



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS Y
ANÁLISIS MOLECULAR DE AISLAMIENTOS
CON ENTEROCOCOS RESISTENTES A
VANCOMICINA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

Dra. ANA ESTELA GAMIÑO ARROYO

TUTOR DE TESIS

Dra. Margarita Nava Frías
Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

ASESOR DE TESIS

Dra. Norma Velázquez Guadarrama
Jefe del Laboratorio de Bacteriología Intestinal
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F.

JULIO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS Y ANÁLISIS MOLECULAR DE
AISLAMIENTOS CON ENTEROCOCOS RESISTENTES A VANCOMICINA
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

Dra. ANA ESTELA GAMIÑO ARROYO

TUTOR DE TESIS

Dra. Margarita Nava Frías
Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ASESOR DE TESIS

Dra. Norma Velázquez Guadarrama
Jefe del Laboratorio de Bacteriología Intestinal
Hospital Infantil de México Federico Gómez

MÉXICO, D. F.

Julio 2008

DEDICATORIA

*A mis padres,
por lo que me han enseñado, por su apoyo incondicional. No me alcanzaría la
vida para compensarlos por todo lo que han hecho por mí, los amo.*

*A mis hermanos,
por su gran ejemplo, por compartir crecer juntos, por toda su comprensión,
apoyo, y por estar siempre conmigo sin importar tiempo ni distancia.*

*A mi Willys,
por sus sabias enseñanzas y ser un gran ejemplo de vida.*

*A las familias Zamarripa y Zavala Arroyo,
por su apoyo y ánimos para seguir adelante.*

*A mis amigos,
por compartir generosamente su amistad.*

*A Víctor,
por ser una gran inspiración para mí
y por todo su cariño, apoyo y comprensión.*

AGRADECIMIENTOS

¿Cómo decir GRACIAS cuando hay tantas personas a quienes agradecer?

Estoy profundamente agradecida a todas aquellas personas que se han cruzado en mi vida, y me han llenado con su presencia, experiencia, sabiduría y han contribuido a que llegue hasta este momento.

Al Dr. Luis Felipe Padilla y al Dr. Fernando Anaya, por enseñarme el camino de la ciencia, y su impulso hacia la búsqueda de la verdad.

A la Dra. Margarita Nava, por el apoyo para la realización de este proyecto.

A la Dra. Norma Velázquez, por aceptarme en su laboratorio, y contribuir inmensamente en la realización de este trabajo, así como en sus sabios consejos.

A mis Maestros Pediatras por su gran labor y ejemplo.

Con especial gratitud a los Niños, que con inigualable entereza son libros abiertos y quienes tanto me han enseñado.

I. ÍNDICE GENERAL

1. Marco Teórico.....	1
1.1 Epidemiología.....	1
1.2 Generalidades del <i>Enterococcus spp.</i>	3
1.3 Identificación del enterococo.....	3
1.4 Factores de virulencia.....	4
1.5 Colonización y modos de transmisión.....	6
1.6 Factores de riesgo del huésped en el desarrollo de infección por enterococos.....	8
1.7 Manifestaciones clínicas.....	9
1.7.1 Infección del tracto urinario.....	9
1.7.2 Bacteriemia.....	9
1.7.3 Endocarditis.....	10
1.7.4 Infecciones intraabdominales y pélvicas.....	11
1.7.5 Infección de piel y tejidos blandos.....	11
1.7.6 Infecciones neonatales y pediátricas.....	11
1.7.7 Misceláneas.....	11
1.8 Diagnóstico.....	12
1.9 Tratamiento.....	12
1.10 Mecanismos de resistencia.....	14
1.10.1 Resistencia intrínseca.....	14
1.10.2 Resistencia adquirida.....	14
A) Resistencia a β -lactámicos.....	14
B) Resistencia a aminoglucósidos.....	16
C) Resistencia a vancomicina.....	18
2. Antecedentes.....	23
3 Justificación.....	24
4 Planteamiento del problema.....	24
5 Objetivos.....	25
6 Hipótesis.....	25
7. Diseño del estudio.....	26

8. Análisis estadístico.....	27
9. Resultados.....	28
10. Discusión.....	34
11. Conclusiones.....	36
12. Bibliografía.....	37
13. Anexos.....	40
13.1 Hoja de captura de datos	40
13.2 Glosario de términos.....	41

II. ÍNDICE DE CUADROS

Descripción	Página
Cuadro 1. Aparición en el tiempo de microorganismos patógenos resistentes a antibióticos (<i>Cohen, 1992</i>).....	2
Cuadro 2. Características de los Fenotipos de resistencia de enterococos resistentes a glucopéptidos. (<i>Cetinkaya Y. et al, 2000</i>).....	19
Cuadro 3. Tratamiento antibiótico administrado en cada caso.....	29
Cuadro 4. Total de casos con infecciones diagnosticadas.....	22
Cuadro 5. No. de casos con otros aislamientos.....	31

III. ÍNDICE DE FIGURAS

Descripción	Página
Figura 1. Colonización de pacientes por enterococos resistentes a vancomicina.....	7
Figura 2. Mecanismos de resistencia de una bacteria (<i>Levy S, 1998</i>).....	18
Figura 3. Mecanismo de resistencia de Van A en enterococos. (<i>González-Zorn y Courvalin, Lancet 2003</i>).....	22
Figura 4. Distribución por grupo etario y género.....	28
Figura 5. Pacientes con antecedente de hospitalización previa.....	28
Figura 6. No.de casos con procedimientos invasivos.....	30
Figura 7. Días de estancia hospitalaria de cada caso.....	31
Figura 8. Dendograma del porcentaje de similitud de patrón de restricción de DNA (<i>Sma I</i>) entre los aislamientos de ERV.....	32
Figura 9. Patrones de PFGE de DNA genómico digerido con <i>Sma I</i> de aislamientos de ERV.....	33

1. MARCO TEÓRICO

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La evolución de la resistencia antimicrobiana ha llegado a convertirse en un problema mundial de salud.¹ Se estima que el 70% de las bacterias patógenas causantes de infecciones nosocomiales son resistentes a uno o más antibióticos llegando a ser difíciles de tratar.² La resistencia a antibióticos aumenta de manera rápida, especialmente entre los microorganismos que causan infecciones nosocomiales. Los más importantes entre son *Staphylococcus aureus* metilino resistentes (SAMR), enterococos resistentes a vancomicina (ERV), *Clostridium difficile*, bacilos gram-negativo productor de β -lactamasa de espectro extendido.³ El riesgo para infección nosocomial es del 11-38% con colonización por *S. aureus* metilino resistente, 25% con colonización por enterococos resistentes a vancomicina, 25% con bacilos gram-negativos productor de β -lactamasa, y como un 38% con colonización por candida.⁴

La aparición de la resistencia del enterococo a los antimicrobianos útiles en la clínica ocurrió a finales de la década de los años 70 (Cuadro 1). En 1979 se describió la primera cepa con alto nivel de resistencia a gentamicina.⁵ Dos años más tarde, se aisló la primera cepa productora de penicilinas que fue un *E. faecalis* en Texas.⁶ Hasta 1986, no se detectaron las primeras cepas de enterococo resistente a vancomicina (Francia e Inglaterra), unos 30 años después de su introducción en la clínica. Hoy han aumentado considerablemente los porcentajes de resistencia e incluso son frecuentes las cepas multirresistentes. Los análisis de National Nosocomial Infections Surveillance system (NNISs) en el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reportó un incremento de 20 veces en infecciones por ERV entre 1989 (0.3%) y 1993 (7.9%), y ha informado al género enterococo como la tercera causa más frecuente de infecciones nosocomiales, siendo responsable del 10% de todas las infecciones nosocomiales en los Estados Unidos. El surgimiento de ERV en la unidad de cuidados intensivos también incrementó de 0.4% a 13.6% en el mismo período.⁵

Las principales especies de enterococos causantes de infecciones nosocomiales son: *Enterococcus faecalis* que es el patógeno humano más frecuente aislado en 60% a 90% y *Enterococcus faecium* es la segunda

especie aislada en frecuencia del 5% al 16%; sin embargo, este último es más frecuente en infecciones graves por ERV. ⁷

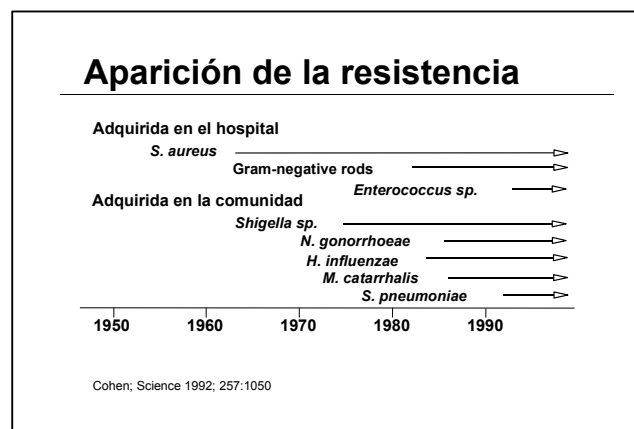
Desafortunadamente los enterococos han emergido como uno de los más grandes retos de bacterias para tratar, debido a la aparición de enterococos resistentes a vancomicina , así como la concurrente resistencia de enterococos a múltiples antibióticos incluyendo penicilinas, penicilinas semisintéticas, aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, y quinolonas. ⁸

Recientemente, la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ha identificado a SAMR y ERV como los patógenos resistentes que están fuera de control en los hospitales de Estados Unidos. Asimismo, la preocupación por la potencial transferencia de resistencia de vancomicina de ERV a SAMR. ⁹

La diversidad de mecanismos de resistencia a antibióticos de los ERV, ha hecho necesario realizar una identificación certera de susceptibilidad antimicrobiana para tomar decisiones terapéuticas apropiadas. Las pruebas de sensibilidad están disponibles y estandarizadas, las cuales proporcionan información valiosa para llevar a cabo un tratamiento dirigido. ¹⁰

Las infecciones por enterococos resistentes a vancomicina han sido reportadas en un número pequeño de pacientes pediátricos. ¹¹ La incidencia anual de bacteriemias por enterococos es de uno o dos episodios por cada 1000 pacientes hospitalizados. ¹²

Cuadro 1. Aparición en el tiempo de microorganismos patógenos resistentes a antibióticos



1.2 GENERALIDADES DE *Enterococcus sp*

Los enterococos son microorganismos comensales, que actúan como patógenos oportunistas, forman parte de la flora normal del tracto gastrointestinal, tracto genitourinario tanto humano como animal.¹³ Se aíslan en pacientes que reciben múltiples tratamientos antibióticos y en pacientes hospitalizados durante períodos prolongados.

