

## Bacteriemia recurrente relacionada con catéter por *Cupriavidus pauculus*

### Recurrent *Cupriavidus pauculus* catheter-related bacteremia

Carmen Luna Arana<sup>a</sup>, Marina García-Morín<sup>b</sup>, Carlos Sánchez Carrillo<sup>c</sup>, Elena Rincón-López<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España

<sup>b</sup>Sección Hematología y Oncología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España

<sup>d</sup>Sección Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España

Recibido: 1 de julio de 2021; Aceptado: 23 de septiembre de 2021

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las infecciones por *Cupriavidus* spp. son poco frecuentes, especialmente en niños, causando infecciones en inmunodeprimidos o portadores de dispositivos intravasculares.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El trabajo discute posibles opciones terapéuticas para esta infección poco frecuente, con escasa evidencia acerca de su tratamiento óptimo, especialmente en relación con la necesidad o no de retirada de catéter venoso central (CVC).

#### Resumen

Las infecciones por *Cupriavidus* spp. son poco frecuentes, especialmente en niños, causando infecciones en inmunodeprimidos o portadores de dispositivos intravasculares. **Objetivo:** Presentar un caso de bacteriemia recurrente relacionada con catéter por *Cupriavidus pauculus* en un paciente pediátrico para analizar posibles opciones terapéuticas, especialmente en relación con la necesidad o no de retirada de catéter venoso central (CVC). **Caso Clínico:** Niño de 22 meses con leucemia linfoblástica aguda (LLA) tipo B en fase de reinducción, portador de un CVC. Consultó en Servicio de Urgencias por fiebre sin foco, sin elevación de reactantes de fase aguda. Se hospitalizó con antibioterapia intravenosa empírica con cefalosporina de 4ª generación (cefepime). En los hemocultivos diferenciales (sangre periférica y CVC) se identificó *Cupriavidus pauculus*, creciendo primero en el cultivo del CVC. Se mantuvo antibioterapia sistémica sin cambios y se iniciaron sellados del catéter con ciprofloxacino. La evolución fue favorable, resolviéndose la infección y permitiendo conservar el catéter. Siete meses después el paciente presentó otro episodio de fiebre sin foco, aislándose nuevamente *Cupriavidus pauculus* en el hemocultivo del CVC. En esta ocasión, además de cefepime intravenoso, se decidió retirar el CVC. Tras 9 meses de la retirada del CVC, no ha presentado nuevos episodios. **Conclusión:** Las infecciones por *Cupriavidus* spp. son raras en pediatría. El tratamiento sistémico asociado a sellados del CVC podría ser una opción segura en pacientes estables con dificultad para la retirada del catéter; aunque, ante la sospecha de colonización persistente del catéter, puede ser necesaria su retirada.

#### Palabras clave:

Bacteriemia Asociada  
Cáteter;  
Cupriavidus;  
Inmunocomprometido;  
Niños.

## Abstract

Catheter-related bacteriemia by *Cupriavidus* spp. is a rare condition with very few cases reported in the literature. Most of them occurred in immunocompromised patients. **Objective:** To report a case of recurrent catheter-related bacteriemia by *Cupriavidus pauculus* in an immunocompromised infant in order to analyze possible therapeutic options, especially in relation to the need or not for central venous catheter (CVC) removal. **Clinical Case:** 22-month-old infant with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) in reinduction phase, CVC carrier. He presented to the Emergency Room with fever without focus on examination. Blood tests were performed (without increase of acute phase reactants) and differential blood cultures (peripheral and CVC). He was hospitalized and empirical antibiotic therapy was started with intravenous fourth-generation cephalosporin (cefepime). After 24 hours, blood cultures were positive for *Cupriavidus pauculus*, growing first in the CVC culture. We maintained cefepime, adding catheter lock therapy with ciprofloxacin. Afterward, the infection was resolved, allowing us to keep the CVC. Seven months later, in the context of fever, *Cupriavidus pauculus* was again identified in CVC blood culture. We decided this time to remove the catheter, in addition to the administration of intravenous cefepime. The patient has not presented new episodes nine months after de removal of the CVC. **Conclusion:** Catheter-related bacteremia by *Cupriavidus* is a rare condition in children that usually occurs in immunocompromised patients. Catheter lock therapy associated with systemic antibiotics could be a safe option in patients with difficult CVC removal. However, if persistent colonization of the CVC is suspected, it may be necessary to remove it.

