



## CASO 8-2014: Primer caso de infección del sistema nervioso central por *Burkholderia pseudomallei* en Costa Rica



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN  
2215-2741

### Reporte de Caso

Recibido: 25/01/2014  
Aceptado: 24/04/2014

Manuel Antonio Villalobos Zúñiga<sup>1</sup>  
Gloria Badilla Baltodano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Especialista en Medicina Interna e Infectología. Jefe del Servicio de Infectología. Sección de Medicina. Hospital San Juan de Dios. Profesor de la Cátedra de Medicina Interna UCR y del Posgrado en Infectología UCR-CENDEISSS. Correo electrónico [manuel701@gmail.com](mailto:manuel701@gmail.com)  
<sup>2</sup>MQC Laboratorio de Bacteriología. Laboratorio Clínico. Hospital San Juan de Dios.

#### RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente masculino de 45 años, mecánico, diabético, con cuadro agudo de cefalea, fiebre, trastorno del comportamiento y crisis convulsivas *de novo*, con meningitis linfocitaria y afectación de pares craneales. El tratamiento desde un inicio como encefalitis herpética *versus* listeriosis no significó mejoría, además desarrolló empiema subdural fronto-temporal derecho que fue drenado quirúrgicamente. Los cultivos del empiema, del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de sangre fueron positivos por *Burkholderia pseudomallei*, confirmando mediante una tinción de flagelos y el laboratorio nacional de referencia: Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA). Recibió tratamiento con ceftazidime y trimetoprim-sulfametoxazol con recuperación completa.

#### PALABRAS CLAVE

Melioidosis. Meningitis. Costa Rica. Primer caso descrito.

#### ABSTRACT

This is the case of a 45 year-old male patient, mechanics, diabetic, presenting with acute headache, fever, abnormal behavior and new seizures, with lymphocytic meningitis and cranial nerves involvement; the initial treatment as herpes encephalitis versus listeriosis was not effective, furthermore, a right subdural fronto-temporal epyema was discovered and drained by surgery. The blood, empyema and cerebrospinal fluid cultures were all positives by *Burkholderia pseudomallei* and were confirmed through flagellum stain in the HSJD and, at the same time, in the national reference laboratory



(INCIENSA). The treatment with Cefotaxime and Trimethoprim-Sulfamethoxazole lead the patient to a total recovery.

## KEY WORDS

Melioidosis. Meningitis. Costa Rica. First case described.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 45 años de edad, vecino de Hatillo, mecánico automotriz, con el diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2, dos semanas previas a su ingreso, por lo que inició metformina 500 mg BID, sin otros antecedentes de importancia clínica o epidemiológica. Consultó a la clínica periférica por tener 8 días de cefalea universal, con predominio en hemicráneo derecho, de carácter pulsátil, con fiebre persistente, fotofobia y fonofobia. Recibió diclofenaco sódico y dexametasona de forma intramuscular sin respuesta clínica.

Persistió con los síntomas y asoció trastorno del comportamiento y crisis convulsivas en su casa, por lo que fue llevado a urgencias del HSJD donde presentó nuevo episodio convulsivo, caracterizado por los observadores como crisis parciales simples con movimientos orofaciales y movimientos anormales de ambos miembros superiores, descritos como clónicos.

Al examen físico con FC: 100 lpm, normotenso, con temperatura de 40°C, consciente pero somnoliento, con aspecto séptico, sin signos de irritación meníngea, sin hallazgos anormales en la exploración cardiopulmonar o abdominal, con las siguientes focalizaciones neurológicas: VII par central, XII par con desviación de la lengua hacia la izquierda, dismetría y disidiadococinesia.

