

Infecciones por *Elizabethkingia* spp. en un hospital universitario: coinfección con SARS-CoV-2 y primer reporte de *Elizabethkingia anophelis* en Chile

Elizabethkingia spp. infections in a university hospital: coinfection with SARS-CoV-2 and first report of *Elizabethkingia anophelis* in Chile

Tomás Reyes Barros¹, Javier Uribe Monasterio², Vicente Gándara Fuenzalida³, Francisca Pinochet Valenzuela³, Tatiana Yáñez Ferrada², Patricia García Cañete⁴, Claudia Castillo Vega⁵, Myriam Lam Esquenazi⁵, Elías Pizarro Henríquez⁵ y Óscar Corsi Sotelo²

¹Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

²Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

³Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

⁴Departamento de Laboratorios Clínicos. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

⁵Laboratorio de Microbiología, Red de Salud UC-CHRISTUS. Santiago de Chile.

Los autores declaran que no hubo aportes financieros externos en la realización de este trabajo ni presentan conflictos de intereses.

Recibido: 25 de julio de 2021 / Aceptado: 5 de octubre de 2021

Resumen

Introducción: *Elizabethkingia* es un género de bacterias gramnegativas cuya relevancia como patógeno oportunista en hospederos inmunocomprometidos y pacientes críticos ha sido reconocida progresivamente en los últimos años. Este género está compuesto principalmente por *E. meningoseptica*, *E. anophelis* y *E. miricola*. Si bien inicialmente *E. meningoseptica* fue considerada la especie patógena más relevante, gracias a los avances en las técnicas de identificación microbiológica se ha reconocido a *E. anophelis* como el principal patógeno de este grupo. **Objetivo:** Caracterizar los casos de infecciones por *Elizabethkingia* spp. en una red de salud y realizar una breve revisión de esta infección. **Material y Métodos:** Se realizó una revisión de los cultivos positivos para *Elizabethkingia* spp. en el Laboratorio de Microbiología de la Red de Salud UC-CHRISTUS (Chile) entre los años 2017 y 2021. **Resultados:** Se obtuvo 17 cultivos positivos correspondientes a siete casos clínicos, todos procedentes de un hospital universitario. Todos los casos poseían factores de riesgo conocidos de infección por *Elizabethkingia* spp. incluyendo uso de antimicrobianos recientes, por ejemplo, el uso previo de carbapenémicos en 85,7% de los pacientes. Cuatro casos se presentaron en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, una coinfección no previamente reportada en la literatura. *Elizabethkingia anophelis* fue identificada mediante secuenciación de ARN ribosomal en 80% de las cepas recuperadas, lo que corresponde al primer reporte de

Abstract

Background: *Elizabethkingia* is a genus of gramnegative bacteria whose relevance as an opportunistic pathogen in immunosuppressed hosts and critically ill patients has been progressively recognized in recent years. This genus is mainly composed of *E. meningoseptica*, *E. anophelis*, and *E. miricola*. Although *E. meningoseptica* was initially reported as the most relevant pathogenic species, thanks to advances in microbiological identification techniques *E. anophelis* has been recognized as the main pathogen of this group. **Aim:** To characterize *Elizabethkingia* spp.'s infections in a health network and make a brief review of this infection. **Method:** We conducted a review of clinical cultures that were positive for *Elizabethkingia* sp. in the Microbiology Laboratory of the UC-CHRISTUS Health Network (Chile), between 2017 and 2021. **Results:** Seventeen positive cultures were obtained corresponding to seven clinical cases, all originating from a university hospital. All cases had known risk factors for *Elizabethkingia* sp. infection, including recent use of antibiotics. Notably, previous use of carbapenems was present in 85.7% of the patients. Four cases occurred in patients with SARS-CoV-2 pneumonia, a coinfection not previously reported in the literature. *Elizabethkingia anophelis* was identified by ribosomal RNA sequencing in 80% of the recovered strains, which corresponds to the first report of this species in Chile. **Conclusion:** We report the clinical experience of a university hospital with infections by *Elizabethkingia* spp., including the first cases of

Correspondencia a:

Óscar Corsi Sotelo (ORCID: 0000-0002-3631-9326)

ofcorsi@uc.cl

esta especie en Chile. **Conclusión:** Comunicamos la experiencia clínica de infecciones por este género en un hospital universitario de Chile, incluyendo los primeros casos de coinfección en pacientes cursando neumonía por SARS-CoV-2 y la primera identificación de *Elizabethkingia anophelis* en Chile.

Palabras clave: *Elizabethkingia meningoseptica*; *Elizabethkingia anophelis*; *Flavobacteriaceae*; infección asociada a atención de salud; control de infecciones intrahospitalarias; coinfecciones SARS-CoV-2.

coinfection in patients with SARS-CoV-2 pneumonia and the first identification of *Elizabethkingia anophelis* in Chile.

Keywords: *Elizabethkingia meningoseptica*; *Elizabethkingia anophelis*; *Flavobacteriaceae*; cross infection; infection control; SARS-CoV-2 co-infection.

Introducción

Las bacterias que conforman el género *Elizabethkingia* son bacilos gramnegativos no fermentadores, ampliamente distribuidos en la naturaleza¹⁻⁴. La especie más conocida de este género es *Elizabethkingia meningoseptica* identificada en 1959 por la Dra. Elizabeth King como causa de meningitis en lactantes¹. Sin embargo, los avances en las técnicas de identificación microbiológica han permitido distinguir a *Elizabethkingia anophelis* como la especie dominante en las series clínicas⁵.

