



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS
EN PACIENTES CON INFECCIÓN
POR *ENTEROCOCCUS SP* CON ELEVADA RESISTENCIA
A AMINOGLUCÓSIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ,
ENTRE LOS AÑOS 2000-2007

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO PEDIATRA

PRESENTA:

DRA. KEREN FLORES ÁLVAREZ



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud
65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

DIRECTORES:

DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS
DRA. NORMA VELÁZQUEZ GUADARRAMA

México, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIAS

AL ÚNICO DIOS VERDADERO JEHOVÁ DE LOS EJÉRCITOS

Quien ha guardado con celo mis pasos
Y ha sostenido mi vida con firmeza
Aún cuando mis fuerzas medran.

A MIS MARAVILLOSOS PADRES LALA Y LOLO

Que con tanto amor y ahínco
No se rinden nunca
Y aún cuando ha sido difícil estar lejos
Nos ha unido más cada día

A MI CUCA HERMANA Y WILLYS HIJOS LEO Y BEBITO

Nos has hecho falta desde que tienes
nueva familia, pero sabe que te admiro y
no solo por ser mayor.
Los quiero mucho.

AARÓN CORTÉS, FLOR HERRERA

No habría sido posible sin ustedes,
tal vez no hablábamos mucho para variar
siempre estaba dormida.
Gracias por ser mi segundo hogar
Los Amo Mucho.

AARÓN, KEREN, SAM, SHEYNA, ISRA SAMI E ISRITA

Más que un ¡Dream Team!
... gracias por ser mis cómplices...
Ojalá algún día podamos estar juntos.

A MI QUERIDO CESARICO!!

Amor, eres mi amor de telenovela,
Este logro también es tuyo,
Secaste muchas lágrimas,
Creaste momentos excepcionales...
Que dicha haberte encontrado.
Te Amo ... Te Amo Demasiado.

AGRADECIMIENTOS

DRA. NORMA VELÁZQUEZ

No se como lo hizo, pero esto ya es historia.
Muchas gracias por su apoyo y toda su paciencia.
Es una mujer excelente!!!!

ÍNDICE TEMÁTICO

1. ANTECEDENTES -----	1
2. MARCO TEÓRICO -----	3
2.1 GENERALIDADES -----	3
2.2 EPIDEMIOLOGÍA -----	3
2.3 PATOGÉNESIS -----	4
2.4 IMPORTANCIA CLÍNICA -----	5
2.5 EVASIÓN IMMUNE -----	6
2.6 FACTORES DE VIRULENCIA -----	7
2.7 RESISTENCIA -----	9
2.7.1 MECANISMOS DE RESISTENCIA -----	9
2.7.2 RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS -----	12
2.7.3 RESISTENCIA A PENICILINAS Y AMPICILINA -----	14
2.7.4 RESISTENCIA A OXAZOLIDINONAS -----	14
2.7.5 RESISTENCIA QUINOLONAS -----	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	16
4. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA -----	17
5. HIPÓTESIS -----	18
6. OBJETIVOS -----	19
7. METODOLOGÍA -----	20
7.1 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES -----	21
7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN -----	22
8. RESULTADOS -----	23
9. DISCUSIÓN.-----	31
10. CONCLUSIONES -----	32
11. RECOMENDACIONES -----	33
12. BIBLIOGRAFÍA -----	34
12. ANEXO 1 -----	39

ÍNDICE DE FIGURAS

1. FIGURA 1. GRADO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON <i>ENTEROCOCO</i> -----	23
2. FIGURA 2. PACIENTES POR GRUPO ETÁREO -----	24
3. FIGURA 3. PACIENTES POR GÉNERO -----	24
4. FIGURA 4. PACIENTES CON INFECCIÓN NOSOCOMIAL -----	25
5. FIGURA 5. PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BASE PREVIA -----	25
a. FIGURA 5.1. PACIENTES ONCOLÓGICOS -----	26
b. FIGURA 5.2. PACIENTES CON PATOLOGÍA QUIRÚRGICA -----	26
c. FIGURA 5.3. OTROS PADECIMIENTOS -----	27
6. FIGURA 6. DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA PREVIOS -----	27
7. FIGURA 7. ÁREAS DE HOSPITALIZACIÓN -----	28
8. FIGURA 8. PROCEDIMIENTOS INVASIVOS 72 HRS PREVIAS -----	28
9. FIGURA 9. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR -----	28
a. GRÁFICA 9.1 TIPOS DE INMUNOSUPRESOR -----	29
10. FIGURA 10. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO -----	29

ANTECEDENTES

Durante la edad pediátrica numerosos microorganismos pueden ocasionar infecciones locales o sistémicas, y entre ellos figuran los enterococos. En los últimos años, gran cantidad de reportes en todo el mundo señalan a estos microorganismos como causa importante de un número creciente de infecciones nosocomiales.

Debido a que el *enterococo* forma parte de la flora intraabdominal su participación en la patogénesis de infecciones a este nivel era incierta; fue hasta 1906, que se logró identificar al *enterococo* como patógeno responsable de infecciones del tracto urinario y endocarditis, lo cual se confirmó en un gran número de reportes posteriores. (40)

En 1937, Sherman clasificó a los *Streptococcus* en 4 grupos: Piógeno, Híbridos, Láctico y Enterococo. Hasta la década de los 80's se clasificaban dentro del género *Streptococcus* del grupo D, de la clasificación de Lancefield por las características antigénicas de su pared celular y se incluyeron 21 especies. En 1986, Hardie propuso la formación del género *Enterococcus* por estudios de hibridación DNA y RNA, estableciendo *E. Avium*, *E. Casseiflavus*, *E. Durans*, *E. Gallinarum* y *E. Malodonatus*. (44,33)

La presencia de elevada resistencia a gentamicina y otros aminoglucósidos fue reportado por primera vez en 1979; por lo que se indicó el uso de glicopéptidos como vancomicina y teicoplanina. Con la aparición de enterococos resistentes a vancomicina en algunos países, se han desarrollado nuevos agentes, entre ellos quinupristina, dalfopristina, y linezolid, que ya ha sido aprobados por la FDA para uso clínico. (30,36)

A mediados de 1980, la emergencia de *enterococos* resistentes a glicopéptidos coincidió con su uso generalizado para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativos, y diarrea por *Clostridium difficile*; lo que facilitó la selección y diseminación del *enterococo* resistente a glicopéptidos, aunque también fueron implicados otros antimicrobianos. (7)

La elevada resistencia a gentamicina es endémica en algunas regiones de Estados Unidos de Norte América, Tailandia, Italia, Chile, Japón y el Reino Unido. (30). En México sin embargo, se ha encontrado resistencia a vancomicina disminuida, así como a gentamicina. (31).

Finalmente, cabe destacar que el *enterococo* ha emergido como un agente nosocomial importante, gracias a la capacidad que tiene de persistir por períodos prolongados en el medio ambiente y de poder transmitirse de manera directa de paciente a paciente (45); lo cual le ha permitido ubicarse en el

segundo y tercer lugar como el patógeno hospitalario más común adquirido en los Estado Unidos por lo que es importante conocer e identificar las características clínicas que pudieran influir en el mal pronóstico y evolución clínica de aquellos pacientes en quienes se ha logrado aislar dicho microorganismo.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

Los enterococos forman parte de la microflora intestinal habitual de mamíferos, aves, insectos y reptiles; y se encuentran en el suelo, en las plantas y en el agua. Son capaces de sobrevivir en medios poco enriquecidos como agua, y suelo, alimentos; en hospitales sobreviven en las manos de los portadores, fuentes y superficies inanimadas persistiendo por largos periodos de tiempo; pudiendo transferirse fácilmente de paciente a paciente. (5, 45)

Se describen al menos 21 especies de enterococos, siendo *E. faecalis* el más frecuentemente aislado de infecciones humanas (78% en nuestro medio) y *E. faecium* en menor proporción (10%), ambos presentan elevada resistencia a aminoglucósidos (Gentamicina >500ugs/mL y estreptomycinina >2000 ugs/mL) y son la tercera causa de infecciones nosocomiales en unidades de cuidados intensivos en los Estados Unidos y en nuestro medio.

Las infecciones causadas por otros *Enterococcus species* (*E. durans*, *E. avium*, *E. raffinosus*, *E. gallinarum* y *E. caseliflavus*) rara vez son de importancia clínica. La importancia de este género radica en su alta resistencia natural a múltiples antimicrobianos y a su capacidad de adquirir resistencia a otros, incluida vancomicina, en ocasiones única alternativa de tratamiento en infecciones graves por *Enterococcus* resistentes a ampicilina, por lo tanto, las opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones por *enterococo* están limitadas. (33)

El *enterococo* posee características intrínsecas heterogéneas que le permiten sobrevivir en diversas circunstancias y periodos de tiempo, lo que le permite persistir y diseminarse. *E. faecalis* tiene la capacidad de crecer en NaCl al 6.5%, a temperaturas de 10 a 45°C y durante 30 minutos a 60 grados centígrados; asimismo, puede crecer en presencia de sales biliares al 40% y a pH's muy elevados. (35,32)

EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de la población pediátrica, los recién nacidos (RN) y lactantes presentan una especial y conocida susceptibilidad a las infecciones, incluidas las provocadas por *enterococo*; de hecho, gran cantidad de casos reportados de infecciones enterocócicas en pediatría han sido en neonatos, quienes resultan aún más susceptibles si son prematuros, con bajo peso al nacer o si presentan afecciones médicas graves asociadas. En 1993, Bonadio hizo una revisión de 72 casos de bacteriemia por *enterococos*, aislados en el Hospital Pediátrico de Wisconsin durante 12 años, y mostró que la mayoría (52,7 %) eran menores de 1 año y alrededor de la cuarta parte de los casos (27,7 %), menores de 2 meses. (11,3) Predominio el sexo masculino sobre el femenino 3:2. Bonadio W. A., revisó todos los casos de infección por *enterococos* y *estreptococos* de

otros grupos diferentes del B, que ocurrieron en RN. (3), el 34,7 % de 72 episodios de bacteriemia fueron adquiridos en el hospital.