Durante su estancia en urgencias presenta dos crisis convulsivas más, por lo que se epaminiza. Los exámenes de laboratorio demostraron: glicemia 275 mg/dl, leve leucocitosis: 14.200 con predominio de segmentados (76%) y formas inmaduras (bandas 5%), Proteína C Reactiva en 19.6 mg/dl, VES: 88 mm/1 hora, con función renal y hepática normal; ELISA por VIH

negativo. Luego se realizó ANCA C, ANCA P y Anticuerpos Antinucleares, los cuales fueron negativos.

Se realizó AngioTAC de cerebro, el cual no demostró defectos de llenado de la circulación venosa y TAC con contraste que evidenció colección subdural parietal derecha, sin efecto de masa. (Figura 1).

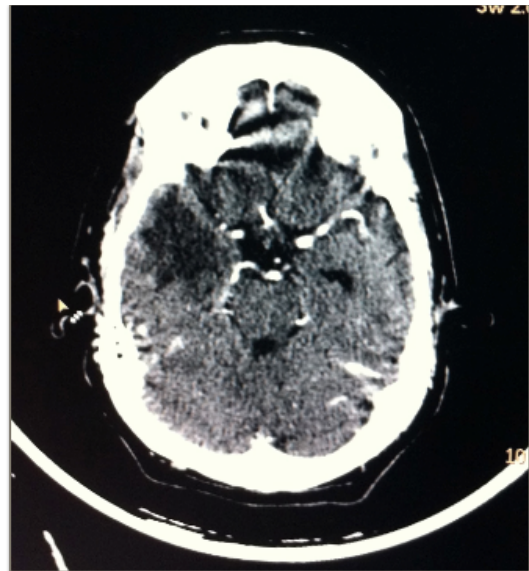


Figura 1. Tomografía cerebral del paciente con meningitis por melioidosis, con un empiema subdural fronto parietal derecho, como complicación supurativa de la infección.

Fue valorado por neurocirugía y el caso en ese momento se consideró de manejo médico, no quirúrgico. Se realizó punción lumbar, y se obtuvo LCR claro, con una presión de entrada de 18 cmH<sub>2</sub>O y 16 cmH<sub>2</sub>O de salida. El análisis reveló una meningitis linfocitaria, con 25 leucocitos por mm<sup>3</sup> (linfocitos 76%, segmentados 22 % y monocitos 2%), Glucorraquia 119 mg/dl (Glicemia simultánea de 303 mg/dl). Microproteínas 53 mg/dl. VDRL No Reactivo. Tinta china negativa. Globulinas ++. Lactato 35 md/dl. Adenosina Desaminasa 0.1 U/L y la tinción de Gram fue negativa por microorganismos.

Se realizó electroencefalograma durante la vigilia, donde se observó actividad lenta intermitente en región bi-fronto-centro temporal, de predominio derecho.

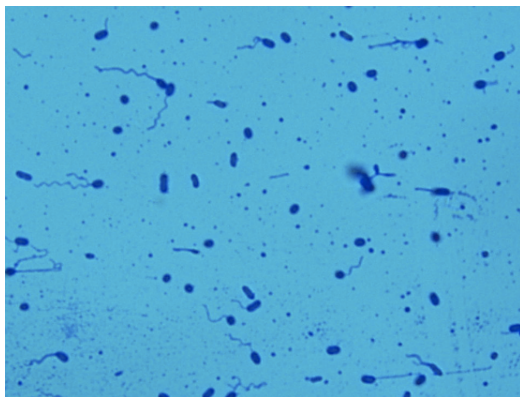


Inició tratamiento con ampicilina y aciclovir y a los 3 días se sustituye por cefotaxime, vancomicina y metronidazol, porque no había mejoría clínica hasta el momento y se sospechaba empeoramiento del empiema subdural. El paciente persistió febril y con deterioro clínico, por lo que fue llevado a sala de operaciones por neurocirugía 10 días después de su ingreso. Se drenó el empiema subdural frontal derecho.

