

INFECCIÓN POR CITROBACTER FREUNDII

Dr. Oscar González Ardón *

Dr. Francisco Montes **

Dr. Alvaro Mayorga ***

Dra. Miriam Letelier ****

I. Introducción:

El *Citrobacter* es un bacilo gram-negativo, móvil, anaerobio facultativo perteneciente a la división de entero-bacteriaceas (*Salmonella Arizona Citrobacter*).

En el pasado el *Citrobacter* fue incluido en un grupo de bacterias llamadas paracolon y fue llamado *Echerichia Freunii* y el *Citrobacter diversas* se llamó *Citrobacter Koseri*. El *Citrobacter Freundii* y el *díversus* son diferenciados por la formación de sulfuro del hidrógeno, producción de Indol y fermentación de Adonitol y Malonato de Sodio. El *Citrobacter* está ampliamente diseminado en la naturaleza encontrándose en la tierra, en el agua y ocasionalmente habita en el tracto gastrointestinal del hombre, usualmente es saprofito, puede causar enfermedad en pacientes comprometidos y también ha sido asociado con epidemias esporádicas de gastroenteritis.

En 1980 y en 1981 tuvimos 2 epidemias por *Citrobacter Freundii* que

causó una elevada mortalidad en la Sala Cuna del I.H.S.S., debido a la experiencia adquirida se hace un análisis de la evolución de estos pacientes.

II. Material y Métodos:

Durante los meses de Mayo y Junio de 1980 se presentó la primer infección intrahospitalaria, ese año con una natalidad de 4,645 una mortalidad de 9.25/1000 de los cuales 95 casos fueron sepsis (1.95o/o) de estos 15 casos debidos a *Citrobacter Freundii*. En Noviembre de 1981 de nuevo se afectaron los niños prematuros, de estos, 6 fallecieron, solo en 2 aislamos *Citrobacter Freundii*, pero los restantes al parecer tuvieron la misma patología dado que los signos y síntomas fueron iguales, pero no aislamos el microbio por lo cual fueron excluidos del estudio, en este año la natalidad fue de 4.750. Se analizaron los expedientes clínicos de 21 pacientes en los cuales se comprobó por cultivo la presencia de *Citrobacter Freundii*, como causa de su patología. Se hizo un protocolo de estudio, en el cual se analizaron los antecedentes personales, síntomas y signos, dates de laboratorio, tratamiento y evolución. Fueron excluidos del estudio los expedientes que no tuvieron todos los datos del grupo. Solo diez pacientes fueron analizados. El aislamiento de *Citrobacter Freundii* se hizo sem-

* Jefe Servicio Recién Nacidos y Prematuros I.H.S.S.

** Médico Residente

*** Médico Residente

**** Tecnóloga del Laboratorio Central del I.H.S.S.

brando las muestras en Agar sangre y Desoxycholato de Sodio. Los hemocultivos fueron inoculados directamente en el caldo Trypticase de Soya en aerobiosis y anaerobiosis. El LCR se centrifugó y se sembró el sedimento. Las muestras de heces se sembraron directamente en los medios de cultivo. Los cultivos se observaron por crecimiento a las 24 horas, tiempo en el cual generalmente se observa crecimiento, aunque hubieron casos en que este fue más lento, por Ej.: Los cultivos dejados en anaerobiosis.

Una vez observado el crecimiento de las colonias características, se procedió a la siembra en distintos medios de diferenciación (serie bioquímica) estas reacciones llevadas a cabo en distintos medios permiten la identificación del microorganismo.

Las reacciones observadas son: En medio TSiA; reacción acida - acida, en SiM: movilidad positiva; Indol negativa, H₂S positiva, citrato de Simmons positivo, ureasa negativa, lactosa positiva o negativa a veces sorbitol positivo, arabinosa positivo.

Al mismo tiempo que se inició la identificación se practicó el antibiograma por el método de Kirby Bawer.