Durante muchos años se pensó que la mayoría de las infecciones *enterocóccicas* eran adquiridas de manera endógena y que se originaban en la propia flora del paciente. Aunque se reconoce que el modo exacto de la transmisión nosocomial de los *enterococos* es difícil de probar, estudios de epidemiología molecular de finales de la década de 1980 sugieren que el *enterococo* puede diseminarse de paciente a paciente y que el personal de la salud, así como objetos inanimados, pueden ser responsables de su transmisión. De esta forma se han podido aislar *enterococos* en las manos y muestras de heces fecales del personal médico y paramédico, de pacientes colonizados o infectados, en termómetros rectales electrónicos, tubos de hemodiálisis y en el ambiente, según los estudios citados por Kortzen V. y Murray B. E. en una revisión sobre la transmisión nosocomial de los *enterococos* (24). En ese mismo trabajo se refiere que en 1984 los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) reportaron al *enterococo* como el tercer patógeno más frecuentemente identificado en ese país, donde ocasionó el 10 % de todas las infecciones nosocomiales reportadas en ese año. Otros estudios coinciden en señalar la importancia del *enterococo* como causa de infecciones nosocomiales. (3, 11, 24)

PATOGÉNESIS.

La patogenicidad del *enterococo* fue inicialmente documentada a finales del siglo XIX por McCallum y Hastings los cuales aislaron un organismo de un caso de endocarditis aguda y lo designaron *Micrococcus zimozenes*, basado en sus propiedades de fermentación. Este organismo mostró ser resistente a la desecación, el calor a 60 grados y a muchos antisépticos, incluyendo el ácido carbólico y el cloroformo. Asimismo mostró ser letal al inyectarse en forma intraperitoneal en ratones blancos y por su capacidad de producir endocarditis en modelos caninos. (20)

El *enterococo* tiene la capacidad de colonizar la superficie de las mucosas invadiendo el hospedero y produciendo cambios patológicos por actividad tóxica o indirecta al inducir la respuesta inflamatoria. (4)

El *enterococo* coloniza normalmente el trato gastrointestinal del hombre y se ha encontrado abundantemente en las heces (10^5 - 10^7 organismos por gramo) y se cree que existe cierta asociación entre el *enterococo* y el hospedero ya que la bacteria podría ser eliminada por la sola motilidad intestinal. Algunos estudios han encontrado que existe una unión específica del *enterococo* al epitelio intestinal y algunos otros han mostrado que la colonización con algunos serotipos resistentes son un factor predisponente de infecciones recurrentes. (4)

Los mecanismos responsables de la translocación enterocóccica aun no están realmente definidos. Una hipótesis sugiere que el *enterococo* es fagocitado por los macrófagos tisulares o por las células del epitelio intestinal y son

transportados a través de la pared intestinal por el sistema linfático y al no poder ser fagocitados, pueden dar paso a una diseminación sistémica.

La translocación del *enterococo* a través de la barrera intestinal intacta da lugar a muchas bacteremias de origen desconocido. Otras fuentes no identificadas de bacteremias por *enterococo* incluyen líneas intravenosas, abscesos e infecciones del tracto urinario.

Los factores de riesgo asociados a bacteremias mortales por *enterococo* incluyen gravedad de la enfermedad, edad del paciente y el uso de un amplio esquema de antibióticos como son las cefalosporinas de tercera generación y el metronidazol. (4,16)

IMPORTANCIA CLÍNICA

En el tracto urinario se ha estimado que el *enterococo* es responsable de aproximadamente 110 000 infecciones de vías urinarias anualmente en los Estados Unidos de Norte América; a nivel cardíaco el *enterococo* es la tercera causa de endocarditis afectando en 5-20% las válvulas nativas y en 6% las válvulas protésicas. A nivel ocular el *enterococo* es uno de los agentes más destructivos que causan complicaciones post operatorias en cirugías de catarata. Los experimentos diseñados para determinar la existencia de una sustancia de agregación de *E. faecalis* para alterar las estructuras anatómicas dentro del ojo demostraron que el *enterococo* ataca las estructuras membranosa en el vítreo, lo cual no depende totalmente de la presencia de esa sustancia de agregación y que la adhesión a los tejidos es compleja e involucra múltiples adhesinas incluyendo carbohidratos de superficie y así como proteínas. (40, 32)

Entre los factores de riesgo para la colonización e infección por enterococos comunicados en diferentes reportes tenemos: *a)* la estadía en centros hospitalarios –particularmente la estadía en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal–, *b)* el tratamiento antibiótico previo, *c)* enfermedades subyacentes, *d)* estados de inmunosupresión, *e)* la utilización de procedimientos invasivos para el diagnóstico o tratamiento –incluyendo en este último al tratamiento quirúrgico de afecciones del tracto gastrointestinal–, así como *f)* lesiones en piel, traumáticas o de decúbito; *g)* necesidad de vías venosas centrales no umbilicales y el tiempo de utilización de ellas y, *h)* uso de equipos y dispositivos en la atención del niño.

Las infecciones causadas por el género *enterococo* incluye infecciones del tracto urinario, bacteremias, infecciones intraabdominales y endocarditis. Estas infecciones pueden comprometer la vida del paciente por desarrollar sepsis en sus diferentes grados la cual se define según el último consenso internacional de pediatría (17) como:

- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica: es la presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios, uno de los cuales debe incluir alteraciones en la temperatura o una cuenta anormal de leucocitos:
 - a. -Temperatura igual o menor a 38.5°C o igual o mayor a 36°C.
 - b. -Taquicardia definida como frecuencia cardiaca de 2 o más desviaciones estándar por arriba de la normal para la edad en ausencia de estímulos externos, medicamentos o dolor; o para niños menores de 1 año presencia de bradicardia con frecuencia cardiaca por debajo de la percentila 10 en ausencia de estímulos vagales externos, uso de medicamentos o enfermedad cardiaca.
 - c. -Frecuencia respiratoria 2 o más desviaciones estándar por arriba de la esperada para la edad, o necesidad de ventilación mecánica por algún proceso agudo no neuromuscular.
 - d. -Cuenta elevada de leucocitos o menor a la esperada para la edad (no inducida por quimioterapia), o más del 10% de formas inmaduras de neutrófilos.
- Infección: Presencia o sospecha de infección causada por algún patógeno o un síndrome clínico con altas probabilidades de infección.
- Sepsis: Es la presencia de respuesta inflamatoria sistémica en presencia o sospecha de infección.
- Sepsis Severa: Sepsis mas disfunción cardiovascular o síndrome de distres respiratorio agudo o dos o más alteraciones en otros órganos.
- Choque séptico: Sepsis con disfunción cardiaca.

Las infecciones del tracto urinario son las más frecuentes producidas por *enterococo*, pueden ir de cistitis hasta pielonefritis y absceso perirrenal; muchas de estas infecciones son nosocomiales y se asocian a instrumentación o uso de sonda vesical.

EVASIÓN INMUNE.

Para que el *enterococo* produzca infección debe evadir satisfactoriamente los mecanismos específicos y no específicos del hospedero; estos factores incluyen la cápsula de polisacáridos antifagocitos, proteínas de superficies antifagocíticas como la proteína M del estreptococo del grupo A y diversas toxinas secretadas por células fagocíticas. (13,28)

Enterococcus sp. presentan resistencia natural a muchos agentes antibacterianos normalmente activos contra bacterias Gram positivas, determinando que las infecciones producidas por estos microorganismos sean de difícil tratamiento. El nivel de resistencia a aminoglucósidos es una propiedad intrínseca del género *enterococo* y a pesar de que la causa de esta resistencia no ha sido determinada, probablemente se deba a que posee un metabolismo de tipo anaeróbico para generar la energía necesaria para que se produzca el transporte de antibiótico a través de la membrana bacteriana. Por esta razón, el tratamiento de las infecciones causadas por aislados susceptibles de este patógeno se efectúa con la asociación de un antibiótico beta lactámico y un aminoglucósido, habitualmente ampicilina con gentamicina, aprovechando el importante efecto sinérgico que se produce entre estos dos compuestos (al alterar la síntesis protéica bacteriana y la cantidad o afinidad de proteínas de membrana externa llamadas PBPs (Penicilin Binding Proteins)^{13,28})

FACTORES DE VIRULENCIA DE LOS ENTEROCOCOS

Las infecciones ocasionadas por los *enterococos* son de dos tipos: endógenas y exógenas. La primera son ocasionadas por enterococos que forman parte de la misma flora del paciente y las segundas se refieren a aquellas adquiridas de fuentes externas como son equipo o instrumental y por el personal médico. Los *enterococos* potencialmente patógenos inicialmente colonizan al intestino delgado y de ahí parten a otros órganos por medio de la vía linfática, (hígado bazo y nódulos linfáticos), así como por vía hematógena.

Los *enterococos* tienen la capacidad de adherirse a las células epiteliales y a las superficies inanimadas ya que poseen moléculas de origen protéico como son los ácidos lipoteicoicos de la pared celular y la presencia de carbohidratos que lleven a cabo esta función. Estas moléculas intervienen en un proceso infeccioso favoreciendo la adhesión a las células renales y cardiacas; son capaces de invadir otros tejidos al entrar al sistema sanguíneo y linfático. (19,20).

Poseen una proteína superficial de agregación que induce la internalización del microorganismo a las células porque interactúan con las integrinas CD11B, CD18 y CR3 presentes en las células de defensa del humano como son los macrófagos que sirven de vehículo para transportar a los *enterococos* del intestino a los conductos linfáticos y además los *enterococos* tiene una gran capacidad de producir grandes cantidades de radicales superóxido, permitiéndole sobrevivir a la fagocitosis.

La sustancia de agregación desempeña las siguientes funciones:

1. Potenciación de la conjugación de plásmidos.
2. Adhesión a los tejidos del hospedero.
3. Promoción de la interiorización y la supervivencia en los fagocitos.