En la última década, estos organismos han adquirido cada vez más importancia como patógenos nosocomiales, a pesar de su baja virulencia. El género *Enterococcus sp* tiene ciertas características que le facilita la diseminación entre los pacientes hospitalizados y que emergiera como un patógeno nosocomial importante:

- Puede colonizar el tracto gastrointestinal de los trabajadores de la salud y de los pacientes, constituyendo un reservorio continuo para la diseminación intrahospitalaria;
- Es resistente a diversos antibacterianos de uso frecuente;
- La resistencia antimicrobiana le permite su supervivencia en un medio ambiente con alto uso de antibacterianos;
- Puede contaminar el medio ambiente hospitalario y sobrevivir en él por períodos prolongados;
- Puede contaminar las manos de los trabajadores de la salud, permaneciendo por más tiempo si los empleados no cumplen con las normas de lavado de manos.¹⁴

1.3 IDENTIFICACIÓN DEL ENTEROCOCO

Los enterococos son cocos gram positivos, que se encuentran aislados, en pares, o formando cadenas cortas. Pertenecieron, clásicamente, a los *Streptococcus* grupo D de Lancefield por sus características antigénicas¹⁵; sin embargo, en 1984 Schleifer y Kilpper Balz las incorporaron al género *Enterococcus sp* por sus características genéticas, en estudios de hibridación de DNA y RNA.^{15, 16} Los enterococos son catalasa negativo, anaerobios facultativos, capaces de crecer en condiciones extremas. Las características bioquímicas sobresalientes incluyen: la habilidad de crecer en presencia de NaCl al 6,5%, a temperaturas entre 10 °C y 45 °C, y hasta en un pH de 9,6.

Tienen la capacidad de hidrolizar la esculina, crecer en presencia de bilis al 40%, sobrevivir 30 min a 60 °C e hidrolizar la L-pirrolidonil β-naftil-amida (PYR); esta habilidad ha sido usada como parte de una prueba rápida para detección de enterococos en el laboratorio. ¹⁷

Las especies de enterococos son: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. avium*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. raffinosus*, *E. malodoratus*, *E. hirae*, *E. mundtii*, *E. solitarius*, y *E. pseudoavium*. ¹⁷

Para diferenciar *E. faecalis* de *E. faecium*, se utiliza la prueba de telurito de potasio, siendo positiva para *E. faecalis*, y negativa para *E. faecium*. ¹⁷

Para detectar la mayoría de las cepas de ERV se utilizan las pruebas de microdilución en caldo, dilución en agar, gradientes de antibióticos (E-test), y sistemas basados en caldos disponibles comercialmente. ¹⁸

1.4 FACTORES DE VIRULENCIA

Los enterococos son parte de la flora normal endógena humana, y tienen poco potencial patogénico en el huésped normal. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos, estos organismos son patógenos oportunistas.

Se han descrito diversos factores de virulencia involucrados entre los que se encuentran:

1. Factores de adhesión: los enterococos tienen la capacidad de adherirse a las células epiteliales y a las superficies inanimadas ya que poseen moléculas de origen proteico como los ácidos lipoteicoicos de la pared celular y la presencia de carborhidratos que llevan a cabo esta función. Estas moléculas tienen la capacidad de adhesión a las células de riñón y corazón, la capacidad de invadir otros tejidos al entrar al sistema sanguíneo y linfático, y liberar toxinas. ¹⁹

2. Sustancias de agregación: los enterococos poseen una proteína superficial de agregación, que induce la internalización del microorganismo a las células al interactuar con las integrinas CD11b, CD18 y CR3, presentes también en células de defensa del humano como son los macrófagos, que sirven como transporte de los enterococos del intestino a los vasos linfáticos. ¹⁹

3. Gelatinasa: enzima capaz de degradar a la gelatina, caseína, hemoglobina y a ciertos péptidos bioactivos, incluidas las feromonas quimiotácticas de *E.*

faecalis, las cuales promueven la llegada de neutrófilos a los tejidos colonizados por el microorganismo. Una de las posibles funciones de esta proteasa podría consistir en modular junto con las feromonas quimiotácticas, la defensa del huésped, induciendo alternativamente la ausencia o la acumulación de leucocitos en los tejidos colonizados.¹⁹

4. Radicales superóxido: los enterococos tienen la capacidad de producir radicales superóxido en grandes cantidades permitiéndoles sobrevivir a la fagocitosis.¹⁹

5. Citolisina: es producida por *E. faecalis*, importante durante la primera fase de infección, implicada en la penetración bacteriana a los tejidos intestinales humanos, produce toxemia y cierto daño tisular, que antecede a la segunda fase en la que se produce los principales síntomas. La citolisina actúa como toxina, provocando la ruptura de los glóbulos rojos y diversas células humanas. También induce a la liberación de mediadores inflamatorios a partir del tejido dañado o de las células fagocíticas con lo que contribuye a la severidad del proceso inflamatorio.¹⁹

6. Feromonas: la transferencia del material genético se lleva a cabo mediante la conjugación de una célula donadora a una receptora, el acercamiento se realiza por medio de feromonas, producidas por la célula donadora para atraer a la célula receptora, las cuales se encuentran sobre la superficie del enterococo. El sistema de feromonas está asociado a la transferencia de plásmidos aportando una gran ventaja a los enterococos: un determinado plásmido es movilizado, sólo cuando existe una bacteria potencialmente receptora que no lo posee; de esta manera se da una óptima conservación energética y hay la mayor adaptabilidad ambiental del enterococo al nicho ecológico que coloniza. Con apoyo de las feromonas se cumplen cuatro pasos de la conjugación:

1. El contacto directo entre las células donadora y receptora.
2. La formación de un canal que permite la transferencia del DNA entre ellas.

3. El desplazamiento del plásmido o del segmento de DNA a través de dicho canal.
4. La estabilización del DNA plasmídico en el nuevo huésped, ya sea por replicación autónoma o mediante inserción en el genoma.

Esta característica le permite a los enterococos, la transferencia de resistencia antimicrobiana, importante en la persistencia de infecciones nosocomiales.¹⁹

1.5 COLONIZACIÓN Y MODOS DE TRANSMISIÓN

Los humanos son el reservorio más importante de los enterococos siendo habitantes normales del tracto gastrointestinal. Las mujeres pueden portar enterococos en la vagina de manera asintomática, y el 60% de los hombres en el hospital son portadores de enterococo en el área perineal y en el meato urinario. También se localizan en cavidad oral. Se han logrado aislar de agua, suelo y alimentos.^{14, 20}

E. faecalis se encuentra en el 80% de los pacientes hospitalizados, y *E. faecium* es recuperado en el 30% de los pacientes adultos.²⁰

Este microorganismo sobrevive en las superficies del medio ambiente; y se han aislado organismos resistentes del medio ambiente que rodea a los pacientes infectados, incluyendo heridas, úlceras por decúbito, sitios de infección y superficies inanimadas. Los trabajadores de la salud también pueden colonizarse con cepas de enterococos resistentes, aislándoselo de las manos o el tracto gastrointestinal.²⁰

La transmisión fecal por ERV es reconocido como el modo de infección más frecuentemente asociado a la colonización gastrointestinal que ocurre como precursor a la infección en pacientes vulnerables. La colonización rectal por parte de estos microorganismos fue encontrada en el 100% de los pacientes con bacteriemia debida a ERV. Los ERV pueden colonizar la piel del 86% de los pacientes con bacteriemia. La colonización persistente del tracto gastrointestinal es el impacto clínico más común de los ERV, y se correlaciona con un mal resultado. Asimismo, el paciente colonizado es un reservorio para la transmisión de ERV para ellos mismos, y para el ambiente, con el riesgo de transmitir del medio ambiente a los pacientes. El riesgo de colonización por ERV se incrementa por la proximidad a pacientes colonizados, especialmente

aquellos con diarrea o recuentos elevados de ERV y en aquellos que han estado hospitalizados por períodos prolongados.²¹

La colonización del tracto gastrointestinal por EVR es típicamente de larga duración, en algunos casos pueden persistir por años.

Algunos estudios sugirieron que el enterococo aislado en las infecciones provenía del propio tracto gastrointestinal. Con el advenimiento de la resistencia a los antibióticos y el desarrollo de sofisticadas técnicas de biología molecular, numerosos estudios demostraron que la diseminación de persona a persona es un modo de transmisión significativo de los enterococos resistentes. No está claro si el medio ambiente ha sido colonizado pasivamente o si desempeña un rol activo en la diseminación de persona a persona de los organismos resistentes.²²

Los ERV sobreviven por largos períodos de tiempo en superficies secas, siendo un contaminante ambiental, causante de enfermedad. (Figura 1)

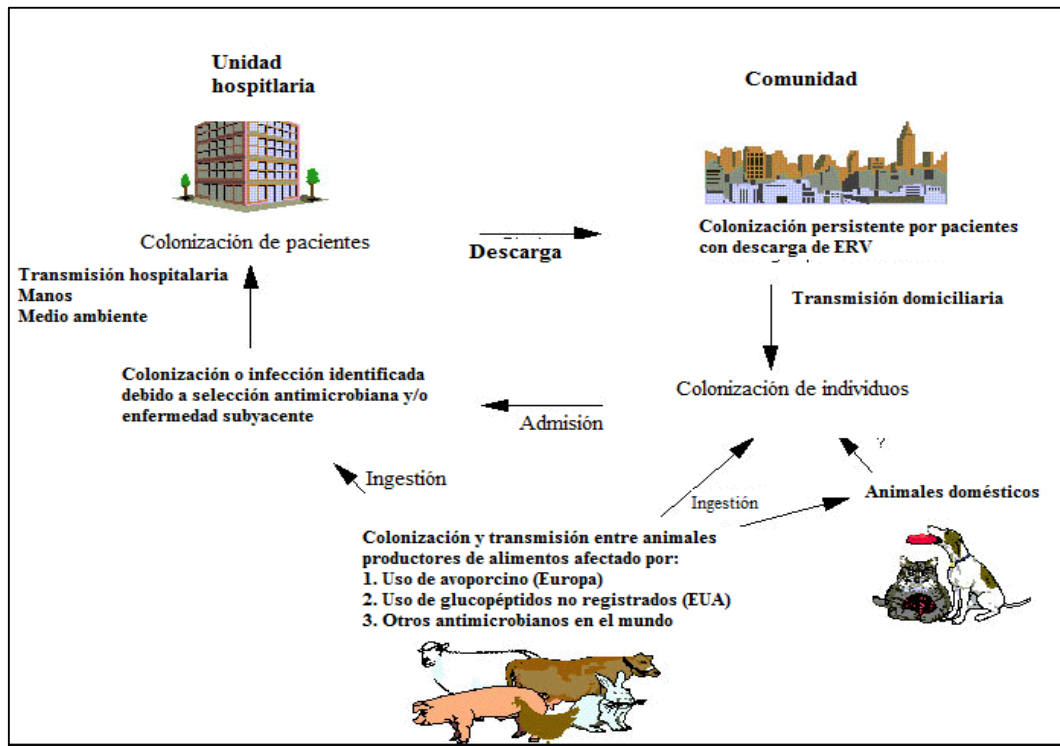


Figura 1. Colonización de pacientes por enterococos resistentes a vancomicina

1.6 FACTORES DE RIESGO DEL HUESPED EN EL DESARROLLO DE INFECCIÓN POR ENTEROCOCOS

Numerosos estudios han identificado diversos factores de riesgo para la colonización o infección por ERV ⁴.