III. Casos Clínicos: *

Caso No. 1

RNPr- (PEG), femenino, peso al nacer: 1877g. Apgar al 1er. minuto — 5, a los 5'—6; con RPM cuyo tiempo no se consignó. Los síntomas aparecieron a los 6 días de edad y consistieron en: Decaimiento, pobre succión, fiebre, distensión abdominal, convulsiones, ictericia, viceromegalia y diarrea. Los datos de laboratorio informaron: Hemograma: Leucocitos 2,300 polimorfo-nucleares 40o/o, linfocitos 56o/o, eosinofilos 4o/o, glóbulos rojos 5.13 millones Hb-18.1 Ht— 50.9.- FSP — glóbulos rojos normales. Leucopenia con neutrofilia. LCR — Células

639/mm³, neutrófilos 91o/o, linfocitos 9o/o, proteínas 155 mgo/o, glucosa 10mgo/o, Gram: bacilos gram negativos, leucocitos abundantes.- Cultivos en sangre, heces y LCR positivo por *Citrobacter Freundii*, sensible únicamente a Amikásina y Colistín. Inicialmente se trató con Ampicilina y Gentamicina y luego se cambió a Amikásina. El paciente falleció al siguiente día de iniciados los síntomas.

* Caso No. 2

RNPr — (AEG), masculino, peso al nacer 2244 g. Apgar al 1' — 5, y a los 5' 5.- RPM de 23 horas de evolución. - Los síntomas se iniciaron a los 8 días de edad consistiendo en decaimiento, pobre succión, fiebre, pérdida de conciencia, ictericia y diarrea. Laboratorio informó hemograma leucocitos 14,600, polimorfo - nucleares 52o/o linfocitos 48o/o; glóbulos rojos 4.41 millones, Ht - 53.6, Hb - 18.1.- LCR — células 406/mm³, neutrófilos 60o/o linfocitos 40o/o proteínas 268 mgo/o, glucosa 4 mgo/o, no se practicó g_xam ni cultivo del LCR.- Coprocultivo positivo por *Citrobacter Freundii*, sensible únicamente a Amikásina.- Se trató con este antibiótico. Falleció a los dos días de haber iniciado los síntomas.

* Caso No. 3

RNT — (AEG), femenino, peso al nacer 3381g., Apgar al 1' — 8 y a los 5' — 9.- RPM de 4 horas de evolución. Los síntomas se iniciaron a los 4 días de edad consistiendo en decaimiento, pobre succión, fiebre, distensión abdominal, convulsiones, pérdida de conciencia y diarrea. Datos de laboratorio hemograma: Leucocitos 7,800, neutrófilos 14o/o, linfocitos 86o/o, Ht 46. LCR — células 780/mm³ neutrófilos 61o/o, linfocitos 39o/o. No se hizo proteína ni glucosa.- Cultivo LCR — *Citrobacter Freundii*, sensible únicamente a Furazolidona y Cefalotina.- Se trató con Ampicilina y Kanamicina y luego se cambió

a Amikacina. Falleció al siguiente día de haber iniciado los síntomas.

* Caso No. 4

RNPr — (AEG), masculino, peso al nacer 1.506g. Apgar al 1* — 5' a los 5' — 5'. Ruptura de membranas artificiales durante el parto edad en que comenzó los síntomas a los 7 días consistiendo en diarrea, decaimiento, pobre succión, convulsiones, ictericia, lesiones maculo, papulo, eritematosa en cara. Datos de laboratorio, hemograma: Leucocitos — 3000, polimorfos nucleares 59o/o, linfocitos 41o/o, GR 4.13 millones, Ht 42.9o/o, Hb 14.6o/o LCR — células 458/mm³ neutrófilos 56o/o, linfocitos 44o/o proteínas 55 mg/o/o glucosa 5 mg/o/o. Gram bacilos bipolares gram-negativos Cultivo LCR — *Citrobacter Freundii* sensible únicamente a Tobramicina. Se inició tratamiento con Penicilina cristalina y Netromicina» Falleció al siguiente día de haber iniciado los síntomas.

* Caso No. 5.

RNt - (AEG), masculino, peso al nacer 3,800 grs. Apgar al 1' — 9 y a los 5' — 10. RPM de 25 horas de evolución, los síntomas comenzaron al 4to. día de edad consistiendo en evacuaciones amarillas verdosas, c on moco y estrillas sanguinolentas, durante 2 días que remite espontáneamente. Al 8vo. día de edad se encuentra irritable, febril 39.2oC rechaza alimentos, decaído. Al examen físico se encuentra fontanela discretamente abombada laboratorio informa leucocitos 12,600 neutrófilos 74o/o, linfocitos 24o/o, Eosinoños 2o/o. LCR — células 2658/mm³ neutrófilos 880/0 Jeucocitos 12o/o glucosa 40 mg/o/o, proteínas 239 mg/o/o.- Gram: bacilos gram negativos, bipolares. Cultivo LCR —*Citrobacter Freundii*.