Otro factor de virulencia muy importante es la conjugación, que es la transferencia de material genético de una célula donadora a otra receptora por medio de feromonas (proteínas que se encuentra en la superficie del *enterococo*) de parte de la célula donadora para atraer a la célula receptora. Este sistema de feromonas está asociado a la transferencia de plásmidos: un determinado plásmido no es movilizado, excepto cuando existe una bacteria potencialmente receptora que no lo posee. De esta manera se da una optimización energética y una adaptabilidad al medio que coloniza. (13,19,28).

Fundamentalmente las feromonas cumplen los cuatro pasos de la conjugación:

1. El contacto directo entre las células donadora y receptora
2. Formación de un canal que permite la transferencia del DNA a través de dicho canal.
3. Desplazamiento del plásmido o segmento del DNA a través de dicho canal.
4. La estabilización del DNA plasmídico en el nuevo huésped, ya que sea por replicación autónoma o mediante de inserción en el genoma.

Esta característica le permite al *enterococo* la transferencia de resistencia antimicrobiana, la cual es muy importante en la persistencia de infecciones nosocomiales.(28)

E. faecalis, produce una citolisina que destruye las células como los eritrocitos del humano, dicha sustancia desempeña un importante papel en la primera fase de infección. Implica la penetración bacteriana en los tejidos intestinales así como una toxemia y cierto daño que antecede a la segunda fase en la que se producen manifestación de los principales síntomas. La citolisina desempeña funciones patogénicas como toxina provocando la ruptura del sistema membranoso de los glóbulos rojos y diversas células humanas. También induce la liberación de mediadores inflamatorios a partir de tejido dañado y de las células fagocíticas contribuyendo a la severidad del proceso inflamatorio. Por otra parte, es importante señalar la correlación entre la producción de hemolisina y la resistencia antibióticos. La exposición de *E. faecalis* productor de citolisina a dosis medianamente letales de bacitracina y vancomicina disminuye la actividad de la citolisina. (13,19,28)

Otro factor de virulencia es la gelatinasa, enzima capaz de degradar a la gelatina, caseína, hemoglobina, y ciertos péptidos bioactivos, incluidas la feromonas quimotácticas 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 o modificar junto con las feromonas quimotácticas la defensa del hospedero induciendo alternativamente la ausencia o acumulación de los leucocitos en los tejidos colonizados. (13)

RESISTENCIA.

La resistencia es la capacidad que tiene o han adquirido los microorganismos para inhibir la acción del sitio blanco del antibiótico por la presencia de moléculas capaces de destruir o modificar al antibiótico o la presencia de estructuras del microorganismo que evadan su acción.

La adquisición de resistencia de alto nivel a aminoglucósidos en *Enterococcus sp*, es decir, la resistencia que se caracteriza por MIC's >2000M/ml está basada principalmente en la síntesis y actividad de enzimas modificantes. Este fenómeno de gran importancia en los últimos años caracterizado por altos niveles de resistencia impide la utilidad clínica de la combinación sinérgica del aminoglucósido con un antibacteriano que actúa a nivel de pared bacteriana.

La capacidad de adaptación puede favorecer el desarrollo de resistencia a los antibióticos, se han descrito dos tipos de resistencia: adquirida y natural o intrínseca. (16)

La resistencia natural o intrínseca desde el punto de vista genómico está presente en el genóforo bacteriano y puede tener formas diversas de expresarse fenotípicamente. (14,21,29,)

En la resistencia intrínseca el *enterococo* no posee el sitio blanco sobre el que actúa el antibiótico ya que posee cambios en el material genético producido por las mutaciones, por ejemplo una porina que permite el paso del antibiótico a la bacteria; sin embargo, por modificación del DNA sintetiza porinas con modificación estructural de tal manera que se impide el paso del antibiótico.

La resistencia adquirida o extrínseca es aquella en donde los *enterococos* logran por mecanismos de transferencia genética horizontal como los plásmidos, transposones e integrones que pueden pasar de una bacteria a otra, se observan 3 tipos de transferencia: conjugación de una bacteria donadora a otra receptora, transducción, transferencia genética mediante un bacteriófago y la transformación que es la transferencia genética mediante DNA libre en el medio. (14,21,29)

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Existen mecanismos de resistencia que impiden la acción del antibiótico (29) como se muestra en la figura 1:

1. INACTIVACIÓN DEL ANTIBIÓTICO POR ENZIMAS.

Las B-lactamasas son ejemplos de enzimas que inactiva al antibiótico, estas se han producido por muchos tipos de bacterias ya que el mecanismo enzimático es extrínseco o intrínseco, de las Gram positivas por lo transferencia genética a través de plásmidos inducibles.

También pueden encontrarse en fagos en el medio (transducción). En las Gram negativas además de plásmidos participan los transposones, (genes móviles del plásmido al cromosoma.)(29)

2. OTROS EJEMPLOS DE ENZIMAS QUE INACTIVAN A LOS ANTIBIÓTICOS.

- Aminoglucósido-acetiltransferasas (AAC). Que acetilan grupos amino utilizando como cofactor la acetilcoenzima A. un ejemplo es la enzima acetilante AAC (3)-II que inactiva a la gentamicina pero no a la amikacina.
- Aminoglucósido-adeniltransferasas actualmente designada como ANT también denominadas nucleotidiltransferasas, que adenilan ciertos grupos hidroxilos.
- Aminoglucósido-fosfotransferasas APH, que modifican los grupos hidroxilo mediante fosforilación.

La mayoría de los caso de resistencia a aminoglucósidos se debe a la acción de una o mas de estas enzimas.

3. MODIFICACIÓN BACTERIANA que impide la llegada del antibiótico a su punto diana.

Las bacterias poseen mutaciones en sus porinas, proteínas de la membrana que impiden la entrada de ciertos antibióticos o que alteran los sistemas de transporte, en algunas ocasiones provocan la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa denominadas bombas de expulsión, que impiden que se acumule al antibiótico en el interior de la célula y así disminuye su eficacia.

4. ALTERACIÓN POR PARTE DE LA BACTERIA EN SU PUNTO DIANA.

Así se impide la acción del antibiótico, aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del DNA girasa (resistencia a quinolonas), del RNA r 23S (Macrólidos), de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina) que son necesarias para la formación de la pared celular a nivel de la transpeptidación, el producto de esta alteración da resistencia a Beta lactámicos.

5. METILACIÓN POSTTRANSCRIPCIÓN DEL RNAR.

La metilación de las bases involucradas en la unión entre el RNAr 16S y el aminoglucósido disminuye la afinidad del antimicrobiano por sus sitios de unión. Este mecanismo es particularmente eficiente, ya que modifica todas

las copias de RNAr 16S produciendo lecturas erróneas, por lo tanto son bactericidas y producen una resistencia elevada a un amplio espectro de representantes de esta familia, mas aun el gen que codifica la metiltransferasa ARM A se ha encontrado asociado a otros genes de resistencia en un plásmido conjugativo y en el cual también se identificaron elementos transponibles, sugiriendo que participan y se diseminan entre las bacterias.

Los *enterococos* son resistentes intrínsecamente a un gran número de antibióticos incluyendo beta lactámicos, lincosaminas, aminoglucósidos y trimetoprim /sulfametoxazol. Presentan una gran capacidad para adquirir nueva resistencias. En forma natural pueden tener elevada resistencia a cefalosporinas y penicilinas por ser productores de penicilinas, hecho que ha favorecido enormemente su selección en el ambiente hospitalario. (14)

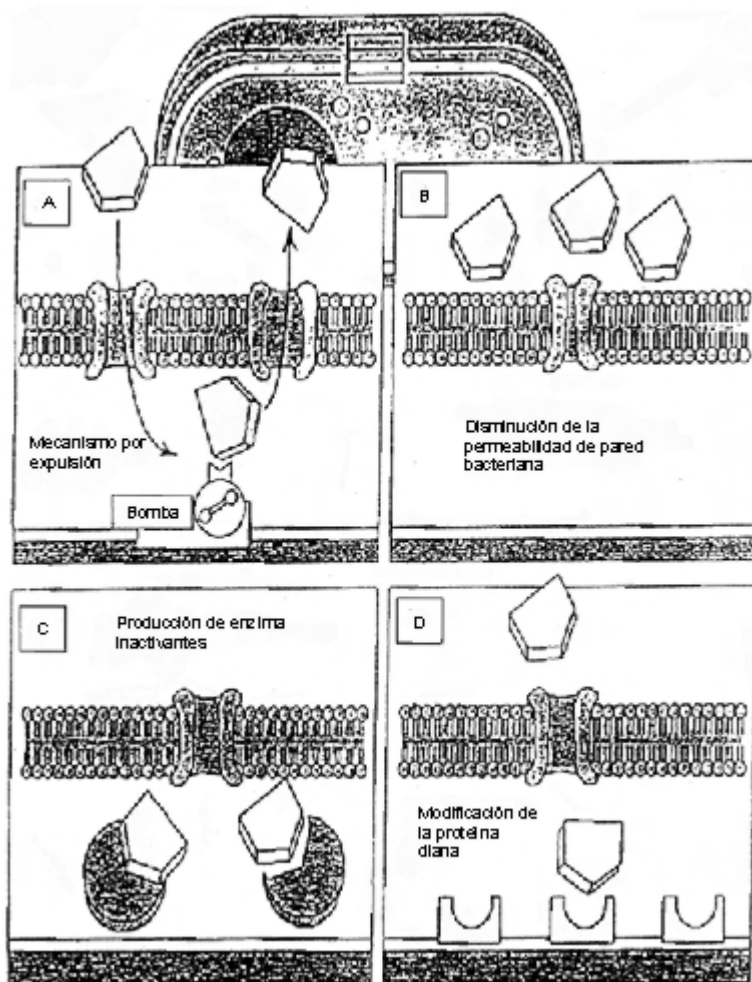


Fig. 1. Mecanismos de Resistencia bacteriana. Tomado de Fernández F, López J, Ponce L, Machado C. Resistencia bacteriana. Rev Cub Med Milit. 2003.