Las condiciones que predisponen a infección o colonización nosocomial por enterococos multirresistentes incluyen enfermedad subyacente, gravedad de la enfermedad (odds ratio OR 2.3 a 6.1), neoplasias hematológicas (OR 8.4), falla renal (OR 4.4 a 6.98) transferencia inter-institucional (OR 4.1 a 2.9), estancia intrahospitalaria prolongada (OR 1.1 a 2.9), procedimientos invasivos como intubación endotraqueal, y ventilación mecánica, catéteres intravasculares (OR 2.7), catéteres urinarios, cirugía por anomalías gastrointestinales (OR 3.3 a 6.93), trasplante (OR 3.2 a 6.75), alimentación parenteral (OR 1.3 a 6.1), tratamiento antibiótico con cefalosporinas (OR 1.6 a 13.8), penicilinas, clindamicina ³⁷, vancomicina (OR 2.3 a 11.0), fluoroquinolonas ³⁸, uso de múltiples antibióticos (OR 1.6 a 14.5). ⁴ Algunos estudios han demostrado contaminación ambiental con enterococos resistentes a vancomicina, en la unidad de cuidados intensivos; sin embargo, la transmisión ha sido difícil de demostrar. ²³ El uso de cefalosporinas de tercera generación como monoterapia y en combinación con vancomicina ha demostrado ser un factor de riesgo para infección por enterococos resistentes a vancomicina en pacientes post-operados, además el metronidazol fue asociado con la adquisición de infección por ERV, mientras que las cefalosporinas de tercera generación fueron asociadas con enterococos sensibles a vancomicina. ²⁴ La acción antianaeróbica como clindamicina y metronidazol favorecerían el sobrecrecimiento de los enterococos al actuar sobre el resto de la flora bacteriana. ²⁴

En 1999 Singh-Naz *et al*, realizó un estudio en niños con análisis multivariado para identificar los factores de riesgo independientes para la colonización por ERV, y fueron edades tempranas, uso de procedimientos invasivos, diagnóstico de cancer, terapia antimicrobiana temprana e inmunosupresión. El estudio mostró que la ceftazidima precede a la colonización por ERV más frecuente que la terapia con vancomicina (OR 95.6 contra 50.4). El mismo estudio demostró que la administración de quimioterapia 6 meses previos, incrementa el riesgo de colonización por ERV. ¹¹

1.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1.7.1 Infección de vías urinarias (IVU)

Los enterococos son causa frecuente de IVU, especialmente en los pacientes hospitalizados. En las mujeres jóvenes puede causar menos del 5% de IVU. Sin embargo, en pacientes masculinos mayores, que han tenido cateterización urinaria o algún tipo de instrumentación de las vías urinarias, o tienen enfermedades del tracto urinario, o recibieron antibióticos la tasa de IVU causada por enterococos aumenta dramáticamente. La frecuencia de IVU causada por enterococo se encuentra en incremento, siendo el responsable del 16% de estas infecciones.

Las manifestaciones clínicas de IVU causada por enterococos no pueden distinguirse de aquellas causadas por otros microorganismos. La causa de mortalidad por IVU debida a enterococo, en ausencia de bacteriemia es baja. A pesar de la baja morbilidad y mortalidad asociada a ellas, las IVU por enterococo tienen un aumento en la estadía y en los costos de hospitalización.

13

1.7.2. Bacteriemia

La incidencia de bacteriemias nosocomiales debidas a enterococos se está incrementando y ocurre primariamente en pacientes que han sido hospitalizados por períodos prolongados. Las condiciones asociadas con bacteriemias incluyen: enfermedades malignas, cateterización uretral, dispositivos intravasculares, cirugías recientes, quemaduras, y terapia antimicrobiana previa. También influyen la colonización previa del tracto gastrointestinal con ERV, el uso de vancomicina y el uso de antianaeróbicos. Entre los pacientes con un riesgo particular de bacteriemia causada por ERV están aquellos que están recibiendo corticoesteroides, agentes anti-neoplásicos y/o sometidos a hemodiálisis y nutrición parenteral. Otros factores de riesgo son: gravedad de la enfermedad, forma de administración antibacteriana, neutropenia y mucositis.¹³

El origen más común de las bacteremias sin endocarditis es el tracto urinario es, siendo el responsable del 19%-43% de los casos. Otro origen de las bacteriemias enterocócicas puede ser el tracto hepatobiliar y las infecciones intraabdominales. Los enterococos han sido informados como una causa

importante de bacteriemias secundarias a procedimientos ginecológicos e infecciones de las heridas quirúrgicas. Las infecciones de tejidos blandos pueden ser la fuente de 15-30% de las bacteriemias. Muchas bacteriemias nosocomiales debidas a enterococos no tienen un origen obvio y pueden estar relacionadas a los dispositivos intravasculares.¹³

Las manifestaciones clínicas de las bacteriemias debidas a enterococo dependerán si se aísla este microorganismo solo o es parte de una bacteriemia polimicrobiana. Cuando está causada solamente por enterococo, la bacteriemia está caracterizada por fiebre solamente. La mortalidad asociada con la bacteriemia es muy difícil de determinar, se ha estimado estar entre 30% y 76%, con una mortalidad atribuible entre 7% y 37%. Algunos estudios han encontrado que la resistencia a la vancomicina es un factor de riesgo independiente para el deceso en pacientes con bacteriemia enterocócica; sin embargo, no todos los estudios informaron un aumento de la mortalidad resultante de la bacteriemia.¹³

1.7.3. Endocarditis

Los enterococos son el tercer patógeno más frecuente de causas de endocarditis, siendo los responsables del 5% a 20% de los casos asociados a válvulas. Los pacientes con endocarditis enterocócica son predominantemente hombres con un promedio de edad entre 56-59 años. En las mujeres la endocarditis enterocócica se presenta durante la edad fértil. El foco de la infección por enterococo generalmente no se encuentra; sin embargo, en muchos casos está implicado el tracto genitourinario. Los pacientes con enfermedad valvular presentan mayor riesgo de padecer endocarditis por enterococo. La bacteriemia con enterococo como el único microorganismo aislado, sin una fuente obvia extra-cardiaca, es también altamente relacionada con endocarditis.³⁶

Aunque la endocarditis debida a enterococo ocurre más frecuentemente en la comunidad, también puede ocurrir la endocarditis adquirida en el hospital como resultado de una bacteriemia.¹³

1.7.4. Infecciones intraabdominales y pélvicas

Las manifestaciones clínicas de las infecciones abdominales debidas a enterococo, son similares a aquellas causadas por otros microorganismos. Los enterococos son raramente aislados de las infecciones posquirúrgicas debidas a un trauma abdominal penetrante, a menos que haya perforación del tracto gastrointestinal. Su papel en estas infecciones es controvertido. Cuando se produce una bacteriemia enterocócica desde un foco intraabdominal la mortalidad es alta, con tasas por encima del 40%.³⁷ Asimismo, las infecciones intraabdominales debidas a ERV son un problema en los pacientes sometidos a trasplante.¹³

1.7.5. Infecciones de piel y tejidos blandos

Al igual que en las infecciones intraabdominales, en las infecciones de piel y tejidos blandos el enterococo raramente es aislado como flora única. Sin embargo, se identifican frecuentemente en infecciones mixtas de heridas posquirúrgicas, úlceras de pie diabético, úlceras por decúbito, y quemados. Los enterococos están asociados con el 12% de las infecciones del sitio quirúrgico. Las infecciones de piel y tejidos blandos han sido identificadas como la fuente del 15%-30% de las bacteriemias enterocócicas.¹³

1.7.6. Infecciones neonatales y pediátricas

Las bacteriemias neonatales y la sepsis debida a enterococos son informadas con mayor frecuencia. Los enterococos son responsables de aproximadamente el 13% de los casos de sepsis neonatal y meningitis confirmadas bacteriológicamente. Las infecciones fueron asociadas con un bajo peso al nacer, dispositivos intravenosos centrales no umbilicales), y resección intestinal. Los brotes epidémicos debidos a ERV han sido informados en áreas de neonatología y oncología pediátrica.¹³

1.7.7. Infecciones misceláneas

Los enterococos raramente producen meningitis, excepto en neonatos. Los factores de riesgo de las meningitis enterocócicas incluyen procedimientos neurológicos previos, especialmente la colocación de derivaciones ventriculoperitoneales. Otras infecciones no frecuentes incluyen las

endofalmitis endógenas o la otitis media con efusión. Los enterococos están raramente implicados en las infecciones del tracto respiratorio inferior.¹³

1.8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones por enterococos se realiza a través del aislamiento del microorganismo desde el sitio de infección. En los estudios de sensibilidad antibiótica se recomienda la identificación de la producción de β -lactamasa y la resistencia a vancomicina. La detección temprana de estas cepas puede ayudar a la identificación y control de los brotes epidémicos.¹³

1.9 TRATAMIENTO

La ampicilina y aminoglucósidos son los tratamientos farmacoterapéuticos estándar para los enterococos sensibles.

Las cepas resistentes a penicilina por producción de β -lactamasas responden a gentamicina y ampicilina-sulbactam o ampicilina-clavulanato o vancomicina. La resistencia a β -lactámicos sin producción de β -lactamasas responde a ampicilina más gentamicina. El manejo de enterococos con alta resistencia a aminoglucósidos es limitado. El régimen más común incluye monoterapia con vancomicina, ampicilina, penicilina, mezlocilina o piperacilina. Sin embargo, el riesgo de recaída o falla inicial ocurre cuando se usa penicilina o ampicilina como monoterapia y producen un efecto bacteriostático, en lugar de un efecto bactericida. En realidad no existe una terapia ideal con actividad bactericida para las infecciones graves. El ERV es a menudo asociado con infecciones graves y pueden ser parte de una infección polimicrobiana. Afortunadamente la mayoría de ERV, particularmente *E. faecalis* son moderadamente susceptibles a ampicilina. Si la concentración mínima inhibitoria (CIM) para ampicilina es $64 \mu\text{g/mL}$ la terapia recomendada es altas dosis de ampicilina o ampicilina-sulbactam combinado con gentamicina y estreptomina (a menos que sea HLRA). Si el enterococo es altamente resistente a ampicilina $> 64 \mu\text{g/mL}$ o a ambos gentamicina y estreptomina, entonces no habrá un esquema terapéutico establecido eficaz. Algunas de estas cepas parecen ser susceptibles a tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, fluoroquinolonas, novobiomicina o rifampicina y usadas como monoterapia como linezolid o usualmente combinados 2 ó 3 antibióticos. Aun cuando un solo agente o la

combinación de agentes muestran actividad *in vitro* contra una cepa particular de ERV, toda la eficacia terapéutica puede tener efecto bacteriostático *in vitro* contra *E. faecium* pero no contra *E. faecalis*, u otras especies de enterococos. La respuesta clínica favorable ha sido obtenida en aproximadamente tres cuartas partes de todos los pacientes tratados con estos agentes. El tratamiento de infección es usualmente establecido por la combinación sinergista de un agente activador de pared celular como ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido como gentamicina.¹⁰

El género enterococo representa un desafío terapéutico debido a su resistencia intrínseca a varios antibióticos. La combinación de ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido es necesaria para alcanzar consistente actividad bactericida para el tratamiento de infecciones enterocóccicas graves, tales como endocarditis. Los informes de enterococos con altos niveles de resistencia a múltiples antibióticos han resultado en el rápido descenso de las opciones terapéuticas contra estos microorganismos.