Actualmente, *Elizabethkingia* spp. son consideradas patógenos oportunistas de importancia clínica por su capacidad de generar enfermedad en personas inmunocomprometidas y en pacientes hospitalizados en unidades de paciente crítico^{1,4}, además de originar brotes asociados a la atención de salud^{6,7}.

A conocimiento de los autores, hasta ahora sólo se había reportado un caso en Chile de infección por *E. meningoseptica*⁸. El objetivo de este trabajo es caracterizar los casos de infecciones por especies del género *Elizabethkingia* en una red de salud universitaria y realizar una breve revisión de las particularidades de esta infección.

Métodos

Utilizando la base de datos del Laboratorio de Microbiología de la Red de Salud UC-CHRISTUS se buscaron cultivos positivos para *Elizabethkingia* spp. obtenidos de muestras clínicas entre el 1 de mayo de 2017 y el 30 de junio de 2021.

La identificación de género se realizó mediante MALDI-TOF (del inglés *Matrix-Assisted Laser Desorption/ Ionization-Time Of Flight*). Cuando fue posible se procedió a recuperar la cepa e identificarla a nivel de especie mediante secuenciación del gen que codifica para el ARN 16S del ribosoma. La secuencia de pares de bases obtenida se comparó con la base de datos GenBank® (disponible en <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Las pruebas de susceptibilidad reportadas en este trabajo se realizaron mediante técnica de dilución en agar y se utilizaron los puntos de corte sugeridos por el *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) para “*Other Non-Enterobacterales*”⁹.

Luego se revisaron las fichas clínicas y se resumieron los antecedentes de cada caso, tras lo cual se eliminaron los identificadores de pacientes. Se calcularon medidas de resumen de las variables identificadas, específicamente mediana y rango intercuartil 25-75% (RIC).

El trabajo contó con la aprobación del Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resultados

En el período señalado se encontraron 17 cultivos positivos para *Elizabethkingia* spp., todos provenientes del Hospital Clínico de la Red de Salud UC-Christus. Los cultivos correspondieron a muestras de siete pacientes, seis de los cuales estuvieron hospitalizados durante el período 2020-2021 (Figura 1).

En la Tabla 1 se describen las principales características de los pacientes incluidos. La mediana de edad fue de 68 años (RIC: 45-78 años), y predominó el sexo masculino (71,4%).

Respecto a los factores de riesgo de infección por *Elizabethkingia* spp., el 71,4% tenían antecedente de estadía en Unidad de Paciente Crítico (UPC) y ventilación mecánica invasiva (VMI), mientras que uno (caso 6) requirió además conexión a oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). En 85,7% de los pacientes se encontró el antecedente de instalación de catéter venoso central (CVC). Seis pacientes (85,7%) se consideraron inmunocomprometidos, cuatro de los cuales recibieron corticosteroides (dosis equivalente a prednisona 20 mg por siete días o mayor) el último mes previo al cultivo. Además, dos pacientes presentaron el antecedente de uso de quimioterapia citotóxica hasta seis meses previos al cultivo (casos 4 y 5), uno recibió tocilizumab en contexto de neumonía por SARS-CoV-2 (causante de COVID-19) 17 días antes del cultivo (caso 2) y en un caso se diagnosticó infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) durante la hospitalización (caso 6) con un recuento de linfocitos-T CD4 de 381 céls./mL. Todos los casos identificados tenían el antecedente de uso de antimicrobianos dentro de los tres meses anteriores al cultivo, destacando el uso de al menos una dosis de carbapenémicos en seis de ellos (85,7%). Cuatro casos de infección por *Elizabethkingia* sp. (57,1%) ocurrieron en pacientes que cursaban una infección respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2.

Considerando cada frasco de hemocultivo por separado, 11 de los 17 cultivos fueron hemocultivos (correspondientes a tres pacientes), cinco fueron de vía aérea (uno obtenido mediante lavado broncoalveolar (LBA), tres mediante aspirado endotraqueal y uno mediante expectoración) y uno fue urocultivo (Figura 1). En suma, en tres de los siete casos (42,9%) se identificó *Elizabethkingia* sp. en hemocultivo, en cuatro (57,1%) en muestra respiratoria (uno con bacteriemia secundaria) y en uno en urocultivo (Tabla 2).