Aunque a diferencia de *E. faecium*, *E. faecalis* es sensible a la penicilina y ampicilina, generalmente las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) están

entre 10 y 100 veces más elevadas que en los *streptococos* que tienen solo un tipo de resistencia intrínseca. Los antibióticos β -lactámicos y glucopéptidos presentan actividad bacteriostática frente los *enterococos* (y no bactericida, como se observa en la mayoría de patógenos gram positivos), lo cual hace necesario recurrir al empleo de combinaciones con aminoglucósidos para conseguir el efecto bactericida necesario para el tratamiento de infecciones graves como endocarditis o meningitis.

Los plásmidos y los factores R (resistencia) diseminan y transfieren información para la producción de enzimas no solo entre las colonias de la misma especie, sino de otras especies, lo que representa uno de los principales problemas, ya que aumenta la complejidad del control de la resistencia. Es así como, muchos de los microorganismos inicialmente sensibles a estos medicamentos seleccionan clonas y cambian a poblaciones residentes. El uso conjunto de una penicilina con un aminoglucósido reduce la resistencia a ambos medicamentos. La tendencia para desarrollar resistencia por mecanismos enzimáticos se presenta en el siguiente orden de frecuencia: amikacina, netilmicina, tobramicina y gentamicina. (14,22, 23)

Los *enterococos* pueden mostrar resistencia intrínseca de bajo nivel a los betalactámicos y a los aminoglucósidos. La resistencia elevada a aminoglucósidos (HLRA) además simultáneamente puede haber adquirido resistencia los glucopeptidos (vancomicina y teicoplanina). Este patrón se presenta actualmente como un gran problema de resistencia emergente en este género, particularmente el *E. faecium*. Se han reportado 7 tipos de genotipos de resistencia a los glucopéptidos, denominados Van A a Van G, de los cuales hasta el momento solo dos (van A y Van B) tiene importancia clínica por su capacidad de transferencia entre y géneros diferentes. (5, 43)

RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS.

En 1944 el doctor Ruso Selman A. Waksman se encontraba estudiando algunos hongos en el suelo, especialmente *streptomyces griseus*, y observó que tenían propiedades bactericidas; el estudio por este científico permitió conocer el desarrollo del primer aminoglucósido: la estreptomina. (5)

Aunque los aminoglucósidos también se pueden obtener en cultivos de *Micronospora* (en el caso de gentamicina), como antibióticos semisintéticos a lo que se les clasifica según la síntesis de origen como antimicrobianos naturales: Kanamicina, estreptomina, neomicina, tobramicina, paromomicina, sisomicina y gentamicina; semisintéticos, amikacina y netilmicina

Los aminoglucósidos están constituidos por la combinación de dos tipos de compuestos químicos:

- azúcares no aminados (glucósidos) o aminados (aminoglucósidos)
- alcoholes cíclicos no aminados (ciclitolos) o aminados (aminociclitolos)

Todos son policationes y sus propiedades farmacocinéticas dependen en gran parte de su polaridad (hidrofilicos). Su estructura molecular no se altera por congelamiento o calentamiento a 100 grados centígrados, por más de 4 horas o por cambios en el pH, de la solución de 3.0 a 12 por varias horas. Su actividad óptima es un pH de 6 a 8.3. La actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos es favorecida en medios con pH alcalino y reducida en medios ácidos.

Los aminoglucósidos inhiben la síntesis protéica bacteriana por su acción directa sobre los ribosomas (30S y 50S). Interfieren la unión del RNAm al ribosoma en el inicio de la síntesis protéica. Causan fallas en la lectura del código genético y por tanto provocan una síntesis protéica anormal. (10)

Los aminoglucósidos alteran la integridad de la membrana citoplasmática bacteriana al unirse a los lipopolisacáridos y desplazar al magnesio y al calcio ligados a ellos; forman huecos en la pared celular que provocan alteraciones en el gradiente electroquímico, lo cual conduce al debilitamiento de la bacteria. Mientras mayor sea el potencial eléctrico transmembranal mayor será el efecto antimicrobiano de los aminoglucósidos. Se interiorizan en la célula por medio de transporte activo llamado fase dependiente de energía I (DEP I). En el citosol, la unión a subunidades de ribosomas se lleva a cabo nuevamente por un proceso dependiente de energía II (DEP II), y se han descrito que los aminoglucósidos pueden unirse al RNAt bloqueando la traducción de proteínas. (29)

Los antibióticos característicos de esta familia y de importancia clínica son: estreptomycin, gentamicina y amikacina que pertenecen al primer subgrupo: aminoglucósido-aminociclitol, siendo este el nombre químicamente correcto de estas moléculas ya que muestra la relación de moléculas de azúcar con respecto a las moléculas ciclitoles. (41, 39)

La gentamicina sigue siendo el aminoglucósido de elección para las infecciones nosocomiales por enterobacterias en instituciones con mínima resistencia bacteriana a la misma. Es común la asociación con beta lactámicos, para estas infecciones.

La estreptomycin se utiliza en combinación con penicilina, ampicilina o vancomicina para el tratamiento de la endocarditis por *enterococos* resistentes a gentamicina pero sensibles a estreptomycin.

La resistencia elevada a aminoglucósidos está mediada por enzimas que modifican las estructuras de los aminoglucósidos transformándolos en elementos inactivos frente a la célula bacteriana. Las enzimas más frecuentemente identificadas son: la 3' fosfotransferasa que inactiva a la kanamicina y a la amikacina; y la 6' adeniltransferasa que inactiva la estreptomycin. La producción de estas enzimas modificadoras de los aminoglucósidos está modificada por plásmidos transmisibles por lo que es previsible un aumento de la incidencia de *enterococos* refractarios al tratamiento con la asociación beta-lactámico/aminoglucósido. (47)

RESISTENCIA A AMPICILINA Y PENICILINA

El mecanismo más importante de la resistencia bacteriana a los antibióticos beta-lactámicos, es la producción de beta-lactamasas las cuales hidrolizan el enlace amida del anillo beta-lactámico, originando un compuesto sin actividad antibacteriana (ácido penicilóico). Otro de los mecanismos de resistencia es debido a mutaciones cromosómicas que alteran la cantidad o afinidad de proteínas de membrana externa llamadas PBPS (Penicilin Binding Proteins)

La resistencia a ampicilina y penicilina es fundamentalmente debida a cambios en las proteínas de unión a penicilina (PBPs) que disminuyen la afinidad de las proteínas blanco por los antibióticos beta-lactámicos. Puesto que los antibióticos no se unen a sus blancos celulares, estos no inician la pared celular.

Las cepas de *E. faecalis* son típicamente susceptibles a ampicilina y penicilina, mientras que *E. faecium* es por lo general resistente.(2,19)

RESISTENCIA A OXAZOLIDINONAS

Las oxazolidinonas, como el Linezolid, constituyen una nueva clase de antimicrobianos con un mecanismo de acción distinto a los conocidos previamente que se han introducido para hacer frente al creciente problema de la aparición de bacterias Gram positivas multirresistentes a los antimicrobianos de los que se dispone en la actualidad (fundamentalmente *S. aureus* y *E. faecium*) (12,15,38)

El desarrollo de las oxazolidinonas se inició en 1987; Du Pont sintetizó dos moléculas, el DuP-721 y el DuP-105 que fueron abandonadas por problemas de toxicidad y de farmacocinética experimental. (19,38)

El Linezolid posee una estructura tricíclica, posee anillos fluorados y grupos piperacínicos que potencian su actividad y un grupo morfolínico que aumenta su solubilidad y el perfil farmacocinética.

El Linezolid es activo contra los *enterococos*, tanto *E. faecalis* como *E. faecium* con independencia del patrón de resistencia a la ampicilina y a los glucopéptidos con una CIM entre 2-4mg/L. (6, 19,38)

Las oxazolidinonas inhiben la síntesis proteica en una diana distinta a la de otros antimicrobianos. Se fijan a la subunidad 50S, en un lugar de fijación distinto al del cloranfenicol y lincosaminas, inhibiendo la formación del complejo

de iniciación 70S. No inhibe la formación del complejo N-formilmetionina-ARN-T, ni la elongación, ni la terminación de la síntesis protéica. (12, 18,38)

Recientemente se ha observado el desarrollo de resistencias a Linezolid durante el tratamiento en pacientes con infecciones enterocóccicas.

In vitro, haciendo pases sucesivos de *S. aureus* y *enterococo* en placas con gradiente de moléculas, es difícil inducir la aparición de mutantes resistentes. La resistencia se produce por una mutación en el gen *23SrRNA* con lo cual se fija menos el antimicrobiano al ribosoma. En cepas estafilocóccicas, enterocóccicas y estreptocóccicas que contienen genes de resistencia a cloranfenicol, tetraciclinas, lincosaminas, estreptograminas y macrólidos no se observó resistencia cruzada con linezolid. Recientemente se ha observado el desarrollo de resistencias a linezolid, durante el tratamiento, en pacientes con infecciones enterocóccicas. El perfil de paciente de riesgo es un trasplantado, con infección por *E. faecium* resistente a la vancomicina y afecto de un absceso drenado inadecuadamente o bien con infección de catéter y que ha recibido tratamiento prolongado con linezolid. (6,15,9,38)

RESISTENCIA A QUINOLONAS

El ciprofloxacino es un fármaco usado para tratar ciertas infecciones causadas por bacterias como neumonía, gonorrea, diarrea infecciosa, fiebre tifoidea y osteomielitis. (19,45)

Se sabe que las quinolonas de segunda generación como la Ciprofloxacina induce los mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas los cuales pueden agruparse en 3 categorías:

1. Resistencia de tipo cromosómico que da lugar a mutaciones en segmentos definidos de los genes que codifican la DNA girasa (especialmente en la subunidad A) y la topoisomerasa IV, dando lugar a las QRDR (del inglés Quinolone Resistance-Determining Region).
2. Resistencias por alteraciones en la membrana bacteriana que disminuyen la penetración intracelular del fármaco. Estas modificaciones se originan en alteraciones de los genes que codifican los canales de las porinas, lo que impide la entrada del quimioterápico en la bacteria.
3. Resistencias basadas en la expulsión del antibiótico desde el medio intracelular al extracelular por acción de transportadores endógenos activos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección por *Enterococcus* y elevada resistencia a aminoglucósidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, (HIMFG) entre los años 2000-2007?