Recientemente se han reportado casos de pacientes pediátricos de diferentes edades, con endocarditis, meningitis, ventriculitis causada por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, tratados con linezolid, antibiótico bacteriostático, con adecuada respuesta.²⁵⁻²⁸

La terapia debe incluir el drenaje de las infecciones localizadas, cuando eso sea posible.

Los ensayos clínicos limitados sugieren que el linezolid (miembro del grupo oxazolidinona) es tan eficaz como quinopristin-dalfopristin. Los agentes antimicrobianos nuevos que pueden ser usados en infecciones debidas a enterococos resistentes a múltiples drogas son las estreptograminas (ej. Quinupristina- dalfopristina) o linezolid. Aunque quinupristina-dalfopristina pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones debidas a *E. faecium* pero es inactiva contra el *E. faecalis*. Mientras que linezolid tiene buena actividad contra los EVR y permite la administración por vía oral (100% de biodisponibilidad oral). Quinupristina-dalfopristina y linezolid son bacteriostáticas contra los enterococos, y ya han sido detectadas cepas resistentes para ambos agentes.²⁹⁻³⁰

La selección de antibióticos no únicamente debe orientarse con los resultados microbiológicos de sensibilidad cuantitativos, se debe considerar el tipo de

infección tratada, la severidad de la infección y la respuesta clínica al esquema establecido.¹⁰

1.10 MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia de los enterococos es de dos tipos: resistencia intrínseca o inherente y adquirida.

1.10.1 Resistencia intrínseca o inherente

Es característica de ciertas especies y es mediada cromosómicamente. Los enterococos tienen resistencia intrínseca a penicilinas susceptibles a penicilinasas (bajo nivel), penicilinas resistentes a penicilinasas, cefalosporinas, lincosaminas, ácido nalidíxico, aminoglucósidos de bajo nivel y bajo nivel de clindamicina. Aunque la mayoría de los enterococos son susceptibles a cotrimoxazol *in vitro*, esta combinación no sucede *in vivo*, porque los enterococos son capaces de incorporar ácido fólico preformado bloqueando la inhibición de la síntesis producida por el cotrimoxazol.¹⁰

1.10.2 Resistencia adquirida

La resistencia adquirida resulta de la mutación del DNA o de la adquisición de nuevo DNA. Ejemplos de resistencia adquirida incluyen: resistencia a penicilinas por β -lactamasas, resistencia a alto nivel de aminoglucósidos (HLRA), vancomicina, cloranfenicol, eritromicina, alto nivel de clindamicina, tetraciclina y resistencia a fluoroquinolonas.¹⁰

A) Resistencia a β -lactámicos

La penicilina o la ampicilina, que pertenecen a la clase de antibióticos β -lactámicos, son el tratamiento de elección para las infecciones enterocócicas. La resistencia a la ampicilina en enterococos reduce marcadamente las opciones terapéuticas de las infecciones.

Hay dos mecanismos de resistencia a la ampicilina en los enterococos conocidos. La mayoría de los mecanismos prevalentes de la resistencia a la ampicilina ocurre más comúnmente en *E. faecium* y se correlaciona con la disminución de la afinidad de las proteínas ligadoras de penicilinas para la

ampicilina. Hay un incremento en la incidencia de la resistencia a la ampicilina de alta carga en los últimos años.¹⁰

Los enterococos tienen resistencia intrínseca a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos debido a su baja afinidad para unirse a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), las cuales impiden la síntesis de los componentes de la pared aun en presencia de bajas concentraciones de antibióticos β -lactámicos. Mientras que la mayoría de los aislados de *E. faecalis* pueden ser inhibidos por la concentración en plasma (CIM de 1 a 8 $\mu\text{g/mL}$), este no es el caso usualmente de *E. faecium* (CIM de 16 a 64 $\mu\text{g/mL}$). Altos niveles de resistencia de *E. faecium* han sido atribuidos a la sobreproducción de PBP-5 de baja afinidad, una proteína que puede desempeñar la función de todas las PBPs. Además la concentración de ampicilina que es necesaria para inhibir a los enterococos es la mitad que las penicilinas. En general, la ampicilina es mas efectiva que la penicilina *in vitro*.¹⁰

El segundo tipo de resistencia a la ampicilina, es de tipo adquirido y es a través de la producción de β -lactamasas. El primer caso de enterococo productor de β -lactamasa fue detectado en Texas, en 1981.⁶ Desde entonces, numerosos informes han enfatizado el problema creciente con β -lactamasas. Los genes de β -lactamasa han sido localizados en plásmidos transferibles o en cromosomas de algunos aislamientos.¹⁰

Las pruebas de sensibilidad de rutina pueden no detectar las cepas productoras de β -lactamasas.

Exclusivamente cadenas de *E. faecalis*, expresan la enzima β -lactamasa y tienen alto nivel de resistencia a penicilina (HLPR) y ampicilina (CIM >256 $\mu\text{g/mL}$) han sido reportados de varios lugares. Este mecanismo es mediado por plásmidos y la enzima es producida constitutivamente. Debido a que la cantidad de β -lactamasas producida por los enterococos puede ser insuficiente para ser detectada por una prueba de susceptibilidad antibiótica, los aislados de infecciones serias como bacteriemias deben ser buscadas específicamente para la producción de β -lactamasas. Los métodos recomendables y disponibles para la producción de β -lactamasas son cefalosporinas cromogénicas, nitrocefín. *E. faecalis* produce β -lactamasas que no son susceptibles para penicilasas antiesfafilocócicas, pero son susceptibles a ampicilina, amoxicilina y

piperacilina combinada con drogas que inhiben penicilasas como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.¹⁰

Una excepción conocida, es *E. faecium* quien no produce penicilasas que confieren resistencia elevada a aminoglucósidos (HLRA). Por tanto, HLRA de *E. faecium* puede ser un ejemplo de resistencia intrínseca asociada a baja afinidad de PBPs, o puede presentar resistencia adquirida.¹⁰

Tolerancia a la actividad de β -lactamasas

Los enterococos son tolerantes a la actividad de β -lactamasas, esto significa que los enterococos son inhibidos pero no destruidos por estos agentes. Esta propiedad es una característica adquirida. Los enterococos rápidamente desarrollan tolerancia después de la exposición a pocas dosis (cinco), de penicilina. Como la mayoría de los enterococos son tolerantes a los agentes activos de la pared celular, la penicilina o glucopéptido, solos fallan a menudo como tratamiento para endocarditis, meningitis, los cuales requieren terapia bactericida y es llevada a cabo por un efecto sinergista de penicilina/ampicilina además de un aminoglucósido: el cual constituye el tratamiento estándar para una infección grave.¹⁰

B) Resistencia a aminoglucósidos

Los enterococos tienen bajo nivel de resistencia a todos los aminoglucósidos (CIM 8 a 256 $\mu\text{g/mL}$) el cual parece ser debido a la poca entrada de estos agentes. Sin embargo, la entrada de aminoglucósidos es favorecido cuando los enterococos son expuestos a β -lactámicos. Esta sinergia fundamenta el largo uso de la combinación de ambas clases de antibióticos para tratar infecciones enterocóccicas graves, y resulta en una resistencia intrínseca por enterococos y un efecto sinergista que es usualmente logrado por la penetración intracelular de aminoglucósidos facilitado por un agente activo de pared celular.¹⁰

Alta resistencia a aminoglucósidos (HLRA)

Todos los enterococos tienen resistencia a los aminoglucósidos (CIM=8-64 $\mu\text{g/mL}$). Sin embargo, con bajos niveles de resistencia, la adición de un aminoglucósido a una penicilina o a la vancomicina resulta en un efecto sinérgico.¹⁰

La combinación de penicilina mas estreptomocina destruía al enterococo, hasta que el enterococo desafortunadamente desarrolló resistencia con niveles elevados de estreptomocina (HLRS). Por lo que se extendió el amplio uso de gentamicina y penicilina para infecciones graves. Subsecuentemente el enterococo desarrolló elevada resistencia a gentamicina (HLRG) que causó resistencia al sinergismo de gentamicina y penicilina. En 1979, fue informado el primer aislamiento de enterococo con HLRG, en las siguientes décadas, la prevalencia de estas cepas resistentes ha aumentado dramáticamente en distintas áreas geográficas. ⁵

Esta resistencia es altamente específica y convierte a la bacteria resistente a altos niveles de aminoglucósidos como resultado de la resistencia al sinergismo. HLRS se define cuando la concentración del fármaco requerida para inhibir a la bacteria es >2000 µg/mL. La resistencia a altas cargas de aminoglucósidos también confiere resistencia al sinergismo, impidiendo el tratamiento de infecciones serias. HLRA es llevada a cabo por series de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME) codificadas por un plásmido y son transferibles. Las enzimas más frecuentemente encontradas son: a) doble función 2'fosfodiesterasa y 6'acetil transferasa, las cuales confieren HLR a todos los aminoglucósidos disponibles (kanamicina, gentamicina, amikacina, netilmicina, tobramicina, excepto estreptomocina); b) 3'fosfotransferasa produce HLR a kanamicina y sinergia a penicilina-amikacina sin HLR a gentamicina; c) adenil transferasa la cual produce HLR a estreptomocina pero no inactiva a otros aminoglucósidos disponibles. Aunque no solo una enzima puede inactivar todos los aminoglucósidos disponibles, el 30% de enterococos resistentes a vancomicina puede producir múltiples tipos de enzimas, y por tanto, alta resistencia a todos los aminoglucósidos conocidos. (Figura 2).