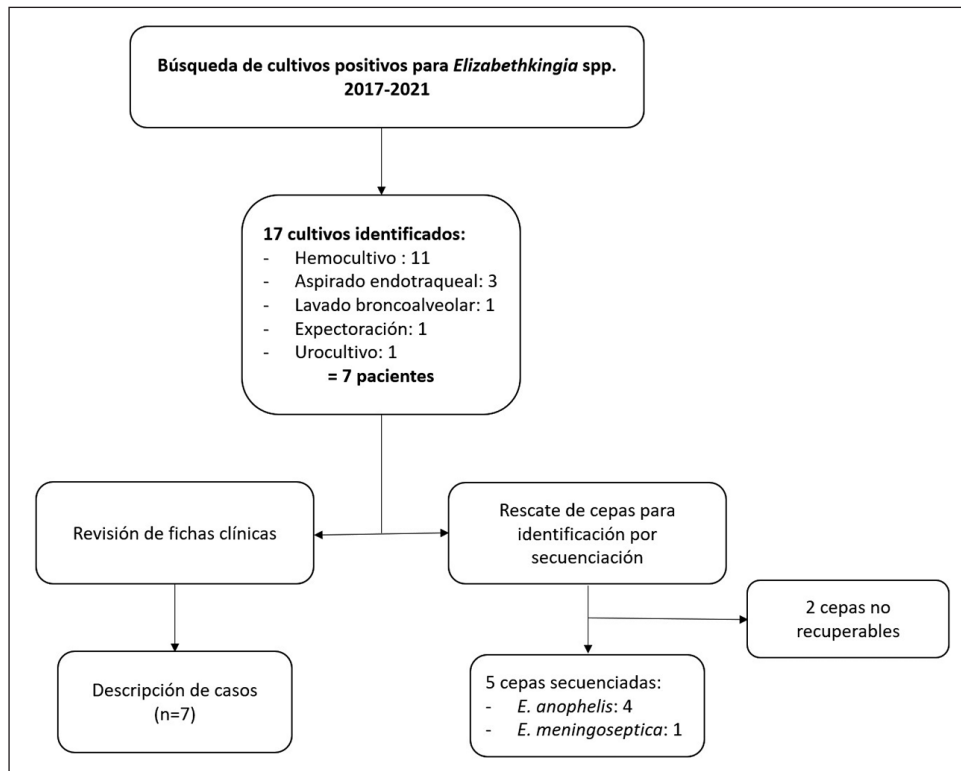


Figura 1. Se buscaron cultivos positivos para *Elizabethkingia* spp. entre mayo de 2017 y junio de 2021. Cada frasco de hemocultivo se consideró por separado. Se identificaron 17 cultivos correspondientes a 7 pacientes. Se procedió a revisión de fichas clínicas para la descripción de los casos y se rescataron las cepas para identificación por biología molecular. Dos cepas no pudieron ser recuperadas, 4 cepas se identificaron como *Elizabethkingia anophelis* y 1 cepa se identificó como *Elizabethkingia meningoseptica*.

En la Tabla 2 se describen las principales características de la infección por *Elizabethkingia* sp. en esta serie. Sólo un caso (caso 5) se consideró una infección adquirida en la comunidad y fue diagnosticada el primer día de hospitalización. Este caso correspondió a una infección urinaria asociada a nefrostomía. En los otros seis casos la infección por *Elizabethkingia* sp. se diagnosticó durante la hospitalización, tras una mediana de 27,5 días de estadía hospitalaria (RIC: 14-40 días). Sólo uno de los tres casos con hemocultivos positivos fue considerado una infección asociada a la presencia de CVC según criterio clínico. El tiempo de positividad del primer hemocultivo de cada paciente fue de 14,4; 15 y 20,1 horas. El hemocultivo más tardío identificado entre todos los casos fue a las 36 horas. El detalle de los cultivos incluidos en esta serie se encuentra en la Tabla 3.

Sólo en uno de los casos el equipo tratante no le atribuyó un rol patógeno a la presencia de *Elizabethkingia* sp. (caso 4, muestra de expectoración). En el resto de los casos, el antimicrobiano más utilizado para el tratamiento de la infección por *Elizabethkingia* sp. fue piperacilina/tazobactam (Tabla 2). En dos casos, el tratamiento indicado se consideró inadecuado (casos 2 y 5). En el caso 2, tras identificarse bacilos gramnegativos en hemocultivos se inició de forma empírica imipenem, que no tiene actividad contra el género *Elizabethkingia*, y amikacina, a la que

Tabla 1. Descripción de la muestra

	n = 7	
Edad (años) (promedio, DE)	63,42	17,9
Sexo masculino (n, %)	5	71,43
Estadía en UCI (n, %)	5	71,43
Uso de VMI (n, %)	5	71,43
Uso de ECMO (n, %)	1	14,29
Uso de CVC (n, %)	6	85,71
Inmunosupresión (n, %)	6	85,71
Uso de corticosteroides (n, %)	4	57,14
Tocilizumab	1	14,29
Quimioterapia	2	28,57
Infección por VIH sin terapia antirretroviral	1	14,29
Uso de antibióticos previo a la infección (n, %)	7	100
Ceftriaxona	2	28,57
Piperacilina/tazobactam	3	42,86
Carbapenémico	6	85,71
Vancomicina	2	28,57
Infección por SARS-CoV-2	4	57,14

CVC: catéter venoso central, DE: desviación estándar, ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VIH: virus de la Inmunodeficiencia Humana, VMI: ventilación mecánica invasiva.

Tabla 2. Características de infección por *Elizabethkingia* sp.

Diagnóstico	n = 7	%/RIC	Rango
Infección comunitaria (n, %)	1	14,3	
Infección adquirida durante la hospitalización (n, %)	6	85,7	
Días de hospitalización antes de infección (días) (mediana, RIC) n=6*	27,5	14-40	12-42
Muestra microbiológica	n = 7	%	
Hemocultivo (n, %)	3	42,9	
Infección asociada a CVC	1		
Foco pulmonar†	1		
Sin foco identificado	1		
Muestra respiratoria (n, %)	4	57,1	
Cultivo LBA†	1		
Cultivo aspirado endotraqueal	2		
Cultivo expectoración	1		
Urocultivo (n, %)	1	14,3	
Tiempo de positividad del primer hemocultivo (horas) (mediana) n = 3	15		13,9-20,1
Tiempo de positividad del hemocultivo más tardío (horas) (mediana) n = 3	23		15,5-36,0
Evolución	n = 7	%	
Casos en que se le dio rol patógeno a <i>Elizabethkingia</i> sp. (n, %)	6	85,7	
Tratamiento indicado (n, %)	n = 7		
No se indicó tratamiento	1	14,3	
Piperacilina/tazobactam	3	42,9	
Cotrimoxazol	1	14,3	
Imipenem	2	28,6	
Desenlace (n, %)	n = 7		
Alta	4	57,1	
Fallece	2	28,6	
Continúa hospitalizado	1	14,3	

CVC: Catéter venoso central, LBA: Lavado broncoalveolar. *En 1 caso la infección se diagnosticó en el servicio de urgencia (adquirida en la comunidad) por lo que no se consideró para este cálculo. †En 1 caso se identificó *Elizabethkingia* sp. tanto en hemocultivo como en muestra respiratoria.

finalmente fue resistente. El paciente finalmente falleció antes de conocerse el antibiograma. En el caso 5 se indicó imipenem por la presencia de *Enterobacter cloacae* en el mismo urocultivo obtenido de nefrostomía en que se identificó *Elizabethkingia* sp. A pesar de ello, el paciente evolucionó de forma favorable.