JUSTIFICACIÓN

- El *Enterococcus* es un microorganismo causante de infecciones intrahospitalarias con alta morbimortalidad asociada.
- En el HIMFG, se reporta cada vez más frecuentemente sepsis ocasionada por *Enterococcus sp.* principalmente en los servicios de alto riesgo (UTIP, UCIN, Oncología) sin existir hasta el momento algún estudio de investigación que especifique la incidencia de dicho evento.
- Cada vez se reportan mas fallas en el tratamiento establecido a pesar del empleo de terapias dirigidas y mayor deterioro clínico sin conocer un valor específico en el HIMFG por lo cual es importante analizar e identificar que factores tanto clínicos como epidemiológicos tienen los pacientes con aislamientos de enterococos con alta resistencia a aminoglucósidos para poder hacer propuestas de acciones de prevención, vigilancia epidemiológico o tratamiento.

OBJETIVOS

- General:

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección por *Enterococo* con elevada resistencia a aminoglucósidos en el HIMFG durante el período de 2000-2007.

- Particulares

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes con infecciones confirmadas por *Enterococcus sp.* con elevada resistencia a aminoglucósidos durante el periodo de estudio.

- Describir las características clínicas de los pacientes con infección por *Enterococo sp.* en pacientes pediátricos comprendidos en el estudio.

HIPÓTESIS

Los factores de riesgo clínico y epidemiológicos asociados a algún tipo de infección (bacteremia primaria, bacteremia secundaria, SRIS, sepsis, sepsis severa, choque séptico) por *Enterococcus sp.* con alta resistencia a aminoglucósidos reportados en la literatura, son el empleo previo de antibióticos de amplio espectro, administración de terapias inmunosupresoras y estancia hospitalaria prolongada; así como fallas en el tratamiento o complicaciones por lo que, en nuestros pacientes pediátricos observaremos las mismas características clínicas previamente descritas .

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo y de una serie de casos.

- El estudio comprende tres fases:

1. Fase Clínica
2. Fase Microbiológica
3. Fase de Análisis

1. **FASE CLÍNICA:** en esta fase se extrajeron 580 registros de expedientes los cuales se obtuvieron del laboratorio de bacteriología intestinal; posteriormente se rescataron las cepas para identificar aquellas con alta resistencia a aminoglucósidos (112) y analizar los expedientes que se pudieron recuperar, de los cuales solo 88 contaban con la información necesaria para el estudio, habían desarrollado algún grado de infección con repercusión clínica y tenían aislamientos demostrados. Posteriormente, cada expediente fue analizado llenando un cuestionario (Anexo 1) en el que se recolectó la información necesaria para poder llevar a cabo dicho estudio.

1. **FASE MICROBIOLÓGICA:** Se evaluó el perfil de susceptibilidad de *Enterococo sp.* con elevada resistencia a aminoglucósidos por parte del personal del Laboratorio de Bacteriología Intestinal mediante la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) por la

técnica de dilución en agar según lo establecido en los lineamientos del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés).

- 2. FASE DE ANÁLISIS:** Los datos fueron analizados mediante análisis descriptivo de frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

■ 1. VARIABLE INDEPENDIENTE

-Aislamiento de *Enterococcus sp* con alto grado de resistencia a aminoglucósidos con repercusión clínica

■ 2. VARIABLES DEPENDIENTE

- Manifestaciones clínicas del paciente
- Sitio de aislamiento
- Características epidemiológicas
- Susceptibilidad antimicrobiana.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes con aislamiento de *Enterococcus* con algún grado de repercusión clínica independientemente del sitio de aislamiento

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes con expedientes incompletos

- Aislamiento de *enterococo* sin elevada resistencia a aminoglucósidos o

- sin repercusión clínica.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 580 expedientes con aislamiento de *Enterococcus sp.* de los cuales solo 112 se identificaron con elevada resistencia a aminoglucósidos y solo 88 expedientes fueron analizados, ya que el resto tenía faltante de hojas, tomos y algunos no fueron encontrados.

Los aislamientos procedían de 73 cultivos de sangre (vía central o periférica), 15 de punta de catéter. 70% de los aislamientos fue identificado como *E. faecalis* y el 30% *E. faecium*

Más del 50% de los pacientes con aislamiento de *Enterococcus sp.* fue aislado de pacientes con sepsis con o sin foco identificado, siguiendo en importancia la bacteremia con 23 casos (primaria y secundaria). Fig. 1.

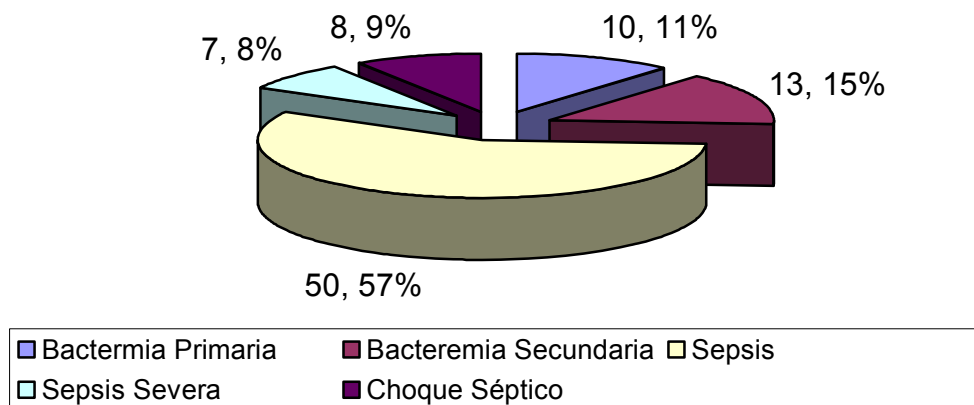


Figura 1. Tipo de infecciones por Enterococo.

N = 88

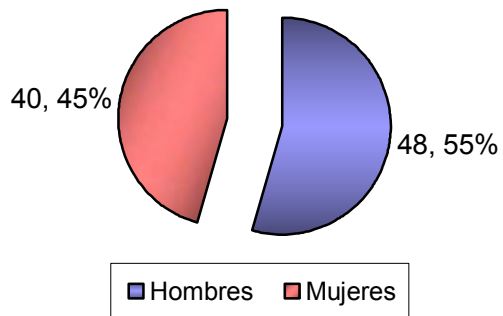


Figura 2. Distribución por grupos de edad

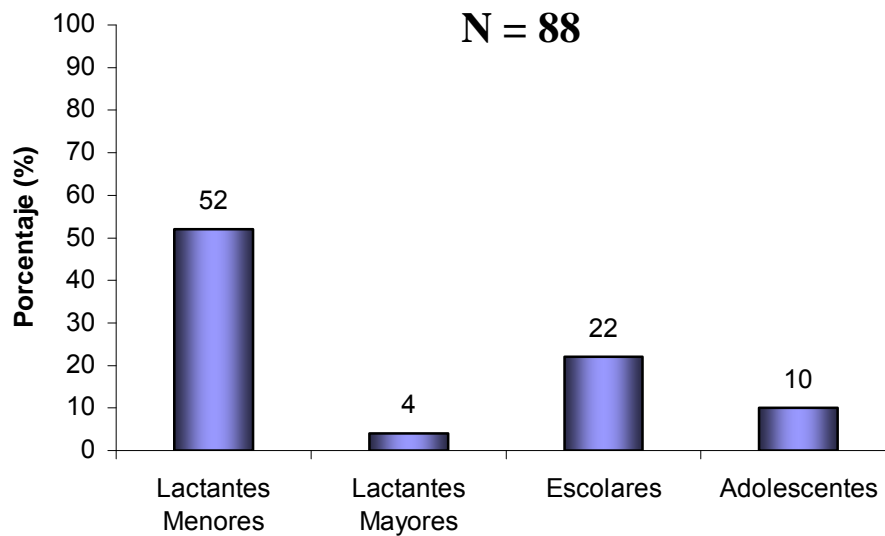
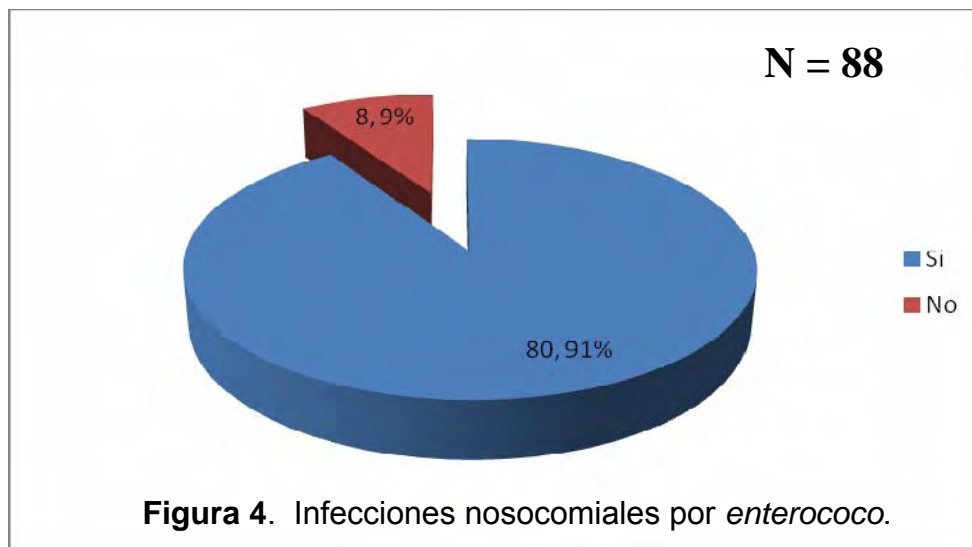


Figura 3. Distribución de pacientes según sexo.