Actualmente, hay varios métodos de prueba disponibles para detectar la resistencia a aminoglucósidos de alta resistencia de enterococos como CIM, prueba de agar, disco con alto contenido de aminoglucósidos y dilución en medio de cultivo. ¹⁰



Figura 2. Mecanismos de resistencia de una bacteria

[http://www.lusara.org/resistencia.html/resistencia a antibióticos.](http://www.lusara.org/resistencia.html/resistencia%20a%20antibi%C3%B3ticos)

C) Resistencia a vancomicina

La vancomicina se desarrolló en los años 50 como un antimicrobiano activo frente a grampositivos y, sobre todo, frente a los estafilococos productores de β -lactamasa. El desarrollo de los nuevos antibióticos con menos efectos indeseables limitó su uso a los casos de alergia a los β -lactámicos. La aparición, en los años 80, de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y el aumento en el número de pacientes susceptibles de presentar infecciones por microorganismos grampositivos, favoreció de nuevo el uso de la vancomicina, en estos momentos con menor desarrollo de reacciones alérgicas, toxicidad ótica y renal. No es hasta 1986, treinta años después de la introducción clínica de la vancomicina, cuando se aíslan las primeras cepas de *Enterococcus* resistentes a los glucopéptidos. El primer ERV informado en Europa fue en 1986³⁰ y en EEUU en 1987.³¹ Desde entonces, las cepas resistentes a la vancomicina han sido identificadas en el resto del mundo. El surgimiento de resistencia probablemente tomó diferentes vías en EEUU y en Europa.

En EEUU, la resistencia de enterococos a vancomicina, incluyendo aislamientos resistentes a múltiples fármacos, pudo deberse a la selección como consecuencia del frecuente uso de vancomicina para combatir las infecciones causadas por SAMR o a través del uso de vancomicina oral, como tratamiento para la infección causada por *Clostridium difficile*. En Europa, el uso indiscriminado de avoparcina en granjas (ahora prohibido) seleccionó

enterococos resistentes a vancomicina, lo cual pudo haberse transmitido a la población humana a través de la cadena alimenticia.³²

Se han descrito seis fenotipos de resistencia en enterococos: Van A, Van B, Van C, Van D, Van E y Van G en base a su nivel de resistencia e inducibilidad a vancomicina y teicoplanina (Cuadro 2). Van A y Van B son los fenotipos de resistencia mas frecuentemente aislados.³³

El fenotipo Van A presenta resistencia inducible de alto nivel tanto a vancomicina (CIM > 64 µg/mL) y a teicoplanina (CIM > 16 µg/mL). La resistencia es transferible, generalmente localizado en el trasposón Tn1546, de 10,8 Kb, aunque en algunos casos, se ha transferido al cromosoma. El fenotipo Van A tiene siete genes localizados en un trasposón, que produce inhibición de la síntesis de la pared celular. *E. faecalis* y *E. faecium*, son las especies en las que se ha encontrado más frecuente este fenotipo.

Cuadro 2. Características de los fenotipos de resistencia de enterococos resistentes a glucopéptidos (*Cetinkaya Y. et al, 2000*)

Tipo	Expresión	Localización	MIC (µg/mL)		Terminación del precursor	Especies
			Vancomicina	Teicoplanina		
Van A	Inducible	Cromosoma y plásmidos (Tn 1546)	>128	>64	D-Ala-D-Lac	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>
Van B	Inducible	Cromosoma y plásmidos (Tn 1547)	4 – 1024	<2	D-Ala-D-Lac	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>
Van C	Constitutiva	Cromosoma	4 -16	0.5 - 1	D-Ala-D-Ser	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>
Van D	Inducible o Constitutiva	Cromosoma	64 – 128	4	D-Ala-D-Lac	<i>E. faecium</i>
Van E	Inducible	ND*	16	0.5	D-Ala-D-Ser	<i>E. faecalis</i>
Van G	Inducible	ND*	12- 16	0.5	D-Ala-D-Ser	<i>E. faecalis</i>

*ND: no descrito

El fenotipo Van B presenta niveles variables de resistencia inducible a vancomicina (CIM 8 a 64 µg/mL y sensible a teicoplanina (CIM 1 µg/mL). Aunque actualmente se sabe que algunos aislamientos que pueden presentar

el fenotipo Van B pueden tener rangos de resistencia a vancomicina de 4 a ≥ 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. A diferencia de las cepas con fenotipo Van A, la resistencia esta inducida sólo por vancomicina pero no por teicoplanina. Este gen es transferible por conjugación, pero se encuentra en el cromosoma bacteriano. Se localiza en el transposón Tn1547. Las especies en donde se presenta con mayor frecuencia son *E. faecalis* y *E. faecium*, aunque también se puede encontrar en *E. gallinarum* y *E. raffinosus*. Van B afecta únicamente la actividad antibacteriana de vancomicina.³⁴

Los genes que codifican para los fenotipos Van A y Van B se encuentran en los transposones, los cuales pueden encontrarse en plásmidos o insertos en el cromosoma. Los fenotipos Van A y Van B contienen siete genes localizados en un transposón Tn1546 de 10,581-bp, cuya función de las proteínas codificadas por estos genes es la inhibición de la síntesis de la pared celular. Los genes *vanR* y *vanS*, codifican para un sistema de regulación de señales de transducción de dos componentes, requerido para la inducción de los genes de resistencia en respuesta a la presencia de antibióticos glucopéptidos en el medio, *vanA*, *vanH* y *vanX*, que serían las responsables directas de la resistencia a glucopéptidos permiten a los enterococos sintetizar precursores terminados en D-Ala-D-Lactato, en vez de en D-Alanina-D-Alanina y los genes *vanY* y *vanZ*, proteínas accesorias cuyo mecanismo es desconocido.³⁵

El fenotipo Van C es intrínseco, constitutivo, con bajos niveles de resistencia a vancomicina (CIM >8 y 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, pero sensible a teicoplanina (CIM 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Sin embargo no es inducible ni transferible. Lo poseen las cepas de *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescens*, El gen *vanC1*, presente en la especie *E. gallinarum*, el *vanC2*, presente en las especies *E. casseliflavus* y *vanC3* presente en *E. flavescens*.

El fenotipo Van D presenta niveles intermedios de resistencia a vancomicina y bajos niveles de resistencia a teicoplanina, resultado de la síntesis de precursores terminados en D-Ala- D-Lac. El fenotipo Van D es poco común, se ha encontrado en *E. faecium* BM4339 y en otros tres aislados de *E. faecium*, se ha descrito en aislamientos de EEUU.

Los fenotipos Van A y Van B son usualmente asociados con *E. faecalis* y *E. faecium* mientras que Van C son generalmente observados en *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*. El fenotipo Van A está mas ampliamente distribuido y por tanto

el tipo de resistencia reportado. Además la resistencia a vancomicina ha aparecido preferentemente en *E. faecium*, el cual es más resistente a múltiples fármacos, haciendo el tratamiento problemático. Clínicamente, la resistencia a vancomicina ha sido asociada con episodios más frecuentes de bacteriemia recurrente, aislados persistentes de sitios primarios de infección, incremento en la frecuencia de sepsis e incremento en la mortalidad.

La resistencia adquirida a glucopéptidos en los enterococos está mediada por tres grupos de genes relacionados, y son: *van A*, *van B* y *van C*. Los genotipos difieren en su nivel de resistencia, y pueden ser inducibles. El gen *van A* confiere resistencia a altas cargas de vancomicina y teicoplanina, *van B* confiere resistencia variable sólo a vancomicina. Las cepas con genotipo *van A* y *van B* fueron asociadas con la mayoría de los brotes epidémicos. El gen *van A*, ha sido recientemente detectado en cepas de *Staphylococcus aureus*.³⁵

La resistencia a la vancomicina debida al gen *van C* es intrínseca y fue encontrada en *E. casseliflavus* y *E. gallinarum*. Los organismos *van C* parecen ser epidemiológicamente no importantes.

La presencia de vancomicina o teicoplanina induce la expresión del operón de resistencia *vanA* en los enterococos de fenotipo de resistencia Van A. La inducción tiene lugar a nivel transcripcional a través de un sistema regulador de dos componentes, VanR y VanS.

La presencia del glucopéptido en el medio provoca la autofosforilación de un residuo de histidina en el sensor VanS que se encuentra asociado a la membrana y que tiene actividad quinasa. El grupo fosforilo es transferido a un residuo de aspartato del regulador VanR. La fosforilación de VanR incrementa la afinidad del mismo por las regiones promotoras *vanPR* y *vanPH*, activándose la transcripción de los genes de resistencia (Figura 3).

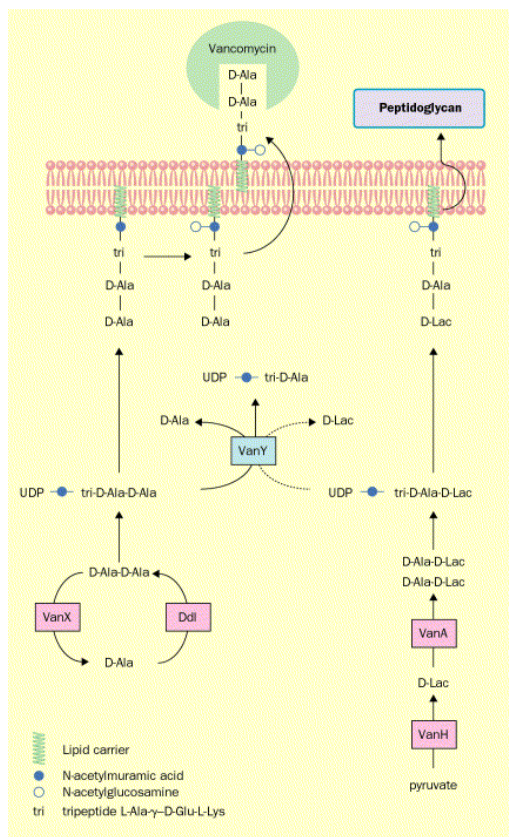


Figura 3. Mecanismo de resistencia de Van A en enterococos. (González-Zorn y Courvalin Lancet 2003)

2. ANTECEDENTES

En México no existen reportes en hospitales pediátricos sobre el aislamiento de enterococos resistentes a vancomicina y no se dispone de información adicional que de cuenta de la magnitud del problema. Solo se encuentran estudios en adultos.³⁶⁻³⁸

En el Hospital Infantil de México existe una tesis titulada “Resistencia elevada a aminoglucósidos asociada a multirresistencia en aislados clínicos de *Enterococos sp*”, publicada en 2007, en donde las especies más frecuentes fueron *E. faecalis* 77.6% y *E. faecium* (10%). El sitio de aislamiento con mayor frecuencia fue punta de catéter en un 39.6%, hemocultivo en un 28.7% y urocultivo con 28.3%. Se observó la resistencia a ciprofloxacina en un 60.3%. La resistencia elevada a aminoglucósidos se presentó en un 22.2%. La multirresistencia a otros antibióticos se observó un 14.2%, del cual un 8.2% con valores intermedios a linezolid. Y otro estudio de tesis realizada en el mismo año titulada “Actividad *in vitro* de glucopéptidos en enterococos aislados en pacientes del Hospital Infantil de México” encontraron que la prevalencia de resistencia en glucopéptidos radica principalmente en *E. faecalis* y las cepas con resistencia a aminoglucósidos presentaron en su mayoría fenotipo Van A.