En esta serie, cuatro pacientes lograron el alta hospitalaria (57,1%; mediana de estadía hospitalaria: 36 días, RIC 18,5-52 días), dos fallecieron durante la hospitalización (casos 2 y 4) (28,6%; estadía hospitalaria de 22 y 83 días, respectivamente) y uno aún se encontraba hospitalizado

al momento del cierre del estudio, tras 50 días de estadía hospitalaria (caso 7).

En la Tabla 4 se describen las especies identificadas en esta serie. No se logró recuperar el cultivo para identificación de especie en dos casos (caso 1 y 5). En cuatro casos (80%) se identificó *E. anophelis* (casos 3, 4, 6 y 7). La especie identificada en el caso restante fue *E. meningoseptica* (caso 2).

El resumen de la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas incluidas en esta serie se encuentra en la Tabla 5. Todas las cepas estudiadas mostraron susceptibilidad

Tabla 3. Detalle de cultivos incluidos en cada caso clínico

Paciente	Sitio de muestra	n de cultivos positivos	Tiempo (horas) o UFC	Especie	Otra bacteria identificada
Caso 1	HC de CVC	2/2	15 h / 15 h	No determinada	-
	HC Periférico	1/2	36 h		-
Caso 2	HC de CVC	2/2	23 h / 20,1 h	<i>E. meningoseptica</i>	-
	HC Periférico	2/2	22,8 h / 22,8 h		-
Caso 3	HC Periférico	4/4	14,4 h / 15,5 h / 14,3 h / 13,9 h	<i>E. anopheles</i>	<i>Acinetobacter</i> sp.
	LBA	1/1	1.000 UFC/mL		<i>Klebsiella pneumoniae</i> 4.000 ufc/mL
Caso 4	Expectoración	1/1	Regular cantidad	<i>E. anopheles</i>	-
Caso 5	Orina por nefrostomía	1/1	> 100.000 ufc/mL	No determinada	<i>Enterobacter cloacae</i> 50.000 ufc/mL
Caso 6	Aspirado endotraqueal	1/1	> 2.000.000 ufc/mL	<i>E. anophelis</i>	-
Caso 7	Aspirado endotraqueal	1/1	> 2.000.000 ufc/mL	<i>E. anophelis</i>	-
	Aspirado endotraqueal	1/1	> 2.000.000 ufc/mL		<i>Staphylococcus aureus</i> 500.000 ufc/mL

HC: hemocultivo, LBA: lavado broncoalveolar, ufc: unidades formadoras de colonia, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, UTI: Unidad de Tratamiento Intermedio.

Tabla 4. Identificación de especie de *Elizabethkingia* sp.

Especie del total de casos	(n, %)	n = 7	
Cepa no recuperada	(n, %)	2	28,6
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	(n, %)	1	14,3
<i>Elizabethkingia anophelis</i>	(n, %)	4	57,1
Especie entre cepas recuperadas	(n, %)	n = 5	
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	(n, %)	1	20
<i>Elizabethkingia anophelis</i>	(n, %)	4	80

a piperacilina/tazobactam y cefoperazona/sulbactam. Una cepa fue susceptible a cotrimoxazol (caso 3). No se demostró susceptibilidad a ninguno de los otros antimicrobianos estudiados.

Discusión

Elizabethkingia sp. es un bacilo gramnegativo aerobio estricto, indol positivo, no fermentador de glucosa, oxidasa, ureasa y catalasa positivas, de amplia distribución ambiental¹⁻³. Ha sido aislado en agua, suelo, animales acuáticos, anfibios e insectos⁴. Su nombre actual fue escogido en honor a la Dra. Elizabeth King, microbióloga norteamericana que describió por primera vez la asociación de esta bacteria (en ese tiempo conocida como

Flavobacterium meningosepticum) con meningitis en lactantes^{1,10,11}.

El género *Elizabethkingia* pertenece al orden de los Flavobacteriales, familia *Flavobacteriaceae*. El año 2005 un análisis filogenético permitió reclasificar a *E. meningoseptica* y *E. miricola* desde el género *Chryseobacterium*¹¹. El género *Elizabethkingia* incluye a las especies *E. meningoseptica*, *E. miricola* y *E. anophelis*, entre otras, pero estas tres son las de mayor importancia clínica. *Elizabethkingia anophelis* es una nueva especie identificada el año 2011 en el intestino del mosquito *Anopheles gambiae*¹² y que el 2016 causó un brote comunitario en los estados de Wisconsin, Illinois y Michigan (E.U.A.) cuya fuente aún se encuentra en investigación^{13,14}. Más aún, revisiones ulteriores han sugerido que *E. anophelis* es el patógeno humano prevalente de este género, en lugar de *E. meningoseptica* como se creía previamente⁵.