Como se observa en la figura dos, el 59% de los aislamientos fueron en lactantes menores y en menor porcentaje lactantes mayores.

El 90% (n=80) de las infecciones por *enterococo* con elevada resistencia a aminoglucósidos fue de origen hospitalario y 10% (n=8) de origen comunitario. (Fig. 4)



La enfermedad de base que predominó entre los pacientes con alguna infección por *enterococos* con elevada resistencia a aminoglucósidos fue gastroquiasis y aquellos pacientes operados de transplante renal de donador vivo relacionado (OPTRDVR) en un 36% y Leucemia Linfoide Aguda L1 (LLA L1) en un 32% Fig. 5.1 y Fig 5.2

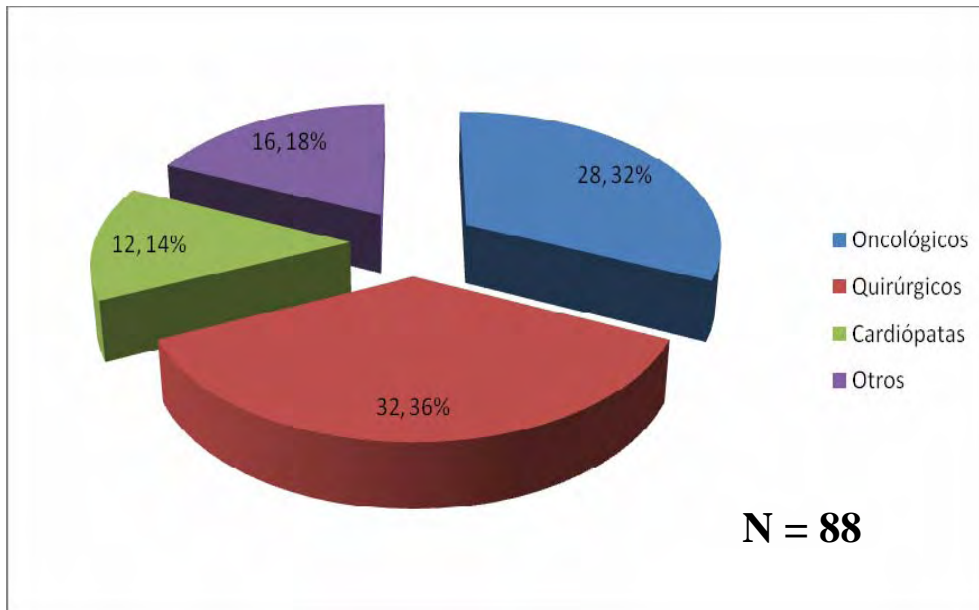


Figura 5. Distribución de patologías de base de los pacientes con infección por *enterococo*

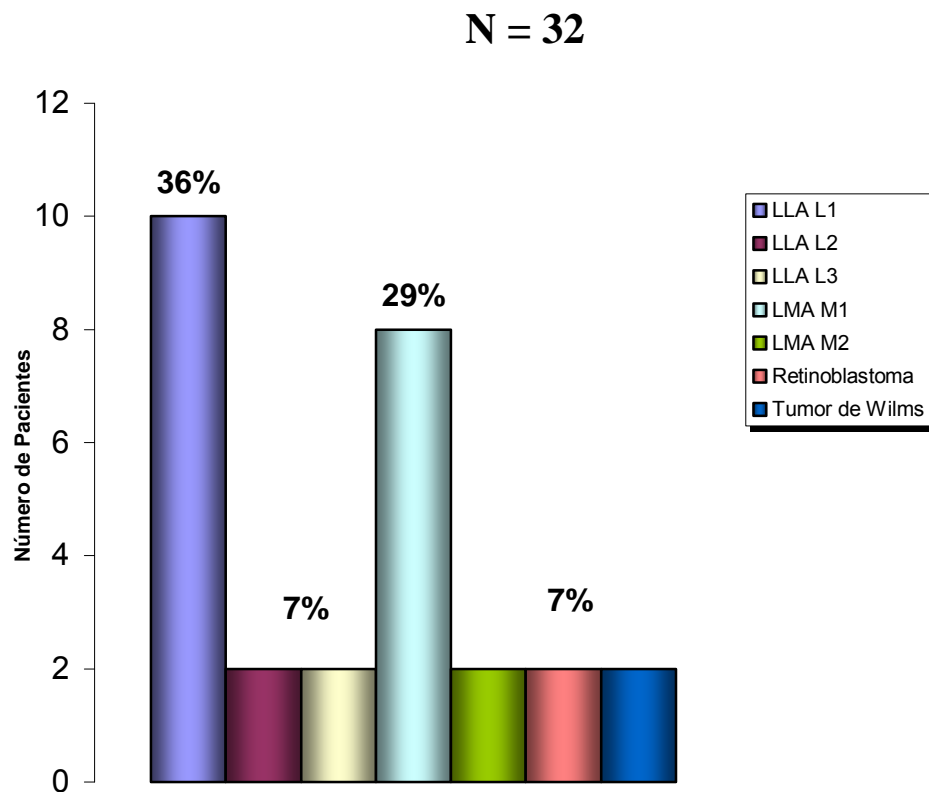


Figura 5.1. Padecimientos oncológicos con infección por *enterococo*.

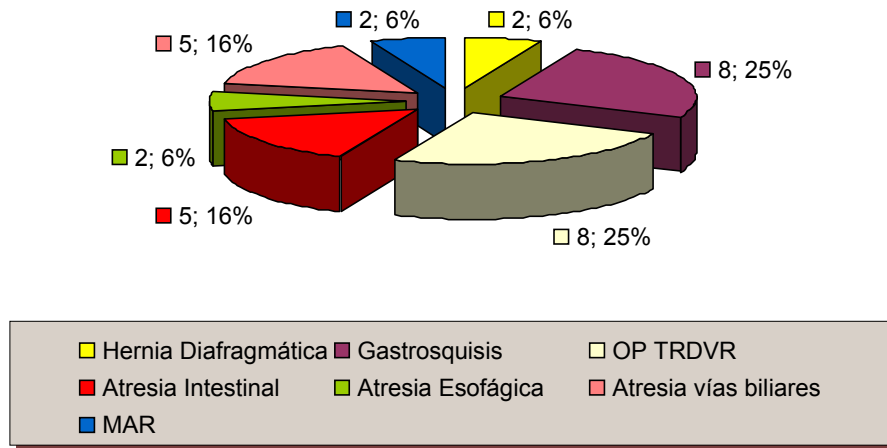


Figura 5.2. Distribución de padecimientos quirúrgicos con infección nosocomial por *enterococo*.

Entre los padecimientos diversos no se encontraron diferencias entre ellos como son Enterocolitis Necrozante (ECN), Sepsis Neonatal, Disgenesia cerebral, Síndrome Nefrótico, trauma abdominal, hepatitis fulminante e Insuficiencia renal crónico terminal (IRCT) . Fig. 5.3

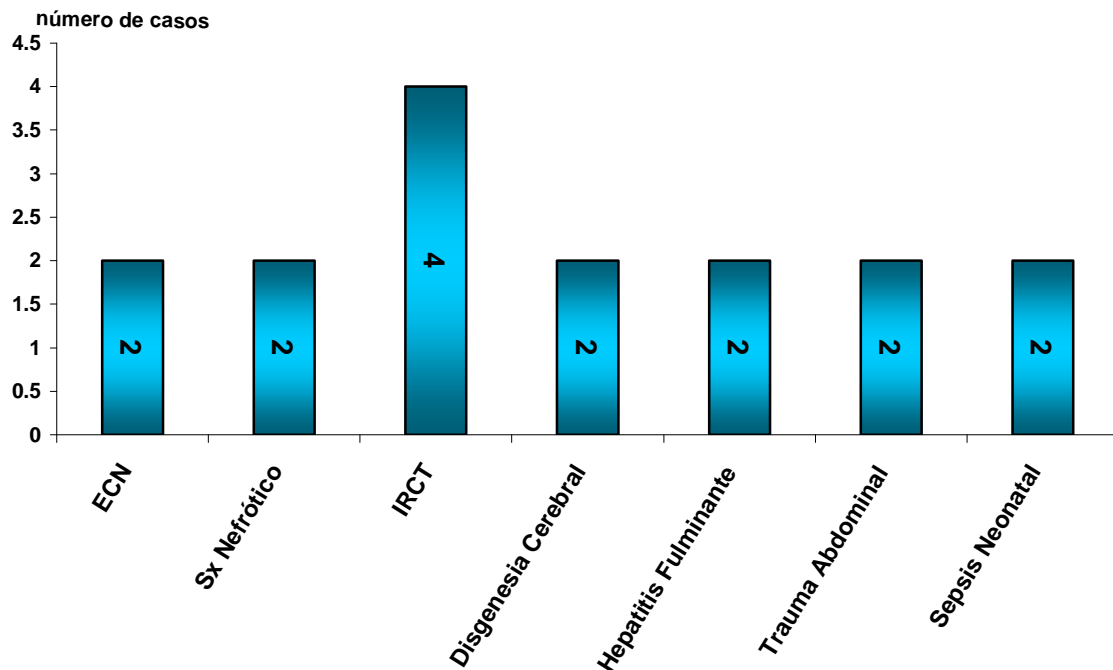


Figura 5.3. Padecimientos diversos con infección por *enterococo*

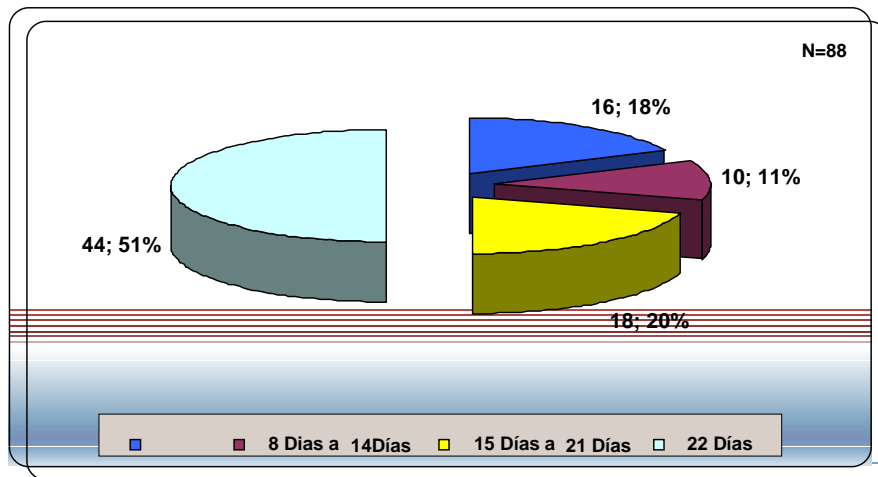


Figura 6. Días de estancia hospitalaria previos a la infección adquirida por *enterococo*

De acuerdo a los días de estancia hospitalaria, más del 50% de los pacientes estuvieron por ≥ 22 días. (Ver Fig. 6).