El hemocultivo a las 48 horas, el cultivo de LCR y del empiema fueron todos positivos por *Burkholderia pseudomallei*, con tinción de flagelos positiva (Figura 2); por lo que el día 16 de su estancia hospitalaria se cambió el tratamiento antibiótico por ceftazidime y trimetoprim-sulfametoxazol a dosis meníngeas.

Sin embargo, el paciente evolucionó hacia el choque séptico, por lo que requirió manejo en Unidad de Cuidado Intensivo durante 10 días, con uso de soporte ventilatorio y hemodinámico por 5 días, con caída de la fiebre al cuarto día del nuevo esquema antibiótico y con buena respuesta clínica final.

Se realizó TAC control que no mostró recidiva del emipema subdural



**Figura 2. Tinción positiva de flagelos de la bacteria *Burkholderia pseudomallei* realizada en el Laboratorio de Bacteriología del HSJD.**

El paciente tuvo una evolución satisfactoria en salón general de neurología. Completó 6 semanas de ceftazidime y trimetoprim-sulfametoxazol y 14 semanas más de trimetoprim-sulfametoxazol, sin secuelas

nerológicas según las consultas posteriores de neurocirugía, neurología e infectología.

## DISCUSIÓN

La melioidosis es una enfermedad de clima tropical, siendo el sureste asiático y Australia los lugares donde se reportan más casos a nivel mundial<sup>(1)</sup>. En los países tropicales de América se ha reportado, pero con una incidencia muy baja, lo que hace más difícil la sospecha clínica de esta entidad en nuestra ubicación geográfica. En Costa Rica se reportó un caso en el año 2000, en la provincia de Puntarenas, en un paciente con compromiso pulmonar, choque séptico y desenlace fatal<sup>(2,3)</sup>. En nuestro país no hay reportes de casos con infección del sistema nervioso central. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta en Estados Unidos han clasificado esta enfermedad como un agente categoría B de bioterrorismo<sup>(4)</sup>.

El género *Burkholderia* contiene cerca de 40 especies, entre las que destacan la *B. pseudomallei* que es el agente de la melioidosis, *B. mallei* que ocasiona el muermo equino y ocasionalmente se presenta como zoonosis en humanos y *B. cenocepacia* que provoca infección pulmonar en pacientes con fibrosis quística. La bacteria es un bacilo gram negativo curvo, no esporulado, con un flagelo polar e intracelular facultativo que inicialmente se incluía en el género de la *Pseudomonas* y que también es oxidasa positivo<sup>(5)</sup>.

El término melioidosis se deriva del griego “*distemper of asses*”, en alusión a su similitud con el muermo equino y fue acuñado por quienes descubrieron la enfermedad por primera vez: los investigadores Whitmore y Krishnaswami, en Rangoon, Birmania<sup>(1)</sup>, de hecho a la bacteria en un inicio se le nombró como Bacilo de Whitmore. La *B. pseudomallei* se encuentra en tierra y aguas superficiales de lugares endémicos, desde donde entra en contacto con la piel, la vía respiratoria o digestiva de hombres o animales, produciendo la infección. En el presente caso la forma de entrada al organismo no está clara, aunque parece más probable que fuese por inoculación cutánea, debido a la ausencia de compromiso pulmonar y a la ocupación de mecánico del paciente, que puede propiciar



lesiones cutáneas inadvertidas como puerta de entrada.

El diagnóstico de esta enfermedad puede estar sobre o sub estimado debido a su similitud con otras bacterias del mismo género o del género de la *Pseudomonas*, lo cual puede conducir a errores de identificación en el laboratorio. Por si esto fuera poco, la presentación clínica también es muy variada, lo cual dificulta aún más su sospecha en los casos posibles, sobretodo en lugares donde otras etiologías son más probables, como en casi todo el mundo menos en provincias del norte de Tailandia y Australia, donde esta bacteria es el patógeno individual más común que afecta al ser humano<sup>(4)</sup>.