El diagnóstico microbiológico requiere siembra en agar sangre y agar chocolate, donde se aprecian colonias pigmentadas de color amarillo o sin pigmentación. En agar MacConkey, en cambio, presenta escaso o nulo crecimiento¹⁰. La identificación a nivel de género se puede obtener mediante pruebas bioquímicas o métodos automatizados como la espectrometría de masas (MALDI-TOF)^{2,10,15}. Sin embargo, la identificación de especie por estos métodos ha mostrado una alta tasa de errores, principalmente al identificar erróneamente a *E. anophelis* como *E. meningoseptica*¹. En el caso de MALDI-TOF,

Tabla 5. Susceptibilidad antimicrobiana de casos cepas de *Elizabethkingia* sp.

Paciente	Especie	Cefta-zidima	Cefepime	Cefoperazona/Sulbactam	Piperacilina/Tazobactam	Imipenem	Meropenem	Amikacina	Gentamicina	Ciprofloxacina	Cotrimoxazol
Caso 1: HC de CVC	No determinada	R	R	S	S	R	R	I	R	R	R
Caso 2: HC	<i>E. meningoseptica</i>	R	I	S	S	R	R	R	R	I	R
Caso 3: LBA	<i>E. anophelis</i>	R	I	S	S	R	R	R	R	I	S
Caso 4: Expectoración	<i>E. anophelis</i>	R	I	S	S	R	R	R	I	R	R
Caso 5*: Orina	No determinada										
Caso 6: Aspirado endotraqueal	<i>E. anophelis</i>	R	I	S	S	R	R	R	I	R	R
Caso 7: Aspirado endotraqueal	<i>E. anophelis</i>	R	I	S	S	R	R	R	R	I	R
Susceptible (n/total)		0/6	0/6	6/6	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6

*No fue posible obtener un antibiograma confiable ya que presencia de *Enterobacter cloacae* en la misma muestra no permitió distinguir adecuadamente susceptibilidad de *Elizabethkingia* sp. CVC: catéter venoso central, HC: hemocultivo, LBA: lavado broncoalveolar.

el uso de una base de datos extendida puede facilitar la identificación de especie^{2,16}. Alternativamente, en estudios de investigación se ha utilizado la secuenciación del ARN ribosomal 16S, de la subunidad-β de la ARN polimerasa o del genoma completo^{17,18}, lo que permite la identificación de especie con mayor exactitud.

Las técnicas de identificación bacteriana más disponibles en Chile no permiten una identificación precisa de especie para este género bacteriano; sin embargo, la clara predominancia de *E. anophelis* por sobre *E. meningoseptica* en nuestra serie es consistente con lo descrito en el medio internacional por lo que no sería extraño que esta relación se mantuviera en el resto del país.

Se cuenta con escasa información epidemiológica de las infecciones por *Elizabethkingia* spp.; no obstante, se ha reportado un aumento de su incidencia particularmente en UPC^{1,2,4,10,19,20}. Desafortunadamente, no existen datos chilenos y a conocimiento de los autores, ésta es la primera serie de casos nacional.

Los factores de riesgo conocidos predisponentes a infección por *Elizabethkingia* sp. son: internación en UPC, hospitalización prolongada, uso de inmunosupresores, presencia de dispositivos invasivos, presencia de enfermedades crónicas y el uso previo de antimicrobianos^{1,4}. Se ha descrito que este último factor de riesgo está presente en hasta 87% de los casos de infección por *Elizabethkingia* sp, predominando el uso previo de piperacilina/tazobactam y meropenem¹⁰. En esa misma línea, en esta revisión los siete casos incluidos presentaron los factores de riesgos descritos para esta infección, destacando el antecedente

de uso de carbapenémicos en 85,7% de los casos. Nuestra experiencia refuerza el concepto que *Elizabethkingia* sp. se comporta como un patógeno oportunista.

A lo anterior se suma el primer reporte de infecciones por *Elizabethkingia* sp. en pacientes cursando con COVID-19. Si bien esto probablemente sea una consecuencia de la concentración de factores de riesgo en los pacientes, no podemos descartar que la infección por SARS-CoV-2 sea un nuevo factor de riesgo.

Dentro de los factores de patogenidad más reconocidos del género *Elizabethkingia* está su capacidad de formar biopelícula, lo que permite su adhesión a superficies inertes y dificulta su eliminación^{1,21}. Este factor, sumado a la resistencia de esta especie a los desinfectantes clorados^{1,4,17}, explica, en parte, que una proporción significativa de los casos ocurra como brotes asociados a la atención de salud^{6,7} a consecuencia de la contaminación del suministro de agua potable, instrumental médico o soluciones salinas o lipídicas. En nuestra serie, los casos se concentraron en el último año; sin embargo, más allá de compartir algunos de los factores de riesgo mencionados, por el momento no se ha identificado una relación directa entre los casos que permita suponer la existencia de un brote intrahospitalario. Una hipótesis que podría explicar lo anterior es que el aumento de camas de UPC en contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 implicó un alza en el número de pacientes que agrupaban múltiples factores de riesgo para infección por *Elizabethkingia* sp.

La forma de presentación más frecuente en adultos es bacteriemia y se ha descrito que entre 5 y 20% de ellas

son polimicrobianas⁴. Se han reportado otras múltiples localizaciones, tales como meningitis neonatal, neumonía asociada a ventilación mecánica, endocarditis^{1,21}. Es importante señalar que el rol de *Elizabethkingia* sp. en la vía aérea de pacientes en ventilación mecánica debe ser analizado según el contexto clínico ya que en algunos casos podría sólo representar colonización, tal como se procede frente a otros microorganismos.