## Keywords:

Catheter-related bacteremia;  
Cupriavidus;  
Immunocompromised;  
Children

## Introducción

Las infecciones por *Cupriavidus* spp. son poco frecuentes, especialmente en niños. Se presentan generalmente en pacientes inmunodeprimidos o portadores de catéter venoso central (CVC) u otros dispositivos, habiendo sido descritos casos de bacteriemia, meningitis, neumonía relacionada con la ventilación mecánica y abscesos en distintas localizaciones<sup>1,2</sup>. El género *Cupriavidus* (que incluye actualmente a otros antiguos géneros como *Wautersia* y algunas especies de *Ralstonia*)<sup>3</sup> está formado por bacterias Gram negativas, con morfología de bacilos flagelados, aerobias y no fermentadoras de glucosa. Se trata de bacterias ambientales que se encuentran generalmente en suelos, aguas contaminadas con metales pesados o vegetales contaminados con ellas<sup>1</sup> y se han descrito como causantes de algunos brotes nosocomiales, en su mayoría por contaminación de los sistemas de suministro de agua<sup>4-6</sup>. Existen 17 especies, de las cuales 3 se han relacionado con infección en humanos: *C. pauculus*, *C. gilardii* y *C. metallidurans*<sup>7</sup>. *C. pauculus* (previamente conocido como CDC grupo IV c-2) es catalasa y oxidasa positivo<sup>8,9</sup>.

Dado lo poco frecuente de estas infecciones, existe escasa evidencia acerca de su tratamiento óptimo, especialmente en niños, y de la necesidad o no de retirar el CVC en casos de bacteriemia relacionada con el mismo. El objetivo del manuscrito es presentar un caso de bacteriemia recurrente relacionada con CVC por *Cupriavidus pauculus* en un paciente pediátrico, para analizar posibles opciones terapéuticas, especialmente en relación con la necesidad o no de retirada de CVC.

## Caso Clínico

Lactante de 22 meses con LLA tipo B de riesgo intermedio en fase de reinducción, portador de CVC con reservorio, que acudió a Urgencias por fiebre de temperatura de 38,4°C de una hora de evolución, sin otra sintomatología asociada. Unas horas antes había recibido tratamiento con citarabina, fármaco quimioterápico antimetabolito análogo de la pirimidina que inhibe la síntesis de ácido desoxirribonucleico, empleado en algunos tumores infantiles.

A la exploración física presentaba buen estado general, sin foco infeccioso. Ante la presencia de fiebre en un paciente inmunodeprimido, se tomaron muestras de laboratorio, en las que no presentaba neutropenia (4.100 leucocitos/uL con 2.700 neutrofilos/uL) ni elevación de reactantes de fase aguda (PCR < 0,1 mg/dL), con resto del hemograma, coagulación y bioquímica sin alteraciones. Se recogieron también hemocultivos diferenciales (hemocultivos de sangre periférica así como del CVC) y urocultivo, y se realizó una radiografía de tórax en la que no presentaba hallazgos patológicos. Dado el antecedente de tratamiento quimioterápico reciente, ingresó con antibioterapia empírica con cefepime intravenoso (cefalosporina de 4ª generación), a dosis de 150 mg/kg/día, según el protocolo de la unidad de Oncohematología Infantil para pacientes neutropénicos o que han recibido quimioterapia en los 7 días previos.

A las 24 horas del ingreso, desde el Servicio de Microbiología se informó del crecimiento de bacilos Gram-negativos en los hemocultivos diferenciales, con

probable origen en el CVC (crecimiento a las 20,66 horas en hemocultivo del CVC frente a 30,69 horas en el de sangre periférica). Se identificó el microorganismo como *Cupriavidus pauculus* (por espectrometría de masas MALDI-TOF y por secuenciación del gen 16s rARN), siendo sensible a ceftazidima, cefepime, piperacilina-tazobactam, imipenem, cotrimoxazol y quinolonas, con resistencia a aminoglucósidos, cefotaxima, aztreonam y meropenem. La susceptibilidad a los antimicrobianos se evaluó mediante el método automatizado de microdilución en caldo (MicroScan, Beckman Coulter, CA, EEUU) y la interpretación de las categorías clínicas de susceptibles y resistentes se determinó siguiendo las recomendaciones de EUCAST. Se continuó el tratamiento antibiótico sistémico con cefepime y se añadieron sellados del CVC con ciprofloxacino (utilizando 2 ml de una solución con concentración de ciprofloxacino de 2 mg/ml, sellando el catéter durante 2 horas cada día).