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a que todos los hospitales del mundo tienen infecciones nosocomiales, éstas ocurren en tasas estimadas del 5 al 15 por cada cien admisiones, aunque estas cifras pudieran ser una subestimación. En los países en desarrollo el problema pudiera ser mayor, a pesar de las cifras oficiales señalan tasas inferiores a las que se reconocen en los países en vías de desarrollo.¹²

Desde hace dos décadas, los enterococos resistentes a múltiples antimicrobianos han sido reconocidos como un patógeno nosocomial difícil de tratar. La emergencia de enterococos vancomicina resistentes han ocasionando importantes dilemas terapéuticos para los médicos.

La presencia de los genes *van* se han asociado con mayor morbimortalidad en los pacientes con dichos aislamientos. Sin embargo, en México, en pacientes pediátricos no existen estudios referentes al tema. Así mismo, se desconoce si en el hospital existe una clona predominante.

La alta prevalencia de infecciones nosocomiales, su creciente aumento, así como su incremento en la resistencia a antibióticos, nos obliga a realizar estudios para saber la tendencia de los principales microorganismos involucrados, así como el conocer los factores de riesgo en edad pediátrica nos lleva a considerar como un importante problema de salud pública. Dicho conocimiento se verá reflejado ineludiblemente en la reducción de la estancia hospitalaria, los altos costos, la morbi-mortalidad, así como la implementación de programas de prevención y control de infecciones.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y moleculares de enterococos resistentes a vancomicina, en el Hospital Infantil de México?

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir las características moleculares y clínicas de los aislamientos de enterococos resistentes a vancomicina (ERV).

Objetivos particulares:

-Describir las características clínicas de los pacientes con el aislamiento del ERV.

-Analizar el patrón de susceptibilidad de ERV.

-Identificar el fenotipo y genotipo de ERV.

-Analizar las cepas aisladas y su correlación clínica

-Analizar la diversidad poblacional de los aislamientos de ERV

6. HIPÓTESIS

La presencia de fenotipo y genotipo van A, y la falla al tratamiento son las características que se presentarán en mayor proporción en los aislamientos de enterococos resistentes a vancomicina pertenecientes a una misma clona.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, transversal de una serie de casos.

Muestra: se seleccionaron todos los pacientes del Hospital Infantil de México (HIM) que hayan cursado con aislamiento de enterococos resistentes a vancomicina de los años 2000-2007, en cualquier cultivo.

Criterios de inclusión: todos los aislamientos de pacientes con ERV.

Criterios de eliminación: aquellos en los que no se tenga información suficiente.

El estudio se dividió en tres fases:

Fase Clínica

Fase microbiológica

Fase de análisis

7.1 METODOLOGÍA

7.1.1. REVISIÓN DE EXPEDIENTES CLÍNICOS: Se realizó un formato para identificar las variables demográficas, enfermedad de base y factores de riesgo, así como los datos estancia hospitalaria, cambios terapéuticos y muertes (Anexo 1).

7.1.2. VALIDACIÓN. Los enterococos fueron identificados en el Laboratorio de bacteriología del Hospital Infantil de México por pruebas básicas de rutina empleando el sistema de automatizado Vitek. Las cepas fueron conservadas hasta su uso a -70 °C.

7.1.3 SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBINA.

La sensibilidad antimicrobiana a vancomicina fue determinada por concentración mínima inhibitoria por la técnica de dilución en agar según los lineamientos de Institute of Standard Clinical and Laboratory (CLSI).

7.1.4 CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA DEL GEN *van*

Se identificó el gen *van* empleando la reacción en cadena de polimerasa (PCR) multiplex de los genes *van*. Lo anterior según lo descrito previamente por Clark y cols 1993.

7.1.5. DIVERSIDAD CLONAL.

Se llevó a cabo el patrón clonal o diversidad clonal por electroforesis por campos pulsados (PFGE), de acuerdo a McDougal y cols con algunas modificaciones para enterococos.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva utilizando frecuencias simples.

9. RESULTADOS

En el Hospital Infantil de México, de 2000 a 2007, de 581 aislamientos conservados en el cepario propio del Hospital, se encontraron 14 aislamientos de ERV, de los cuales en dos casos no se contó con información suficiente y cinco no tuvieron relevancia clínica. De los siete casos estudiados cuatro fueron masculinos y tres femeninos, el grupo etario predominante fue preescolares (Figura 4).

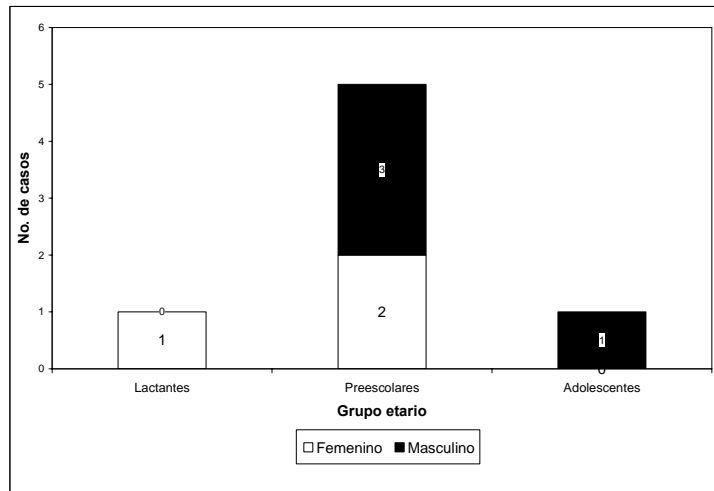


Figura 4. Distribución por grupo etario y género

Seis casos presentaron antecedente de hospitalización previa (Figura 5), los sitios de hospitalización previa fueron: terapia: 2, pediatría: 1, y otro hospital: 3 casos.

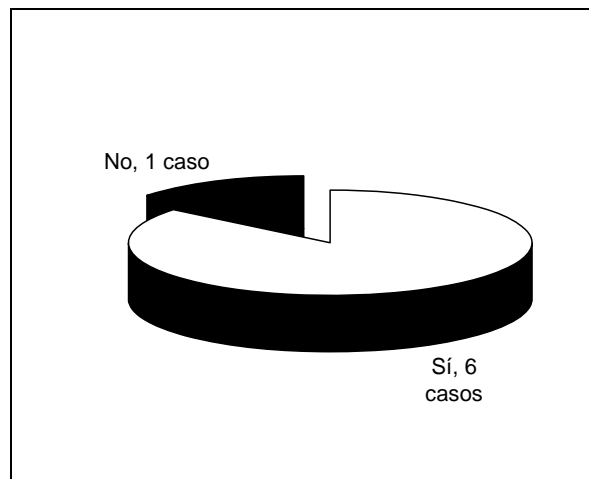


Figura 5. Pacientes con antecedente de hospitalización previa

Los diagnósticos de base fueron LMA L1, trauma hepático, síndrome de intestino corto, LLA L3 con infiltración primaria a testículo y órbita derecha, síndrome mielodisplásico, LLA L2 de alto riesgo por edad, bifenotipia y células T y Síndrome de Waademburg e infección por VIH.

Cuatro casos con antecedente de administración de cefalosporinas de 3ra generación y aminoglucósidos y en un caso de vancomicina (Cuadro 3).

Cuadro 3. Tratamiento antibiótico administrado en cada caso

Casos	Tratamiento antibiótico previo	Tratamiento establecido
1	Ninguno	Cefalosporinas 3ra y 4ta generación, aminoglucósidos, penicilina, glucopéptido, carbapenem, penicilina
2	Cefalosporinas 3ra generación, aminoglucósidos, clindamicina	Cefalosporinas 3ra generación, aminoglucósidos, penicilina, glucopéptido, carbapenem
3	Aminoglucósidos, Penicilinas	Cefalosporinas 3ra y 4ta generación, aminoglucósidos, penicilina, glucopéptido, carbapenem
4	Cefalosporinas 3ra generación, Aminoglucósidos, Penicilina, metronidazol, dicloxacilina, imipenem	Cefalosporinas 3ra generación, glucopéptido, carbapenem, penicilina
5	Cefalosporinas 2da, 3ra y 4ta generación, aminoglucósidos, claritromicina	Cefalosporinas 3ra y 4ta generación, aminoglucósidos
6	Cefalosporinas 3ra generación, aminoglucósidos, glucopéptido	Cefalosporinas 3ra y 4ta generación, aminoglucósidos, penicilina, glucopéptido, carbapenem
7	Penicilina	Cefalosporinas 3ra y 4ta generación, aminoglucósidos, glucopéptido, carbapenem

Todos los casos tuvieron procedimientos invasivos, los más frecuentes: catéter venoso central 7, intubación endotraqueal 5 y sonda urinaria 5 (Figura 6). Todos los pacientes presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica, fiebre, taquicardia, taquipnea y leucocitosis o neutropenia. Cuatro presentaron

choque séptico y 3 sepsis. Se diagnosticó en 5 casos infección relacionada a catéter, 3 casos con colitis neutropénica, 3 casos con infección de tejidos blandos, 2 casos con neumonía, 2 casos con urosepsis, 1 caso con neuroinfección y 1 caso con peritonitis.

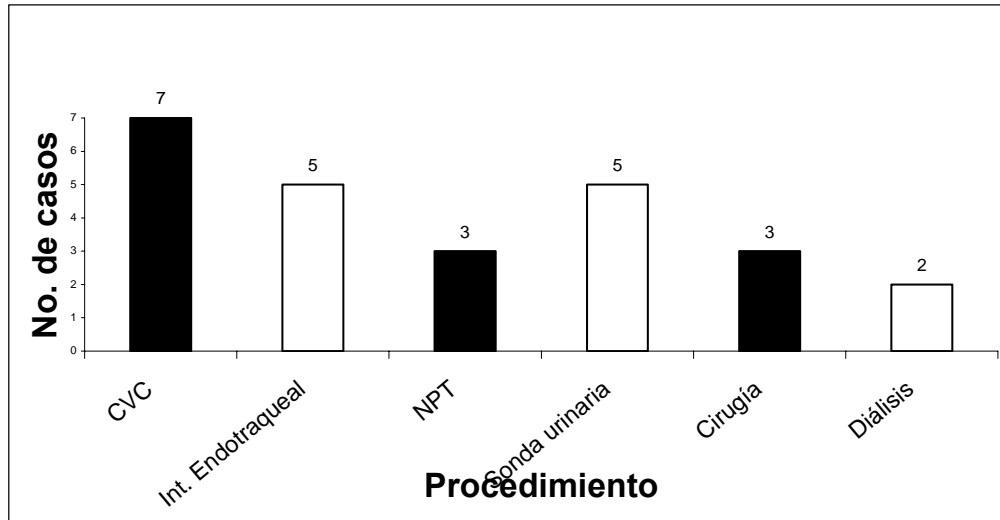


Figura 6. Número de casos con procedimientos invasivos

La mayoría de los pacientes presentó más de una infección (Cuadro 4).