En nuestra serie, las presentaciones clínicas más frecuentes fueron infección de vía aérea y bacteriemia, con tres casos cada una. Además, se encontró un cuarto cultivo de vía aérea al cual no se le asignó un rol patógeno. Por otra parte, destacó un caso de infección pulmonar concomitante a bacteriemia polimicrobiana (caso 3). Reportamos también un caso con aislamiento de *Elizabethkingia* sp. en muestra de orina de un paciente con nefrostomía, en coinfección con *Enterobacter cloacae*. La vía urinaria no es un sitio frecuente de infección por este género bacteriano, y en este caso, no es posible afirmar con certeza si los microorganismos identificados fueron causantes del cuadro clínico o representaban sólo colonización del catéter de nefrostomía. El hecho de que el paciente haya evolucionado favorablemente a pesar de recibir un carbapenémico (que no tiene actividad contra *Elizabethkingia*), sugiere que *Enterobacter cloacae* fue el patógeno principal, a pesar de no predominar en el urocultivo (Tabla 3).

La principal dificultad en el tratamiento de las infecciones por *Elizabethkingia* sp. es su resistencia intrínseca a múltiples clases de antimicrobianos^{22,23}, aunque este patrón varía entre distintas cepas y también se ha descrito variabilidad geográfica². Esto puede estar determinado, en parte, por las limitaciones que han mostrado las técnicas de difusión en agar, epsilometría (E-Test®) y dilución en agar para esta especie, considerándose de elección la técnica de microdilución en caldo cuando está disponible². *Elizabethkingia meningoseptica* posee resistencia intrínseca a carbapenémicos, determinada por la presencia de dos β -lactamasas cromosomales de clase B (metalo- β -lactamasas, MBL) denominadas BlaB y GOB. Llamativamente, *Elizabethkingia* es el único género bacteriano conocido que posee dos MBL cromosomales²⁴. Por su parte, la resistencia al resto de los β -lactámicos estaría determinada principalmente por la presencia de una β -lactamasa de espectro extendido de clase D denominada CME, lo que explica la efectividad de piperacilina/tazobactam a pesar de la coexistencia de una MBL²⁴.

Elizabethkingia meningoseptica presenta susceptibilidad variable a piperacilina (15-65%), piperacilina/tazobactam (5-100%), ciprofloxacina (10-23%), levofloxacina (20-55%), cotrimoxazol (6-10%) y minociclina (60-100%)^{2,25,26}. Estos antimicrobianos son, en general, también activos contra *E. anophelis*, teniendo ambas especies buena tasa de susceptibilidad a minociclina, doxiciclina y piperacilina/tazobactam²⁷⁻²⁹. Un estudio reportó

menores tasas de susceptibilidad de *E. meningoseptica* a piperacilina/tazobactam, minociclina y levofloxacina²⁷, mientras que otros no encontraron estas diferencias^{28,29}.

Es interesante destacar que algunas cepas de *Elizabethkingia* sp. pueden ser susceptibles *in vitro* a agentes antimicrobianos empleados comúnmente contra infecciones por grampositivos como glicopéptidos y rifampicina; sin embargo, su rol terapéutico no está claro^{24,30}. En una revisión reciente de 22 cepas australianas de *Elizabethkingia* spp. (principalmente *E. anophelis*) se reporta que todos los aislados tuvieron CIM a vancomicina en el rango alto (8 a 64 μ g/ml) y 21 poseían el gen *vanW* de resistencia a vancomicina, por lo que desaconsejan esta terapia²².

En nuestra serie los únicos antimicrobianos que mostraron actividad *in vitro* de forma consistente en todos los casos fueron piperacilina/tazobactam y cefoperazona/sulbactam por lo que estos serían una opción de terapia empírica razonable, pudiendo también asociarse un segundo antimicrobiano hasta contar con los resultados de las pruebas de susceptibilidad. De todos modos, se recomienda que la antibioterapia sea guiada por antibiograma. La asociación de antimicrobianos una vez que se cuenta con la susceptibilidad *in vitro* no cuenta con estudios clínicos que la respalden, pero un estudio reciente con aplicación en un modelo animal³¹ identificó que la asociación de minociclina con quinolonas (especialmente levofloxacina) podría ser la de mayor potencia terapéutica. Es importante destacar la importancia, además, de considerar el retiro de todo dispositivo médico que pudiera estar involucrado en el proceso infeccioso.

En cuanto al pronóstico, nuestra serie presentó una proporción de defunciones durante la estadía hospitalaria de 28,6%, similar a los resultados reportados en la literatura médica. Se describe que la mortalidad a los 14 días alcanza entre 33 y 52%, en pacientes que cursan una infección por *E. meningoseptica*⁴. Por su parte, la mortalidad asociada a la infección por *E. anophelis* se ha descrito entre 25 y 30%^{23,32}. Algunos de los factores de riesgo de mal pronóstico son la presencia de bacteriemia polimicrobiana, inmunosupresión, falla del tratamiento en las primeras 72 h e infecciones previas durante la estadía¹. Si bien el perfil de resistencia antimicrobiana puede explicar en parte el mal pronóstico, la presencia de los factores de riesgo antes mencionados puede configurar un escenario adverso por sí mismo¹. En relación a lo anterior, los dos pacientes fallecidos en nuestra serie (casos 2 y 4) presentaban condiciones desfavorables previas a la infección por *Elizabethkingia* sp., la que pudo contribuir como uno de los determinantes del desenlace clínico.