La evolución clínica fue favorable, con desaparición de la fiebre, sin signos inflamatorios pericatóter y con hemocultivos de control estériles. Completó 2 semanas de antibioterapia desde el primer hemocultivo estéril. Dada la buena evolución clínica y la ausencia de complicaciones, se decidió conservar el CVC, a pesar de escasa evidencia en la literatura de qué tratamiento era el más adecuado para dicho microorganismo.

Sin embargo, 7 meses más tarde, presentó otro episodio de fiebre sin foco, aislándose de nuevo *Cupriavidus pauculus* en el hemocultivo del CVC, con la misma sensibilidad que el previo. En esta ocasión, al tratarse del segundo episodio con sospecha de colonización persistente, se decidió retirar el CVC. Recibió tratamiento con cefepime durante 7 días, con hemocultivos de control estériles y buena evolución clínica. Posteriormente, tras 9 meses de este segundo episodio, el paciente no volvió a presentar incidencias en relación con esta infección.

## Discusión

Las infecciones por *Cupriavidus* spp. son poco frecuentes en pacientes pediátricos y, por lo tanto, existe escasa evidencia acerca de su tratamiento óptimo, especialmente de la necesidad o no de retirar el CVC en casos de bacteriemia relacionada con el mismo.

Los niños oncológicos generalmente precisan de un CVC para la administración de tratamiento quimioterápico, presentando un riesgo aumentado de complicaciones infecciosas y no siendo siempre posible la retirada del catéter<sup>10</sup>. Por ello, ante la escasa evidencia de la mejor opción terapéutica para este microorganismo, en especial en relación con la necesidad o no de retirada del CVC, se realizó una revisión de la literatura

de otros casos de infecciones por este microorganismo.

Tras realizar una búsqueda en Medline, entre los años 1985 y 2020, encontramos en la literatura 30 publicaciones relacionados con infecciones por dicho microorganismo. De estas 30 publicaciones, sólo 10 son pediátricas, incluyendo datos de 17 pacientes, resumidos en la tabla 1<sup>1,12-20</sup>. Cinco de ellos presentaban una cardiopatía compleja en asistencia con sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés), 8 presentaban distintas patologías o tratamientos que producían inmunodepresión y únicamente 3 eran niños sanos (todos ellos menores de 6 meses)<sup>11,12,13</sup>. El pronóstico, en la mayoría de los casos, fue favorable con recuperación completa, aunque se produjeron 3 fallecimientos durante el tratamiento (un paciente con leucemia, otro con anemia aplásica idiopática y otro con cardiopatía grave)<sup>14-16</sup>.

Hay escasa evidencia disponible acerca de la susceptibilidad a los antimicrobianos de las bacterias del género *Cupriavidus*, así como de la terapia óptima y su duración, sobre todo en aquellos casos graves. Como se puede ver en la tabla 1, la mayoría de los aislamientos son sensibles a piperacilina-tazobactam, fluorquinolonas, ceftazidima, cefepime e imipenem, con resistencia a aminoglucósidos y, en ocasiones, a meropenem, como nuestro caso. Por lo tanto, quizá los tratamientos más adecuados para las infecciones por este microorganismo (especialmente en niños inmunodeprimidos) serían piperacilina-tazobactam o una cefalosporina de cuarta generación.

De las publicaciones pediátricas únicamente 7 pacientes<sup>1,17,18</sup> fueron bacteriemias relacionadas con CVC, presentando todos ellos buena evolución y retirándose el catéter en sólo uno de ellos<sup>18</sup>. Y de todos los casos publicados revisados (tanto de pacientes pediátricos como adultos), sólo uno de ellos, un adulto con infección VIH<sup>21</sup>, presentó una bacteriemia relacionada con CVC recurrente, como fue nuestro caso.

En el primer episodio de bacteriemia relacionada con CVC de nuestro paciente, dada la buena evolución clínica, ausencia de signos de inflamación pericatóter y hemocultivos de control estériles, se decidió conservar el catéter realizando sellados con antibioterapia y manteniendo el tratamiento sistémico durante dos semanas tras el primer hemocultivo estéril, con adecuada recuperación. Los sellados del catéter con antibioterapia no habían sido descritos hasta el momento para este microorganismo concreto. En el caso de nuestro paciente, con la intención de conservar el CVC de forma segura, se decidió realizarlos, de acuerdo con las recomendaciones del Servicio de Microbiología de nuestro hospital. Se utilizó ciprofloxacino por ser un microorganismo resistente a aminoglucósidos (antibióticos más utilizados en los sellados de catéteres para infecciones por microorganismos Gram negativos). Sin embargo,