En realidad la única vía que lleva al diagnóstico es el aislamiento del microorganismo y su adecuada identificación. En este caso la identificación de *B. pseudomallei* se realizó por el sistema automatizado *Vitek2Compact*, de la casa Biomerieux, dando la positividad en un 97%, con el bionúmero 0003440410500000, además de sus otras características como su forma bacilar gram-negativa, su movilidad, ausencia de esporulación, tamaño pequeño (promedio de 2 a 5 µm. de largo por 0.4 a 0.8 µm. de diámetro), aeróbico, catalasa y oxidasa positiva, crecimiento entre 37 y 40°C, a un pH de 6.8 a 7 y que además posee movimiento de propulsión por medio de dos flagelos que se encuentran en un polo del bastoncillo (Figura 2) los cuales a su vez, son factores de virulencia reconocidos<sup>(6)</sup>. No es un microorganismo fastidioso ya que crece en una amplia variedad de medios de cultivo como agar sangre, tanto humana o de carnero y agar Mac Conkey a las 48 horas de inoculado.

Por ser un microorganismo altamente patógeno, debe ser confirmado en laboratorios de referencia del territorio nacional, en nuestro caso el INCIENSA, siendo ésta la primera vez que se confirma esta bacteria de esta forma y con esta contundencia.

La mayoría de infecciones por este germen son asintomáticas y aunque puede afectar a cualquier persona, es más frecuente en diabéticos, nefróticas crónicas y alcohólicos. La forma usual de inoculación es la inhalada lo que produce neumonía que puede ser severa y

asociarse a bacteremia y choque séptico. Si la inoculación fue percutánea puede provocar una úlcera local y también la forma bacterémica con afectación pulmonar y sepsis y por último, si la vía de entrada fue digestiva, puede ocasionar ulceración de las mucosas involucradas y diseminación consecuente. La forma bacterémica puede desencadenar siembras en cualquier órgano, como el bazo, el hígado y el cerebro. Se ha descrito formas latentes de la enfermedad con manifestaciones tardías relacionadas a cambios en la inmunidad.

La bacteria tiene capacidad de invadir el Sistema Nervioso Central por sí misma, sin embargo es muy raro su aislamiento en el cultivo de LCR. Sus dos formas de presentación fisiopatológica son abscesos cerebrales y meningoencefalitis linfocitaria, a veces coexistiendo<sup>(7)</sup>; sin embargo, su incidencia es de 3 a 5 % de todos los casos de melioidosis (según series de casos de Tailandia y Australia<sup>(7)</sup>), lo cual hace más extraordinario nuestro caso.

Otras manifestaciones neurológicas infrecuentes son la afectación de pares craneales, mielopatías desmielinizantes, neuropatías periféricas y síndrome cerebeloso y más rara su presentación como aneurisma micótico<sup>(8)</sup>. Cuando hay afectación de SNC, se reporta una mortalidad general de 25 %.

El tratamiento de la melioidosis generalmente debe ser médico-quirúrgico, siendo que esta bacteria tiende a producir abscesos y a persistir crónicamente en algunas formas clínicas. Por lo tanto, existe un tratamiento de inicio (soporte, antibióticos y cirugía) y uno de continuación y mantenimiento (antibióticos por períodos prolongados usualmente por vía oral).

Recientemente se ha propuesto la modalidad de tratamiento profiláctico en pacientes expuestos en zonas endémicas<sup>(9)</sup>.

La *B. pseudomallei* tiene resistencia intrínseca a las penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, aminoglucósidos y macrólidos. La bacteria es susceptible a cefalosporinas de tercera generación (ceftazidime), Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), quinolonas, tetraciclinas,





aminopenicilinas con inhibidor de Beta-lactamasa y carbapenémicos.