Cuadro 4. No. de casos con infecciones diagnosticadas

No. de Infecciones diagnosticadas/paciente	0	1	4	5	6
Total de Casos	1	1	3	1	1

Respecto al tratamiento establecido todos recibieron aminoglucósidos, cefalosporinas de 3ra generación y vancomicina, excepto un caso que no recibió vancomicina (Cuadro 3). El promedio de estancia hospitalaria fue de 74 días, cinco pacientes estuvieron hospitalizados en terapia (Figura 7).

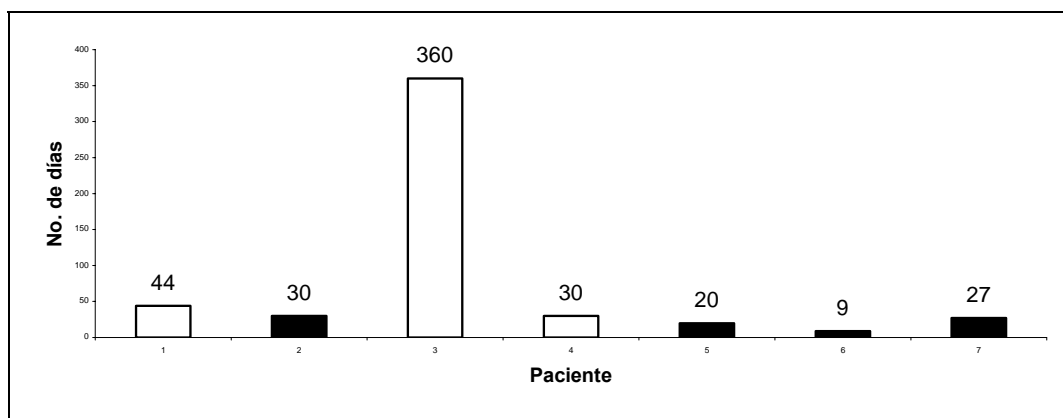


Figura 7. Días de estancia intrahospitalaria de cada caso.

Se aisló *E. faecalis* en cuatro casos y *E. faecium* en tres casos, de los cuales cinco fueron aislados de hemocultivos. En cuatro casos se aisló además de ERV más de dos microorganismos (Cuadro 5). Otros aislamientos fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus epidermidis*. Cinco pacientes fallecieron. Cuatro cepas de enterococos fueron multirresistentes (más de tres grupos).

Cuadro 5. No. de casos con otros aislamientos

No. de otros microorganismos aislados/paciente	0	1	2	3	7
Total de Casos	1	2	2	1	1

De acuerdo al patrón de macrorrestricción con la enzima Smal (Figura 10) y el análisis de similitud empleando el coeficiente de Dice, se observan que sólo dos cepas tienen un patrón de similitud de 89% (21^a y 346D F); Asimismo los demás aislamientos tiene una similitud menor del 60%, se asume que son

poblaciones distintas entre los pacientes (Figura 8). Seis aislamientos presentaron genotipo *van A*, y uno *van B* (Figura 9).

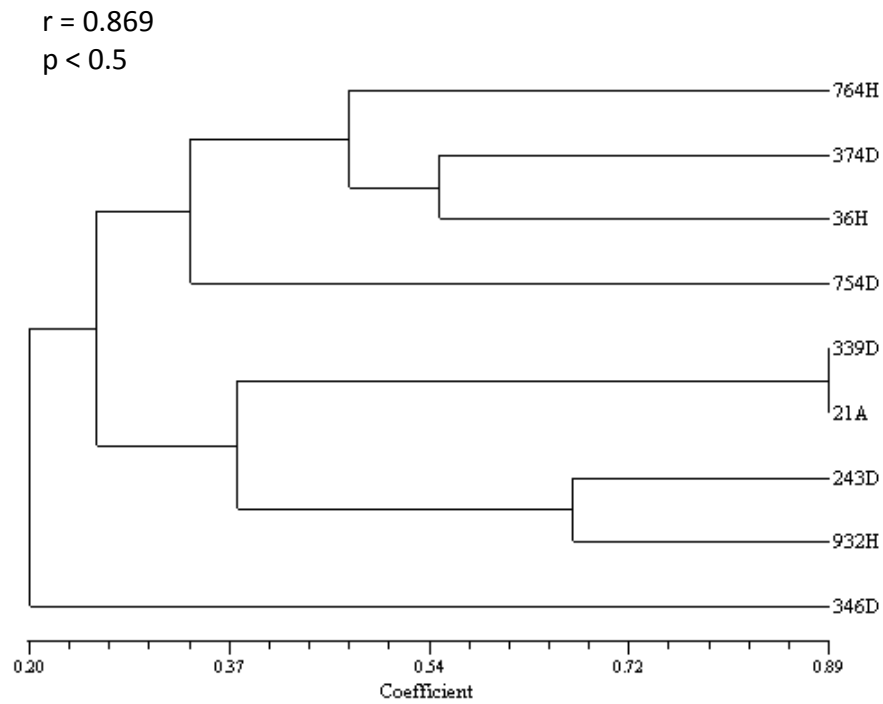


Figura 8. Dendrograma del porcentaje de similitud de patrón de restricción de DNA (*Sma* I) entre los aislamientos de ERV.

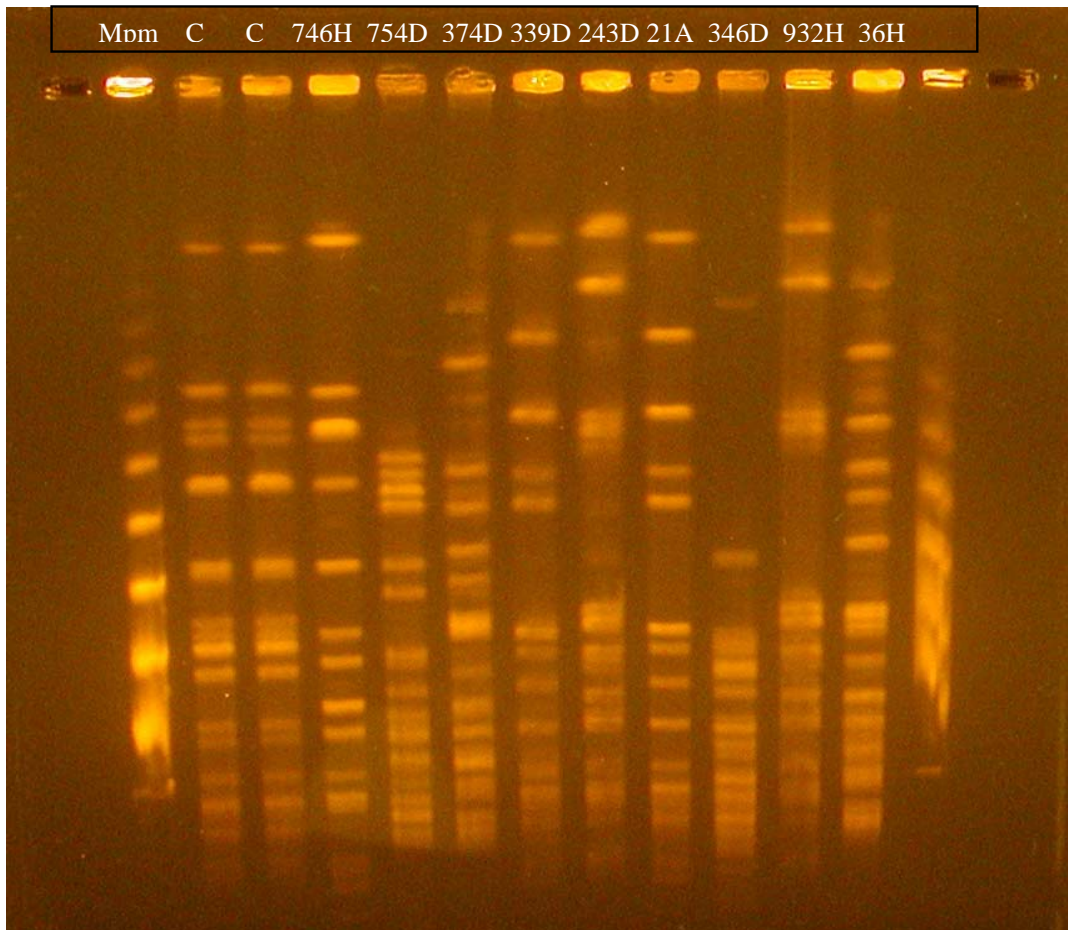


Figura 9. Patrones de PFGE de DNA genómico digerido con Sma I de aislamientos de ERV (provenientes de la amplificación por PCR). Línea Mpm: marcador de peso molecular; línea C: control ATCC 59212 vancomicina resistente.

10. DISCUSIÓN

En nuestro estudio la frecuencia de los aislamientos de *E. faecalis* fue de 4 casos y *E. faecium* 3 casos. Los anteriores resultados coinciden con otras series de nuestro país y en el extranjero, en relación a que *E. faecalis* es el enterococo más frecuentemente aislado; sin embargo, difieren en los porcentajes esto puede ser explicado por el tamaño de muestra en nuestro estudio.^{7, 39}

En el Hospital Infantil de México, de 581 enterococos aislados de 2000-2007, el 2.4% fueron resistentes a vancomicina, afortunadamente la cifra es baja, considerando las limitadas opciones terapéuticas disponibles; nuestro resultados difieren de los reportados en otras partes del mundo. En Europa se reporta 5% y en EEUU 10%, ocupando el tercer lugar de aislamientos en bacteriemias nosocomiales.⁵ La mayoría corresponden a aislamientos procedentes de casos de colonización o infección adquiridos en la comunidad, aunque existen descritos brotes intrahospitalarios. Sin embargo, en nuestros casos no conocemos el mecanismo de transmisión por lo que sería interesante realizar estudios al respecto.^{40, 41}

De nuestra serie de 14 aislamientos, 5 de los pacientes tuvieron colonización con ERV, y 7 tuvieron repercusión clínica. El análisis de similitud establece que dos aislamientos tienen un similitud del 89%, y el resto de las cepas mostraron una similitud menor del 60%. Lo anterior fundamenta la idea de que la mayoría de los aislamientos nosocomiales son eventos asociados a la propia colonización del paciente.⁴²

Al igual que lo reportado en la literatura, los factores de riesgo que predominaron en los pacientes con aislamiento de enterococos resistentes a vancomicina fueron: antecedente de hospitalización previa, antecedente de administración de cefalosporinas de 3ra generación y aminoglucósidos, en nuestro estudio sólo se registró un caso con antecedente de administración de vancomicina. Asimismo, se observó que todos los pacientes fueron sometidos a procedimientos invasivos, los más frecuentes reportados fueron catéter venoso central 7 casos, intubación endotraqueal 5 casos y sonda urinaria 5 casos. En 6 de los casos tuvieron más de un microorganismo aislado, lo cual concuerda con la convivencia del enterococo con otros microorganismos, y la posible adquisición de resistencia.^{10,13}

Las bacteremias por enterococo se asocian a una elevada mortalidad, que oscila entre 21% y 46% en las series publicadas.^{13, 43} En nuestro estudio 5 de los pacientes fallecieron; sin embargo, es difícil conocer con exactitud cuando la mortalidad de estos casos se debe a la bacteriemia enterocócica propiamente, a la enfermedad de base o a la infección por otro microorganismo. Se encontró mayor mortalidad en los pacientes con la bacteriemia recurrentes con otro tipos de microorganismos. Además se observó en dos casos muerte por aislamiento de *E. faecium* resistente a vancomicina, al igual que lo reportado por otros estudios, se ha observado mayor mortalidad asociada a *E. faecium*.^{13, 43}

Los resultados del presente estudio indican que la bacteriemia por enterococo representa un importante problema hospitalario, debido a las limitadas opciones terapéuticas, morbilidad y mortalidad asociada y por ende los costos; sin embargo, en nuestro hospital no hay evidencia de brote, por lo que es muy importante continuar con las medidas de prevención, una estrecha vigilancia epidemiológica de los casos y el uso racional de los antibióticos para no seleccionar la flora en individuos susceptibles.