Tabla 1. Casos pediátricos reportados en la literatura de bacteriemia causada por especies de *Cupriavidus*

Autor, año	Edad	Patología de base	Diagnóstico	Especie	Tratamiento	Antibiograma	Evolución
Ramos <sup>19</sup> , 1993	10 a	Leucemia	Bacteriemia	<i>C. pauculus</i>	Ceftriaxona	NC	Recuperación
Moissenet <sup>1</sup> , 1996	1 m 11 a 3 m 11 a 14 a	Atresia yeyuno Carcinoma ID Linfoma Leucemia	BRCVC	<i>C. pauculus</i>	3 ceftazidima + amikacina 1 imipenem + amikacina 1 no tratamiento Catéteres conservados	NC	Recuperación
Noyola <sup>20</sup> , 1999	6 m	No	Bacteriemia	<i>C. pauculus</i>	Cefotaxima	NC	Recuperación
Thayu <sup>14</sup> , 1999	8 a	Leucemia	Bacteriemia 2 <sup>a</sup> neumonía	<i>C. pauculus</i>	Ampicilina subbactam + ciprofloxacino + gentamicina	NC	Éxito
Wauters <sup>17</sup> , 2001	7 a	Leucemia	BRCVC	<i>C. gilaridii</i>	Ceftriaxona + amikacina + ciprofloxacino Catéter conservado	NC	Recuperación
Karafim <sup>15</sup> , 2010	12 a	Anemia aplásica	Bacteriemia 2 <sup>a</sup> infección abdominal	<i>C. gilaridii</i>	Cefepime + amikacina + ciprofloxacino	S: cefepime, cotrimoxazol, ciprofloxacino R: piper-tazo, aztreonam, imipenem, meropenem	Éxito
Stovall <sup>16</sup> , 2010	4 m 3 a <1 m 16 m	Cardiopatía compleja, en ECMO	Bacteriemia	<i>C. pauculus</i>	1 piper-tazo 1 cefepime + piper-tazo 1 cefepime + ciprofloxacino 1 cefepime + gentamicina	NC	3 Recuperación 1 Éxito
Aydyn <sup>13</sup> , 2012	16 d	No	Bacteriemia 2 <sup>a</sup> neumonía	<i>C. pauculus</i>	Ceftazidima	S: ceftriaxona, ceftazidima, piper-tazo, quinolonas, imipenem, cotrimoxazol, aminoglicosidos	Recuperación
Duggall <sup>12</sup> , 2013	6 d	No	Bacteriemia y meningitis	<i>C. pauculus</i>	Ceftazidima	S: ceftazidima, quinolonas, piper- tazo, cotrimoxazol, imipenem, meropenem R: ceftriaxona, aztreonam, aminoglicosidos	Recuperación
Uzodi <sup>18</sup> , 2014	15 m	Cardiopatía compleja, en ECMO	BRCVC	<i>C. pauculus</i>	Cefepime + retirada catéter	S: cefepime, ceftazidima, piper- tazo, quinolonas, cotrimoxazol R: amikacina, meropenem, gentamicina, tobramicina	Recuperación

ID: inmunodeficiencia. BRCVC: bacteriemia relacionada con catéter venoso central. NC: no consta. S: sensible. R: resistente.

tras el segundo episodio de bacteriemia relacionada con CVC por el mismo microorganismo, finalmente se decidió retirar el catéter.

La reaparición de nuevo de un episodio de bacteriemia por el mismo microorganismo podría corresponderse con una colonización permanente del catéter o con una reinfección. La colonización parece la hipótesis más probable, aunque pasaron 7 meses entre los dos episodios de bacteriemia relacionada con CVC, permaneciendo el paciente clínicamente estable y sin aislamiento del microorganismo en varios hemocultivos realizados en el contexto de otros episodios de neutropenia febril. Dado que se trata de una bacteria ambiental también pudiera tratarse de una reinfección, aunque no pudimos encontrar el origen y tampoco se han objetivado episodios de infección por el mismo microorganismo en ningún otro paciente de nuestro hospital, por lo que parece poco probable la existencia de contaminación en los sistemas de agua o en algún material hospitalario.

## Conclusión

Las infecciones por *Cupriavidus* spp. son raras en pediatría, causando infecciones en inmunodeprimidos o portadores de dispositivos intravasculares, precisando antibioterapia de amplio espectro. Se trata de una infección infrecuente con escasa evidencia en la literatura acerca de su tratamiento óptimo, especialmente en niños, así como de la necesidad o no de retirar el CVC en casos de bacteriemia.