La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y sala de oncología fueron las áreas con mayor aislamiento de *enterococos* con elevada resistencia a aminoglucósidos. (Fig. 7)

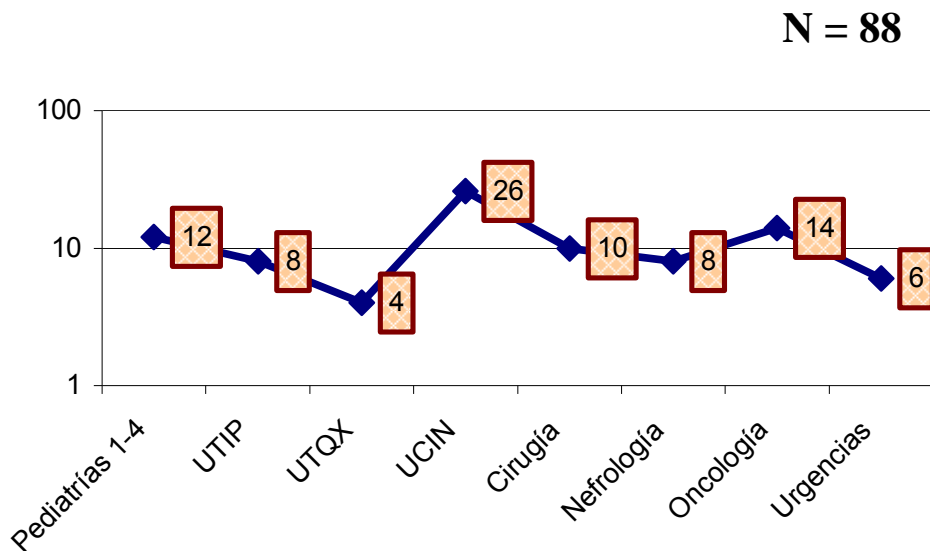


Figura 7. Sitios de hospitalización donde se aislaron pacientes con infección por *enterococo*

La presencia de catéter venoso central (CVC) fue el procedimiento invasivo que predominó en 64/88 (73%), el cual fue realizado 72hrs previas a la infección (Fig. 8)

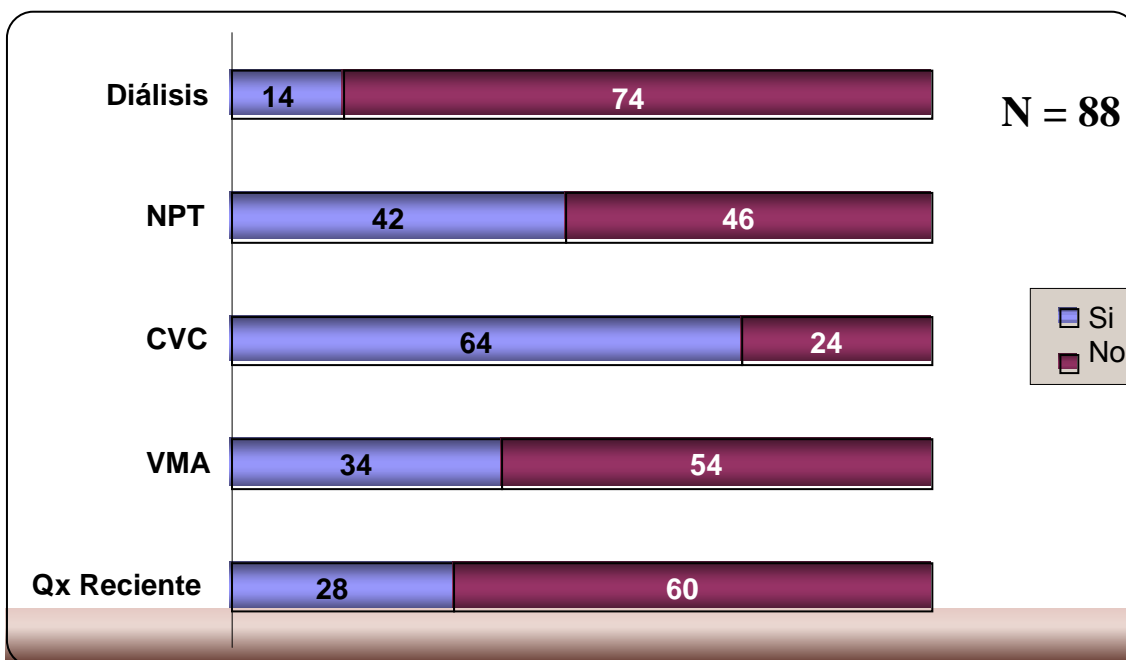


Figura 8. Procedimientos invasivos realizados 72hrs. previas al diagnostico de infección por *enterococo*

Como se observa en la fig. 9, no hubo diferencias entre los pacientes que recibieron (52%) o no un tratamiento con Inmunosupresor (48%).

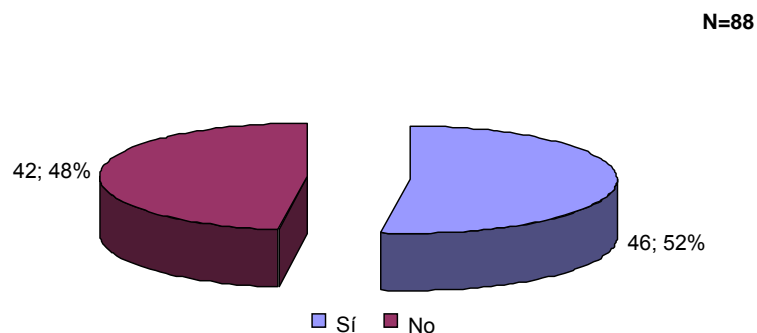


Figura 9. Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor

Como se observa en la fig. 9,1 el empleo de quimioterapéuticos (48%) y esteroides (37%) fueron los inmunosupresores de mayor uso.

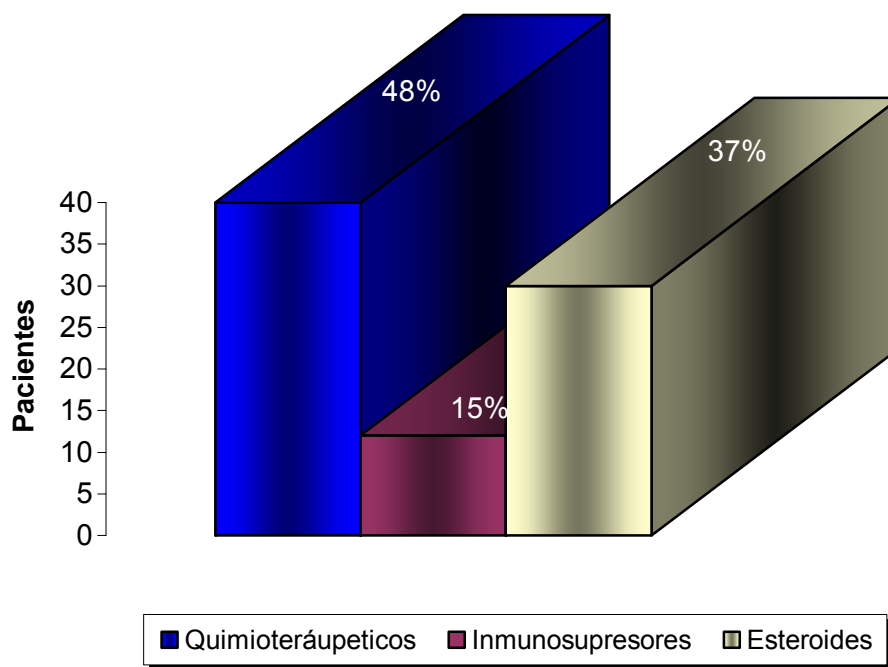


Figura 9.1 Proporción de los diferentes agentes inmunosupresores

100% de los pacientes recibieron cefalosporinas y aminoglucósidos 30 días previos a la infección por *enterococo*. (Fig. 10)

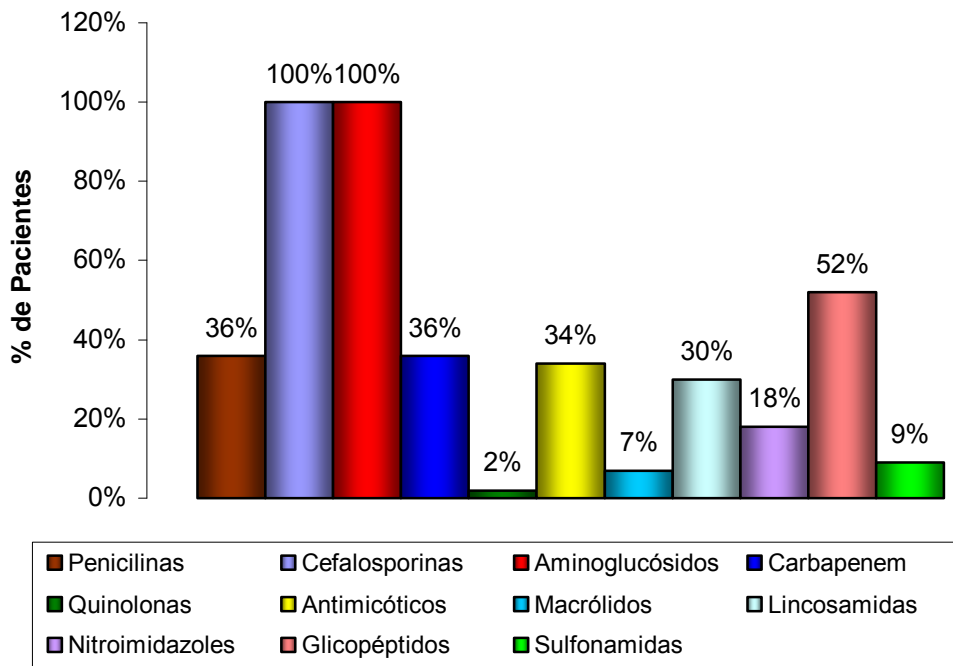


Figura 10. Diferentes antimicrobianos administrados 30 días previos a la infección por *enterococo*

DISCUSIÓN

En los últimos años los *enterococos*, considerados como microorganismo de la biota normal del tracto intestinal, han mostrado ser uno de los principales agentes patógenos aislados de infecciones nosocomiales (referencia).