El principal reto en el control de infecciones nosocomiales ha sido la implementación consistente de medidas de control efectivas. Así como tener una supervisión adecuada. Las medidas más importantes son llevar a cabo las precauciones universales de manejo, principalmente el lavado de manos y el control en la prescripción de antibióticos.

Es importante la realización de estudios prospectivos dirigidos hacia la observación de todos los factores de riesgo potenciales, especialmente en individuos con agentes no infectantes, en relación con pacientes infectados con cultivos consecutivos negativos para colonización de microorganismos resistentes, lo cual mejoraría el entendimiento de la epidemiología de resistencia a antibióticos en las Instituciones. Tales estudios guiarían esfuerzos para desarrollar estrategias más efectivas de prevención.

Finalmente es fundamental continuar la vigilancia epidemiológica de resistencia para conocer la situación de los enterococos, y llevar a cabo un tratamiento dirigido para evitar problemas nosocomiales mayores.

11. CONCLUSIONES

- Enterococos resistentes a vancomicina representa un factor de riesgo a muerte, en pacientes inmunocomprometidos que permanecen por más de 30 día de hospitalización.
- *E. faecium* resistente a vancomicina se asocia a mayor mortalidad en pacientes de alto riesgo.
- En su mayoría los enterococos resistentes a vancomicina con implicación clínica, son además, presentan resistencia múltiple a más de tres grupos de antibióticos.
- En nuestro estudio, por medio de la realización de campos pulsados se observó que no existe una clona circulante en el hospital. Se desconoce el mecanismo de adquisición del enterococo.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Boyce, J. M. Vancomycin-resistant enterococcus: detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:367–384.
2. Centers for Disease Control and Prevention 2002. Campaign to prevent Antimicrobial resistance in healthcare settings. <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/default.htm>.
3. Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:497-530.
4. Safdar N, and Maki DG. The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, Enterococcus, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136:834-844.
5. Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple Nosocomial enterococci resistant to vancomycin: United States, 1989–1993. *MMWR* 42:597–9.
6. Patterson JE, Masecar BL and Zervos MJ. Characterisation and comparison of two penicillase producing strains of *Streptococcus (Enterococcus) faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:20-25.
7. Vercauteren E, Leclercq R, and Goossens H. Belgian surveillance study of Enterococcal susceptibility patterns. *In* Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1994; Abstr E10, p. 48
8. Jean SS, Fang CT, Wang HK, Hsueh PR, Chang SC, Luh KT. Invasive infections due to vancomycin-resistant enterococci in adult patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34:281-6.
9. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, and Farr BM. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:362–386.
10. Marothi YA, Agnihotri H, Dubey D. Enterococcal resistance – An overview. *Indian J Med Microbiol* 2005; 23:4:214-219.
11. Singh-Naz N, Sleemi A, Pikis A, Patel KM, Campos JM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization in children. *J Clin Microbiol*. 1999 Feb; 37(2):413-416.
12. Pallarés R, Barberá MJ, Guillamont J. Bacteriemia enterocócica nosocomial. *Rev Clin Esp* 1995; 195:12-15.
13. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ and Kaplan SL (2004). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Fifth Edition. Ed. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania. Volume 1. pp 1178-1181.
14. Matushek, M, Slaughter S, Rice T, and Weinstein R. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1996; 348:1615–1619.
15. Mundt JO. *Enterococci*. En: Sheat PHA, Mair NS, Sharpe ME, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Baltimore, Williams and Wilkins Co. 1984; 2: 1063–1065.
16. Scheifer KH, Kilpper–Bälz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. Rev. As

- Enterococcus faecalis* comb. Nov. And *Enterococcus faecium* comb. Nov
Int J Syst Bacteriol 1984; 34:31 – 34.
17. Facklam RR, Sahm DF, Teixeira LM. 1999. *Enterococcus*. En: Murray P., Baron E., Tenover FC, Tenover FC. (eds). Manual of Clinical Microbiology. 7a ed. ASM Press, Washington, D. C. pp 297-305.
 18. Palavecino RE. Identificación de especies y estudio de susceptibilidad antimicrobiana. Revista Chilena de Infectología 2001; 18(2):95-100.
 19. Garza R, Hernández K, Mejía A. Los factores de virulencia y la actual importancia clínica de *Enterococcus faecalis*. Lab Acta Departamento de Biología UNAM. 2002; 14(1):11-20.
 20. Klare I, Heier H, Claus H, and Witte W. Environmental strains of *Enterococcus faecium* with inducible high-level resistance to glycopeptides. FEMS Microbiol. Lett 1993; 106:23–30.
 21. Jordens JZ, Bates J, and Griffiths DT. Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. J. Antimicrob. Chemother 1994; 34:515–528.
 22. Hoffman SA, Moellering RC. The enterococcus: “putting the bugs in our ears”. Ann Intern Med 1987; 106: 757 – 761.
 23. Golan Y, Doron S, Sullivan B, and Snyderman DR. Transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus* in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:6
-
24. Dahms RA, Johnson EM, Statz CL, Lee JT, Dunn DL, Beilman GJ. Third-Generation Cephalosporins and Vancomycin as Risk Factors for Postoperative Vancomycin-Resistant Enterococcus Infection. American Medical Association 1998; 133(12):1343-1346.
 25. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, *et al.* Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. Clin Infect Dis 2001; 32:1373–5.
 26. Zeana C, Kubin C, Della-Latta P, *et al.* Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 33: 477–82.
 27. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant Gram-positive bacterial infections. Clin Infect Dis 2000; 30:146–51.
 28. Graham LP, Ampofo K, Saiman L, *et al.* Linezolid treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:798–800.
 29. Tan TY, Pitman I, Penrose-Stevens A, *et al.* Treatment of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventricular drain infection with quinupristin/dalfopristin and review of the literature J Infect 2000; 41: 95–99.
 30. Perry CM, Jarvis B. Linezolid. A review of its use in the management of serious Gram-positive infections. Drugs 2001; 61: 525–51.
 31. Leclercq R, Derlot E, Duval J, and Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *E. faecium*. N Engl J Med 1988; 319:157–161.
 32. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci Lancet 1988; 1:57-58.

33. Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends Microbiol* 1996; 4:401-407.
34. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall G. Vancomycin-Resistant Enterococci. *American Society for Microbiology* 2000; 13(4)686–707.
35. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin Infect Dis* 1997; 24:545-556.
36. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1563-1571.
37. Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A, Muñoz-Trejo T, Villalobos-Zapata Y, Ontiveros-Rodríguez C, Gómez-Roldan C. Antimicrobial susceptibility patterns and high-level gentamicin resistance among enterococci isolated in a Mexican tertiary care center. *Rev Invest Clin*; 1996; 48:91–6.
38. Cornejo-Juarez P, Velásquez-Acosta C, Díaz-González A, Volkow-Fernandez P. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico. *Salud Pública Mex* 2005; 47:288–93.
39. Díaz-Ramos RD, Solórzano-Santos F, Padilla-Barrón G, Miranda-Novales MG, González-Robledo R, Trejo y Pérez JA. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Salud Pública Méx* 1996; 41 supl.1.
40. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, Eisner W, Warren S, and Kreiswir TH. Emergence of vancomycin resistant enterococci in New York City. *Lancet* 1993; 342:76–79.
41. Cartón Sánchez JA. Epidemiología de las infecciones enterocócicas. *Rev Clin Esp*. 1995; 195:3-11.
42. Matushek M, Slaughter S, Rice T, and Weinstein R. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1996; 348:1615–1619.
43. Garbutt JM, Vertrapragda M, Litenberg TTB, Mundy L. Association between resistance to vancomycine and death in case of *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30:466–472.

13. ANEXOS

11.1 HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Nombre		No. de captura	
Edad	Registro	Género	Servicio
Fecha ingreso	Fecha de egreso	Días de estancia	
Diagnóstico		Fecha de Dx	
Antecedente de hospitalización previa			
Fecha y no. de días de hospitalización previa			
Lugar y servicio de hospitalización previa			
Aislamientos previo			
Sensibilidad previa			
Antibióticos previos			
Dx infeccioso previo			
Tiempo para esterilizar previo			
Eventos adversos			
Duración de tratamiento previo			
Padecimiento actual			
Exploración física			
Resultados de laboratorio y gabinete			
Cirugía reciente			
Ventilación asistida			
Catéter intravenoso			
Catéter urinario			
Nutrición parenteral			
Diálisis			
Procedimientos invasivos en las últimas 72 hrs			
Tratamiento inmunosupresor			
Quimioterapia			
Datos de SRIS			
Diagnóstico: Sepsis <input type="checkbox"/> Sepsis severa <input type="checkbox"/> Choque séptico <input type="checkbox"/> Choque refractario <input type="checkbox"/>			
Bacteriemia primaria <input type="checkbox"/> Bacteriemia secundaria <input type="checkbox"/>			
Foco infeccioso			
Aislamiento		No. de cepa	
Sitio de aislamiento		No. de cultivo	
Sensibilidad			
Fecha de aislamiento			
CIM a vancomicina			
Otros aislamientos			
Tratamiento inicial y duración			
Tratamiento específico y duración			
Eventos adversos			
Desenlace			

11.2 GLOSARIO DE TÉRMINOS

INFECCIÓN: aislamiento de Enterococos en el conjunto con hallazgos clínicos y laboratoriales (fiebre, leucocitosis y signos locales), aislamiento de hemocultivo o cultivos donde se corrobore infecciones por enterococos resistentes a vancomicina.

COLONIZACIÓN: aislamiento de enterococos resistentes a vancomicina obtenidos de piel, membranas mucosas, santuarios abiertos, secreciones o excreciones no asociados a signos o síntomas clínicos.

RESISTENCIA A VANCOMICINA: fue definida como una concentración mínima inhibitoria de más de 16 µg/mL.

RESOLUCIÓN: establecido como cultivos negativos, resolución de la fiebre, de la leucocitosis y de los signos locales de infección.