Coprocultivo, urocultivo negativo.- Tratamiento Ampicilina y Gentamicina antes de los síntomas, luego Penicilina Cristalina y Cloranfenicol por

36 horas, luego se cambió a Ampicilina y Cloranfenicol. El paciente fallece al 5to. día de iniciados los síntomas. Autopsia: Cerebro, lesiones de meningitis purulenta, hematoma subdural, resto de vísceras normales.

DISCUSIÓN

El *Citrobacter* es un móvil, anaerobio facultativo bacilo gram negativo perteneciente a la *Salmonella* Arizona - *Citrobacter*, división de la *Enterobacteriaceae*. Las características de dicho microorganismo ya ha sido descrito en la introducción de este trabajo.

Otro medio de ayuda de diferenciación de la especie de *Citrobacter* son los modelos de susceptibilidad de antimicrobianos. En un estudio que realizó Sauthery col encontraron que la cepa de *c. diversus* fue resistente a la ampicilina 8 ug/ml (97.5o/o) y Carbenicilina 32 ug/ml (87.5o/o) y fue sensible a la Cefalotina 8 ug/ml (90o/o), en cambio el *C. Freundii* fue moderadamente susceptible a la Ampicilina 8 ug/ml (25o/o) y susceptible a Carbenicilina 8 ug/ml (90o/o) y resistente a Cefalosporina 8 mg/ml (92o/o) (4) (2). El *Citrobacter* es un germen que causa en el período neonatal sepsis y meningitis con necrosis cerebral extensa abscesos o quistes poroencefalia (1). Se ha demostrado al *Citrobacter*, como germen causante de epidemias en salas cunas y últimamente se han realizado varios estudios a este respecto. El mecanismo por el cual se desarrolla la epidemia no está completamente claro aunque un factor importante ha sido el papel que juega la contaminación de las manos en el personal de Salas Cunas. Los organismos gram negativos son responsables de una alta tasa de colonización e infección en estas unidades y frecuentemente son recuperados de las manos del personal, (5) a pesar de los mecanismos de antisepsia usados. Se ha visto que las manos del personal pueden servir no solo como vehículo pasivo en la transmisión masoconial de bacterias gram negativas sino también pueden constituirse en reservarlos de estos organismos (6).

La diseminación de la infección entre pacientes es alta y se ha sugerido que el portador intestinal de los niños es importante en la perpetuación del germen. El ombligo del niño es otro lugar donde más se encuentra el Citrobacter y un mecanismo de transmisión es de ombligo a manos de enfermera y de estas a ombligo, este dato es apoyado por el hecho de que se aisló más Citrobacter en el ombligo que en las heces (7). El Citrobacter Freundii se ha encontrado también en cremas, soluciones y jabones que usan las madres (3).

En nuestro caso particular la infección posiblemente tuvo punto de entrada en el ombligo, ya que los niños en la epidemia eran bañados en el mismo lugar y eran por lo demás niños que se habían quedado para recibir fototerapia, bastó que estuvieran horas en sala de Recién nacidos para que se contaminaran.

Fue posible recuperar el Citrobacter Freundii de la ingesta de niños bañados y limpiados con alcohol para hacer venopuntura de la femoral, asimismo se recuperó en heces. No se aisló de agua de incubadora ni otro sitio, creemos debido a que el microbio vive poco tiempo fuera de su habitat que es el intestino.