Por la evolución descrita de nuestro paciente y por lo revisado en la literatura parece que el tratamiento sistémico asociado a sellados del CVC podría ser una opción segura en pacientes estables. Sin embargo, en casos de sospecha de colonización persistente del catéter, como fue nuestro caso, puede ser necesaria la retirada del CVC.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Moissenet D, Tabone MD, Girardet JP, et al. Nosocomial CDC group IV c-2 bacteremia: Epidemiological investigation by randomly amplified polymorphic DNA analysis. *J Clin Microbiol*. 1996;34(5):1264-6.
- Steinberg JP, Lutgring JD, Burd EM. Especies de *Ralstonia* y *Cupriavidus*. En Mandell (Ed.) *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. Editorial Elsevier. 9 ed. 2021. ISBN 9788491134992
- Vandamme P, Coenye T. Taxonomy of the genus *Cupriavidus*: a tale of lost and found. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004;54(Pt 6):2285-9.
- Balada-Llasat JM, Elkins C, Swyers L, et al. Pseudo-Outbreak of *Cupriavidus pauculus* Infection at an Outpatient Clinic Related to Rinsing Culturette Swabs in Tap Water. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2645-7.
- Inkster T, Peters C, Wafer T, et al. Investigation and control of an outbreak due to a contaminated hospital water system, identified following a rare case of *Cupriavidus pauculus* bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2021;111:53-64.
- Cherak Z, Loucif L, Ben Khedher M, et al. MCR-5-Producing Colistin-Resistant *Cupriavidus gilardii* Strain from Well Water in Batna, Algeria. *mSphere*. 2021;e0057521.
- Kweon OJ, Lim YK, Kim HR, et al. Isolation of a novel species in the genus *Cupriavidus* from a patient with sepsis using whole genome sequencing. *PLoS One*. 2020;15(5):1-11.
- Yahya R, Mushannen A. *Cupriavidus pauculus* as an emerging pathogen: a mini-review of reported incidents associated with its infection. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine* 2019;8(9):633-8.
- Ortega GA, Bernal EA. Bacteriemia asociada a catéter por *Cupriavidus pauculus*. *Infectio*. 2011;15(4):289-92.
- Albert O, Bonnet E, Cassard B, et al. Antibiotic lock therapy for the conservative treatment of long-term intravenous catheter-related infections in adults and children: When and how to proceed? Guidelines for clinical practice 2020. *Infect Dis Now* 2021;S2666-9919(21)00038-5.
- Zhang Z, Deng W, Wang S, et al. First case report of infection caused by *Cupriavidus giardii* in a non-immunocompromised Chinese patient. *ID Cases* 2017;10:127-9.
- Duggal S, Gur R, Nayar R, et al. *Cupriavidus pauculus* concomitant meningitis and septicemia in a neonate: first case report from India. *Indian J Med Microbiol* 2013;31(4):405-9.
- Aydin B, Dilli D, Zenciroglu A, et al. A case of newborn with community acquired pneumonia caused by *Cupriavidus pauculus*. *Tuberk Toraks* 2012; 60(2):160-2.
- Thayu M, Baltimore RS, Sleight BJ, et al. CDC group IV c-2 bacteriemia in a child with recurrent acute monoblastic

- leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(4):397-8.
15. Karafin M, Romagnoli M, Fink DL, et al. Fatal infection caused by *Cupriavidus gilardii* in a child with aplastic anemia. *J Clin Microbiol* 2010;48:1005-7.
  16. Stovall SH, Wisdom C, McKamie W, et al. Nosocomial transmission of *Cupriavidus pauculus* during extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO Journal* 2010;56:486-48.
  17. Wauters G, Claeys G, Verschraegen G, et al. Case of catheter sepsis with *Ralstonia gilardii* in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Microbiol.* 2001;39(12):4583-4.
  18. Uzodi AS, Schears GJ, Neal JR, et al. *Cupriavidus pauculus* bacteremia in a child on extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2014;60(6):740-1.
  19. Ramos JM, Soriano F, Bernacer M, et al. Infection caused by the nonfermentative gran-negative bacillus CDC group IC c-2: case report and literatura review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;12:456-8.
  20. Noyola DE, Edwards MS. Bacteriemia with CDC group IV c-2 in an immunocompetent infant. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1572.
  21. Anderson RR, Warnick P, Schreckenberger PC. Recurrent CDC group IVc-2 bacteremia in a human with AIDS. *J Clin Microbiol.* 1997;35(3):780-2.