* en una unidad cardioquirúrgica pediátrica identificados en octubre del 2008. **Resultados:** La tasa de ataque fue 4/8 (50%), tasa de letalidad 2/4 (50%) y de mortalidad de 2/8 (25%). El estudio microbiológico y la electroforesis de campo pulsado confirman la misma cepa bacteriana clonal. **Discusión:** Se identificó el origen de la bacteriemia sólo en dos pacientes asociado a catéter venoso central. Los otros dos casos no tuvieron foco infeccioso conocido. Se debe mantener vigilancia epidemiológica de agentes emergentes.

Referencias

- 1.- Janda J M, Abbott S L. The genus *Hafnia*: from soup to nuts. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 12-8.
- 2.- Mukherjee C, Misra A K. First total synthesis of a pentasaccharide repeating unit of the O-antigen of *Hafnia alvei* PCM 1529. Glycoconj J 2008; 25: 111-9.
- 3.- Günthard H, Pennekamp A. Clinical significance of extraintestinal *Hafnia alvei* isolates from 61 patients and review of the literature. Clin Infect Dis 1996; 22: 1040-5.
- 4.- Rodríguez-Guardado A, Boga J, De Diego I, Pérez F. Bacteremia caused by *Hafnia alvei* in an intensive care neonatal unit. Med Clin (Barc) 2006; 126: 355-6.
- 5.- Liu C H, Lin W J, Wang C C, Lee K L, Tsai M C. Young-infant sepsis combined with urinary tract infection due to *Hafnia alvei*. J Formos Med Assoc 2007; 106: S39-43.
- 6.- Casanova-Román M, Sánchez-Porto A, Casanova-Bellido M. Late-onset neonatal sepsis due to *Hafnia alvei*. Scand J Infect Dis 2004; 36: 70-2.
- 7.- Conte M, Castagnola E, Venzano P, Tasso L, Giacchino R. Bacteremia caused by *Hafnia alvei* in a human immunodeficiency virus-infected child. Pediatr Infect Dis J. 1996; 15: 182-3.
- 8.- Yeager A M, Kanof M E, Kramer S S, Jones B, Saral R, Lake A M, Santos G W. Pneumatosis intestinalis in children after allogeneic bone marrow transplantation. Pediatr Radiol 1987;17: 18-22.