La primera fortaleza de este estudio es su aporte al conocimiento de *Elizabethkingia* spp. en Chile, alertando tempranamente de un patógeno emergente que probablemente será más frecuente en algunos años. Es más, se reportan dos situaciones inéditas: la identificación de *E.*

anophelis en Chile y la coinfección con SARS-CoV-2. A lo anterior se suma la certeza de los resultados gracias al uso de una base de datos completa y actualizada de ARN de la subunidad 16S ribosomal. Por último, se describió la experiencia real del equipo de salud ante una infección novedosa, con sus aciertos y errores, a partir de la cual se pudieron obtener lecciones para futuros casos.

No obstante, la naturaleza retrospectiva del presente estudio limitó la capacidad de análisis, por ejemplo, ante la imposibilidad de recuperar los cultivos para identificación de especie en dos casos. Por otra parte, el acotado tamaño muestral alcanzado, a pesar de incluir todos los cultivos positivos en una red de salud chilena, restringe la validez externa del trabajo. Frente a esto, surge la oportunidad de un trabajo colaborativo entre centros para estudiar este género emergente y otros.

Conclusiones

El aumento de pacientes con múltiples factores

de riesgo para infecciones por bacterias del género *Elizabethkingia* obliga a los equipos de salud a estar preparados para iniciar terapia empírica contra este microorganismo en caso de identificarse. En infecciones graves será razonable utilizar dos agentes con potencial actividad hasta el resultado del antibiograma.

Además, a nivel institucional es relevante vigilar la aparición de microorganismos oportunistas como *E. meningoseptica* y *E. anophelis* con el objetivo de detectar eventuales brotes precozmente. Para esto, lo primero es conocer a este infrecuente género bacteriano y su capacidad de generar infecciones en pacientes con factores de riesgo.

En este trabajo comunicamos la experiencia clínica de infecciones por el género *Elizabethkingia* en un hospital universitario de Chile. Además, a conocimiento de los autores, presentamos los primeros casos de infección en pacientes cursando infección por COVID-19 y la primera identificación y descripción de infecciones por *E. anophelis* en Chile.

Referencias bibliográficas

- Jean S, Lee W, Chen F, Ou T, Hsueh P. *Elizabethkingia meningoseptica*: an important emerging pathogen causing healthcare-associated infections. *J Hosp Infect*. 2014; 86: 244-9. doi: 10.1016/j.jhin.2014.01.009.
- Lin J-N, Lai C-H, Yang C-H, Huang Y-H. *Elizabethkingia* infections in humans: from genomics to clinics. *Microorganisms*. 2019; 7: 295. doi: 10.3390/microorganisms7090295.
- Echeverri M, Ospina S. Bacteriemia por *Elizabethkingia meningoseptica* en paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Infectio*. 2010; 14: 227-31. <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v14n3/v14n3a10.pdf>
- Aldoghaim F, Kaabia N, Alyami A, Alqasim M, Ahmed M, Al Aidaroos A, et al. *Elizabethkingia meningoseptica* (*Chryseobacterium meningosepticum*) bacteraemia: a series of 12 cases at Prince Sultan Military Medical City KSA. *New Microbes New Infect*. 2019; 32: 100617. doi: 10.1016/j.nmni.2019.100617.
- Janda J, López D. Mini review: New pathogen profiles: *Elizabethkingia anophelis*. *Diagn Microb Infect Dis*. 2017; 88: 201-5. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.03.007.
- Weaver K, Jones R, Albright R, Thomas Y, Zambrano C, Costello M, et al. Acute emergence of *Elizabethkingia meningoseptica* infection among mechanically ventilated patients in a long-term acute care facility. *Infect Cont Hosp Ep*. 2010; 31: 54-8. doi: 10.1086/649223.
- Pereira G, García D, Abboud C, Barbosa V, da Silva P. Nosocomial infections caused by *Elizabethkingia meningoseptica*: an emergent pathogen. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17: 606-9. doi: 10.1016/j.bjid.2013.02.011.
- Parra P, Muñoz R. *Elizabethkingia meningoseptica*. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34: 485-6. doi: 10.4067/S0716-10182017000500485.
- CLSI and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 31st ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2021. [Consultado el 05 de abril de 2021] Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
- Moore L, Owens D, Jepson A, Turton J, Ashworth S, Donaldson H, et al. Waterborne *Elizabethkingia meningoseptica* in adult critical care. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22: 9-17. doi: 10.3201/eid2201.150139.
- Kim K, Kim M, Lim J, Park H, Lee S. Transfer of *Chryseobacterium meningosepticum* and *Chryseobacterium miricola* to *Elizabethkingia* gen. nov. as *Elizabethkingia meningoseptica* comb. nov. and *Elizabethkingia miricola* comb. nov. *Int J Syst Evol Mic*. 2005; 55: 1287-93. doi: 10.1099/ijs.0.63541-0.
- Kämpfer P, Matthews H, Glaeser S, Martin K, Lodders N, Faye I. *Elizabethkingia anophelis* sp. nov., isolated from the midgut of the mosquito *Anopheles gambiae*. *Int J Syst Evol Mic*. 2011; 61: 2670-5. doi: 10.1099/ijs.0.026393-0.
- Perrin A, Larssonneur E, Nicholson A, Edwards D, Gundlach K, Whitney A, et al. Evolutionary dynamics and genomic features of the *Elizabethkingia anophelis* 2015 to 2016 Wisconsin outbreak strain. *Nat Commun*. 2017; 8: 15483. doi: 10.1038/ncomms15483.
- Centers of Disease Control and Prevention. Recent Outbreaks [Internet]. Centers of Disease Control and Prevention; 2016 June 16. [Consultado el 30 de octubre de 2020] Disponible en: <https://www.cdc.gov/elizabethkingia/outbreaks/>
- Chang T, Chen H, Chou Y, Cheng Y, Sun J. In vitro activities of imipenem, vancomycin, and rifampicin against clinical *Elizabethkingia* species producing BlaB and GOB metallo-beta-lactamases. *Eur J Clinical Microbiol Infect Dis*. 2019; 38: 2045-52. doi: 10.1007/s10096-019-03639-3.
- Cheng Y, Perng C, Jian M, Cheng Y, Lee S, Sun J, et al. Multicentre study evaluating matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of clinically isolated *Elizabethkingia* species and analysis of antimicrobial susceptibility. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25: 340-5. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.015.
- Raghavan S, Thomas B, Shastry B. *Elizabethkingia meningoseptica*: emerging multidrug resistance in a nosocomial pathogen. *BMJ Case Rep*. 2017: bcr-2017-221076. doi: 10.1136/bcr-2017-221076.
- Rahim G, Gupta N. *Elizabethkingia meningoseptica* diagnostic hitch. *Infect*. 2018; 47: 137-8. doi: 10.1007/s15010-018-1210-9.