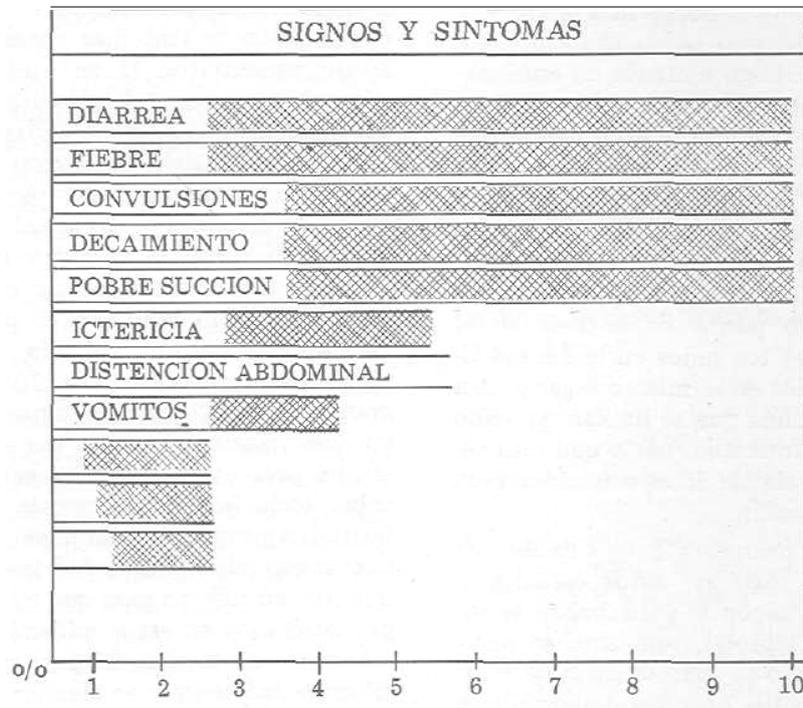
RESULTADOS:

De los 10 casos estudiados el 50o/o de los casos presentaron un peso mayor de 3,000 gm, el 30o/o un peso entre 1,500 a 2,500 gm y solo 20o/o peso entre 1,500 - 2,000 gm o sea que en un 80o/o se vio en niños nacidos a término, y solo 20o/o se vio en prematuros, es de hacer notar que en la primera epidemia la mayor parte de los casos atacó a R.N. normales y en la segunda a niños prematuros (fig. 4) En cuanto al Apgar el 70o/o fue de 5-7 y solo 30o/o de 7-10, lo cual demuestra que no hubo relación entre Apgar bajo y sepsis por Citrobacter. El otro parámetro que analizamos fue

el de ruptura de membranas y en este parámetro si encontramos un dato de significancia ya que en un 50o/o presentaron ruptura mayor de más de 24 hrs. (fig. 2) Dado que la infección fue intrahospitalario el período de aparición de síntomas nos indica que el 30o/o presentaron la enfermedad de 3-5 días, el 40o/o de 5-7 días y 30o/o de 7-9 días (fig. 3) ello se debe a que estos niños que pasaron a Sala de Recién Nacidos sufrían contaminación y posiblemente el período de incubación de la enfermedad fue de 4-5 días con la salvedad que una vez comenzados los síntomas la evolución hacia la gravedad era rápida y en promedio de 24 - 48 horas el niño fallecía. El 800/0 de niños fallecieron (8) y sólo 20o/o (2) se lograron salvar. Creemos que no hemos visto en nuestra sala una sepsis tan mortal como la que presenta el Citrobacter Freundii, y sobre todo la poca respuesta a la terapia instituida ya que aún con el uso del antibiótico apropiado el curso fue tan fulminante que no dio tiempo para que estos actuaran; por otro lado en estas epidemias murieron más niños un total de 19 pero debido a que faltaron exámenes y en algunos no aislamos bacterias se tuvieron que excluir, pero la sintomatología y el hecho de haber fallecido en estas epidemias nos hace pensar que tuvo que ser el mismo microorganismo. Los síntomas fueron los de una sepsis, pero como hemos dicho la rapidez hacia la letalidad le dan una característica especial. En forma invariable el 1000/0 presentaron diarrea, decaimiento, pobre succión, fiebre y convulsión, el 400/0 vómitos y el 50o/o distinción abdominal, el ataque principal fue al S.N.C., con meningitis lo cual explica los cuadros de fiebre convulsiones que acompañaron a la mayor parte de estos R.N. (ver cuadro No. 1).

Por otro lado se presentó leucocitosis de * 20,000 GR en 800/0 de los casos y solo 20o/o presentaron leucopenia.

INFECCIÓN POR CITROBACTER FREUNDH
SERVICIO DE RECIÉN NACIDOS I.H.S.S.



- * Pérdida conciencia
- ** Insuficiencia respiratoria
- *** Viceromegalia

Fig. 1. Cuadro comparativo de signos y síntomas en la infección por Citrobacter Freundii.

La característica esencial en el estudio de LCR fue una hipoglucorraquia severa que llegó a 5 mgso/o, una alta celularidad llegando en casos ser tan severa que dificultaba la salida del LCR por la aguja de punción, debido entre otros casos a la formación de absesos cerebrales, así mismo

se presentó unas proteínas sumamente elevadas (fig. 5-6).