Desde que esta bacteria puede permanecer en estado de latencia por años, el tratamiento debe ser en dos fases: Primero la etapa aguda de la enfermedad, donde la terapia parenteral debe darse por 2 a 4 semanas con ceftazidime o carbapenémicos (parenteral), seguida de la etapa de continuación oral con TMP-SMX, amoxicilina con clavulonato, quinolonas o doxiciclina (combinada con TMP-SMX) por 3 a 6 meses<sup>(4,9,10)</sup>. Otras drogas como ceftaroline, doripenem, ceftobiprole, iclaprim y tigeciclina parecen tener buena efectividad *in vivo*, pero aún faltan estudios que sustenten su uso<sup>(9,11)</sup>.

Una de las características más sobresalientes de esta infección es su tendencia a la recaída luego de un tratamiento aparentemente adecuado de hasta 6 meses. No existe consenso en el abordaje de estos casos, lo usual es que se combinen drogas por más tiempo; por ejemplo utilizar TMP-SMX (a mayores dosis<sup>(12)</sup>) más doxiciclina, o si existen datos de resistencia a las sulfas, lo cual se reporta en un 13%<sup>(4)</sup>, se debe utilizar amoxiciclina con ácido clavulónico.

La vacunación y otras terapias preventivas se asoman en el horizonte, sin embargo, como es usual con enfermedades que predominan en países subdesarrollados, se requiere más investigación en este campo y recursos que la financien.

## CONCLUSIONES

Así se reporta el segundo caso publicado en Costa Rica de melioidosis, siendo éste el primero con afectación neurológica y el único que ha sobrevivido en nuestro país, según nuestro conocimiento.

La principal enseñanza que se obtiene con el análisis del caso radica en la confirmación de que esta infección es posible en nuestro medio y no se debe subestimarla cuando los hallazgos clínicos y de laboratorio la sugieran; por otro lado, éste es un caso tratado con éxito de forma médico-quirúrgica, lo cual creemos muy valioso de rescatar ante lo inusual de este agente

infeccioso en nuestra región y la severidad del cuadro presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell G Bennett J Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Seventh Edition. 2010;2852-2885.
2. Messino JA Villegas I. *Melioidosis en Costa Rica: Reporte del primer caso*. Acta Méd Costarricense. 2000;42(3):131-133
3. Villegas I Herrera M Vargas A. *Primer aislamiento de B. pseudomallei en Costa Rica*. Rev Méd Hosp Nac Niños Costa Rica. 1998;33:43-47.
4. Wiersinga WJ Currie BJ Peacock SJ. *Melioidosis*. N Engl J Med. 2012;367:1035-1044.
5. White NJ. *Melioidosis*. The Lancet. 2003; 362:1715-1722.
6. Chuaygud T Tungpradabkul S Sirisinha S Lee Chua K Utaisinchaeroen P. *A role of Burkholderia pseudomallei flagella as a virulent factor*. Trans of the Royal Soc Trop Med Hyg. 2008;102:s140-s144.
7. Currie B Fisher D Howard DM Burrow J. *Neurological melioidosis*. Acta Tropica. 2000;74:145-151.
8. Chlebicki MP Kurup A Sin YK. *Burkholderia pseudomallei meningitis following inadequate treatment of melioidotic mycotic aneurysms*. Singapore Med J. 2008;49(9): e219-e221.
9. Inglis T. *The treatment of melioidosis*. Review. Pharmaceuticals 2010;3:1296-1303.
10. Estes DM Dow S Schweizer Torres A. *Present and future therapeutic strategies for melioidosis and glanders*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(3):325-338.
11. Sam I-Ch Heng SK Puthuchearu SD. *Susceptibility of Burkholderia pseudomallei to tigecycline and other antimicrobials*. Letter to Diag Microb Infect Dis. 2010;67:308-309.
12. Cheng AC McBryde ES Wuthiekanun V et al. *Dosing Regimens of Cotrimoxazole (Trimethoprim - Sulfamethoxazole) for Melioidosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(10):4193-4199.



### CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.