- 19.- Choi M, Kim M, Jeong S, Choi J, Lee I, Yong T, et al. Risk factors for *Elizabethkingia* acquisition and clinical characteristics of patients, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25: 42-51. doi: 10.3201/eid2501.171985.
- 20.- Hsu M, Liao C, Huang Y, Liu C, Yang C, Kao K, et al. Clinical features, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of *Elizabethkingia meningoseptica* (*Chryseobacterium meningosepticum*) bacteremia at a medical center in Taiwan, 1999-2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30: 1271-8. doi: 10.1007/s10096-011-1223-0.
- 21.- Chen S, Soehnen M, Blom J, Terrapon N, Henrissat B, Walker E. Comparative genomic analyses reveal diverse virulence factors and antimicrobial resistance mechanisms in clinical *Elizabethkingia meningoseptica* strains. *PLOS ONE* 2019; 14: e0222648. doi: 10.1371/journal.pone.0222648.
- 22.- Burnard D, Gore L, Henderson A, Ranasinghe A, Bergh H, Cottrell K, et al. Comparative genomics and antimicrobial resistance profiling of *Elizabethkingia* isolates reveal nosocomial transmission and in vitro susceptibility to fluoroquinolones, tetracyclines, and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Clin Microbiol*. 2020; 58: e00730-20. doi: 10.1128/JCM.00730-20.
- 23.- Seong H, Kim J H, Kim J H, LEee W, Ahn J, Ku N, et al. Risk factors for mortality in patients with *Elizabethkingia* infection and the clinical impact of the antimicrobial susceptibility patterns of *Elizabethkingia* species. *J Clin Med*. 2020; 9: 1431. doi: 10.3390/jcm9051431.
- 24.- González L, Vila A. Carbapenem resistance in *Elizabethkingia meningoseptica* is mediated by metallo- β -lactamase BlaB. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 1686-92. doi: 10.1128/AAC.05835-11.
- 25.- Po-Pin H, Yu-Hui L, Chin-Fu L, Meei-Fang L, Zhi-Yuan S. *Chryseobacterium meningosepticum* infection: antibiotic susceptibility and risk factors for mortality. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008; 41: 137-44. https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/18473101/Chryseobacterium_meningosepticum_infection:_antibiotic_susceptibility_and_risk_factors_for_mortality
- 26.- Huang Y, Lin Y, Wang F. Comparison of the therapeutic efficacy of fluoroquinolone and non-fluoroquinolone treatment in patients with *Elizabethkingia meningoseptica* bacteraemia. *Int J Antimicrob. Ag* 2018; 51: 47-51. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.018.
- 27.- Lin J, Lai C, Yang C, Huang Y. Comparison of clinical manifestations, antimicrobial susceptibility patterns, and mutations of fluoroquinolone target genes between *Elizabethkingia meningoseptica* and *Elizabethkingia anophelis* isolated in Taiwan. *J Clin Med*. 2018; 7: 538. doi: 10.3390/jcm7120538.
- 28.- Cheng Y, Perng C, Jian M, Cheng Y, Lee S, Sun J, et al. Multicentre study evaluating matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of clinically isolated *Elizabethkingia* species and analysis of antimicrobial susceptibility. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25: 340-5. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.015.
- 29.- Han M, Kim H, Lee Y, Kim M, Ku N, Choi J, et al. Relative prevalence and antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Elizabethkingia* species based on 16S rRNA gene sequencing. *J Clin Microbiol*. 2017; 55: 274-80. doi: 10.1128/JCM.01637-16.
- 30.- Jean S, Hsieh T, Ning Y, Hsueh P. Role of vancomycin in the treatment of bacteraemia and meningitis caused by *Elizabethkingia meningoseptica*. *Int J Antimicrob. Ag* 2017; 50: 507-11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.021.
- 31.- Lin, J-N, Lai C-H, Huang Y-H, Yang C-H. Antimicrobial effects of minocycline, tigecycline, ciprofloxacin, and levofloxacin against *Elizabethkingia anophelis* using in vitro time-kill assays and in vivo zebrafish animal models. *Antibiotics*. 2021, 10: 285. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030285>
- 32.- Lau S, Chow W, Foo C, Curreem S, Lo G, Teng J, et al. *Elizabethkingia anophelis* bacteremia is associated with clinically significant infections and high mortality. *Sci Rep*. 2016; 6: 26045. doi: 10.1038/srep26045.