El cultivo demostró el C. Freundii y una sensibilidad solo ala Amikasina, cefalotina, colistin, con resistencia a los demás antibióticos. Las medidas de control de las epidemias se describen en artículo aparte.

INFECCIÓN POR CITROBACTER FREEUNDII
SERVICIO DE RECIÉN NACIDOS I.H.S.S.

EDAD	INICIO DE SIGNOS	Y SINTOMAS
3 - 5 días	3 casos	(30o/o)
5 - 7 días	4 casos	(40o/o)
7 - 9 días	3 casos	(30o/o)

Fig. 3 Período de presentación de primeros signos y síntomas.

INFECCIÓN POR CITROBACTER FREEUNDII
SERVICIO DE RECIÉN NACIDOS I.H.S.S.

PESO DEL RECIEN NACIDOS	
1.000 — 1500 gms	2 (20o/o)
1,500 — 2000 gms	0 (0o/o)
2.000 — 2500 gms	3 (30o/o)
2.500 — 3000 gms	0 (0o/o)
3.000 — 3500 gms	5 (50o/o)

Fig. 4 Peso de Recién Nacidos con infección por Citrobacter Freundii.

INFECCIÓN POR CITROBACTER FREEUNDII
SERVICIO DE RECIÉN NACIDOS I.H.S.S.

RUPTURA DE MEMBRANAS		
0 — 12 horas de nacido	6 casos	(60o/o)
12 — 24 horas de nacidos	1 caso	(10o/o)
24 — 36 horas de nacidos	2 casos	(20o/o)
Más de 36 horas de nac.	1 caso	(10o/o)

Fig. 2 Relación entre has de ruptura de membranas e infección por Citrobacter Freundii.

RESUMEN

Se presentan 10 casos de infección por *Citrobacter Freundii*, caracterizados por fiebre, convulsiones, diarrea, decaimiento, pobre succión ictericia, distensión abdominal, vómitos, pérdida de conciencia insuficiencia respiratoria y viceromegalia, en un 800/0 eran niños de peso sobre los 2000 gm y edad gestacional de 40 semanas y solo 200/0 fueron de bajo peso prematuros.

Se encontró que en un 300/0 tuvieron ruptura de membranas de + de 24 hrs. En un 700/0 los síntomas comenzaron después de 5 días de nacidos

siendo el primer síntoma diarrea un 1000/0 tuvieron compromiso de S.N.C., con meningitis que se caracterizó por pleocitosis hipoglucoorraquia que llegó a valores tan bajos con 5 mgs o/o, la evolución hacia la muerte fue rápida una vez instalados los síntomas, solo 2 niños se lograron salvar y los 8 restantes fallecieron. El aislamiento del *Citrobacter Freundii* se hizo en sangre, LCR y heces y en un estudio epidemiológico se logró aislar de la ingesta de un Recién Nacido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogel Laurence C., Ferguson Laurence, Gotoff Samuel "Citrobacter infections of the central nervous system in early infancy" The Journal of Pediatrics July 1978 (86-88).
2. Jones Stephen R., Ragsdale ARuth and Col. "Clinical and Bacteriologic observation on a recently recognized species of enterobacteriaceas, *Citrobacter diversus*" The Journal of infectious diseases Vol. 128 No. 4 Oct. 1973 (563 - 565).
3. Gross R. J., Rowe B., and Easton J. A. "Neonatal meningitis caused by *Citrobacter Koseri*" J. path., 1973, 26 (138-139).
4. Southern Paul M., M.D. Jr. and Bagby Mary K., B.S. "Antimicrobial susceptibility patterns (antibiograms) as an aid in differentiating *Citrobacter* species". AjCP February 1977.
5. Parry Michael F. and col. "Gram-negative sepsis in neonates: A nursery outbreak due to hand carriage of *Citrobacter diversus*" Pediatrics Vol. 65 No. 6 June 1980, pag. 1105-1109.
6. Knittle Mary A., Eitzeman Donald V. and Baer Hermán.- "Role of hand contamination of personnel in the epidemiology of Gram-negative nosocomial infections" The Journal Pediatrics, March 1978, Vol. 86, No. 3 pag. 433-437.
7. Goldmann Donald A., Leclair Jeanne and Macone Ann "Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. The Journal of Pediatrics, August 1978, Vol. 93 No. 2 pag. (288 - 293).