Dentro de la población pediátrica, los recién nacidos y lactantes presentan una especial y conocida susceptibilidad a las infecciones, incluidas las provocadas por *enterococo*. Esto puede explicar que en el presente trabajo el grupo etéreo con mayor número de casos reportados (59%) fuesen los lactantes menores (Fig. 2); de hecho gran cantidad de casos reportados en la literatura de infecciones *enterocóccicas* en pediatría han sido en neonatos, quienes resultan aun mas susceptibles si son prematuros, con bajo peso al nacer, y presentan afecciones medicas graves asociadas (7) En 1993, Bonadio (3), hizo una revisión de 72 casos de bacteremia por *enterococo*, aislados en el Hospital Pediátrico de Wisconsin, durante 12 años, y mostró que la mayoría (52.5%) en menores de un año, y alrededor de la cuarta parte de los casos (27.7%) menor de 2 meses. Asimismo, se observó predominio del sexo masculino sobre el femenino coincide con el presente trabajo (Fig. 3)

Durante muchos años se pensó que la mayoría de las infecciones *enterocóccicas* eran adquiridas de manera endógena y que se originaban en la propia flora del paciente. (5) Aunque se reconoce que el modo exacto de la transmisión de la forma nosocomial de los *enterococos* es difícil de probar; estudios de epidemiología molecular de la década de finales de 1980, sugieren que el *enterococo* puede diseminarse de paciente a paciente, y que el personal de salud, así como objetos inanimados pueden ser responsables de su transmisión(5); por otra parte, en trabajos posteriores se han reportado con mayor frecuencia desarrollo de bacteriemias adquiridas en el hospital y coinciden en señalar la importancia del *enterococo* como causa de infecciones nosocomiales(5); y los resultados obtenidos en este trabajo de investigación coinciden con el criterio en general donde se observó infección nosocomial por *enterococo* en un 91% (Fig. 4).

Entre los factores de riesgo para colonización e infección por *enterococos* comunicados en diferentes reportes se encuentran: a) Estancia prologada, principalmente en el Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), b). Tratamiento antibiótico previo, c) Enfermedades subyacentes o estados de inmunosupresión, e) Utilización de procedimientos invasivos para el diagnóstico y/o tratamiento, f) Accesos venosos centrales no umbilicales y el tiempo de utilización de ellos y h) Uso de dispositivos en la atención del niño. (7) En el presente trabajo los días de estancia hospitalaria prolongada con un promedio de mas de 22 días (Fig. 6), y estancia en la UCIN (Fig. 7); sin embargo, a diferencia de lo reportado por Bonadio y col el factor de riesgo más importante no fue el empleo de accesos venosos prolongados, el uso de dispositivos para la atención del niño u otros procedimientos invasivos, sino el haberse realizado

algún tipo de cirugía (Fig. 5.2), ya que se encontró que los pacientes que desarrollaron más infecciones por *enterococo* fueron los pacientes quirúrgicos en un 38% (Fig. 5.2) seguido de los oncológicos en un 36% (Fig. 5.1).

Asimismo, cabe señalar que en un 52% los pacientes cursaban con terapia inmunosupresora (Fig. 9); y en un 100% con esquema antibiótico 30 días previos a la infección (Fig. 10); sin embargo, esto último difiere con lo reportado en la literatura, la cual menciona el empleo de cobertura antibiótica de amplio espectro como factor de riesgo para desarrollar infección por *enterococo*, ya que en nuestros pacientes observados el tratamiento antibiótico administrado fue con aminoglucósidos y cefalosporinas, y el uso de vancomicina y meropenem solo se reportó en un 52% y 36% respectivamente (Fig. 10).

Los pacientes con sepsis (17), con foco identificado o sin él, representó el 57% del total de los casos reportados (Fig. 1), lo que resalta la forma clínica de infección sistémica. La sepsis por *enterococo* aún en el caso de cepas multiresistentes, no es la causa frecuente de muerte entre los pacientes afectados; existen diversos estudios que no reportan mortalidad por *enterococo* lo cual coincide con este trabajo de investigación, donde no se reportaron muertes por este microorganismo. Sin embargo, Lautenbach y cols. (1999) en un estudio realizado encontraron en sus casos un 37% de mortalidad atribuible a la bacteremia, pero aclaran que aunque las cifras de mortalidad fueron mayores en pacientes con bacteriemia por cepas resistentes, esta resistencia no fue un factor independiente de predicción de mortalidad en estos casos, sino que más bien resulta útil como indicador de enfermedad subyacente. (25)

Por lo anterior se deduce que, si bien hay un consenso acerca de que la sepsis nosocomial por *enterococo*, aún en el caso de las cepas multiresistentes no influyen *per se* en la mortalidad de los casos estudiados; se ha demostrado que ensombrece el pronóstico en algunos de ellos al limitar las posibilidades terapéuticas.

CONCLUSIONES

Este trabajo tiene limitaciones, ya que el diseño de la investigación no permite identificar los factores de riesgo que pueden influir en la presentación de estas infecciones en niños con elevada resistencia aminoglucósidos al no poderse comparar con un grupo control; sin embargo, a pesar de esto podemos afirmar que:

Las infecciones por *enterococo* afectan a la población pediátrica, fundamentalmente a los lactantes masculinos, con estancia hospitalaria prolongada, principalmente en la UCIN (Fig. 7), y con antecedente de algún procedimiento quirúrgico (Fig. 8). Finalmente, cabe señalar que la elevada resistencia a aminoglucósidos no es un factor pronóstico clínico que ensombrezca la evolución del paciente.

RECOMENDACIONES

El *enterococo* es un microorganismo nosocomial fundamentalmente, por lo que es importante tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Uso racional de los antibióticos mediante la educación a los médicos y la población en general.
- Incremento en los planes de educación médica de pregrado y posgrado del estudio de las enfermedades infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en evidencias.
- Establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes, y mejoramiento de la calidad de los métodos de susceptibilidad para guiar la terapéutica empírica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes.
- Rotación cíclica de antibióticos para reducir la resistencia, ya que el uso de los antibióticos constituye un estímulo para la emergencia de la resistencia.
- Cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de la infección intrahospitalaria como es el lavado de manos con adecuada

técnica para evitar la transmisión de persona a persona así como a través de fomites.

- La educación continua del personal de salud y el mantenimiento del aislamiento de contacto a nivel institucional para evitar la diseminación clonal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar F, Farina E, Patrón de sensibilidad de los aislamientos de cocos gram positivos provenientes de urocultivos en la I.C.U.T. VI congreso Venezolano de Infectología 15 – 18 Mayo 2005, Caracas, Ven.
2. American Academy of Pediatrics. Red Book. Report of the Committee of Infectious Diseases. 1997. IL, USA. Ed. Library of Congress. 24^a edition. pp 501- 502 .
3. Bonadio WA. Group *D Streptococcal* bacteremia in children. A review of 72 cases in 12 years. Clin Pediatr. 1993; 1:20-24.
4. Brett D. Shepard, Michael S. Gilmore. Antibiotic-resistant *enterococci*: the mechanism and dynamics of drug introduction and resistance. Microbes and infection 2002; 4:214-215.
5. Brown D.F.J, Brown N.M, Cookson B.D, et. al. National Glycopeptide Resistance *Enterococcal* Bacteraemia Surveillance working group report to the Department of Health – August 2004. Journal of Hospital Infection 2006;62:521-527
6. Clemett D. Markham A. Linezolid drugs. 2002;59:815-830
7. Cookson B.D. Marrye M.B, Barrett S.P, et al, Guidelines for the control of Glycopeptide – resistant *enterococci* in hospitals. Journal of Hospital Infection 2006;62:6-21
8. Coudron PE, Mayhall CG, Facklam RR et al. *Streptococcus faecium* outbreak in a neonatal intensive care unit. J. Clin Microbiol 1984;20: 1044 – 1048
9. D.R. Schaberg, DH Culver R.P. Gaymes, Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection, Am, J. Med. 1991;91: 725-755
10. Davies J, Wright GD: Bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. Trends microbial. 1997; 5:234-240
11. Díaz Manuel, Salas Alicia. Características clínicas y epidemiológicas de las infecciones por *Enterococo* en el niño. Rev Cub ped. 2007;1:70-79.
12. Diekema DL, James, Oxazolidinone antibiotics Lancet 2001;385:1975-1982

13. Feigin Cherry. Textbook of Pediatrics Infectious Diseases. Philadelphia Pennsylvania. Ed. W. V Saunders. Company. 4^a. Edition. 1998;1:1106-1116.
14. Fernández F, López J, Ponce L, Machado C. Resistencia bacteriana. Rev Cub Med Milit. 2003;1:32-38
15. García de Lomas J, Gimeno C, Esteban E. Las oxazolidinonas: Una nueva clase de antimicrobianos. Enf Infecc Microbiol Clin 2002;1:8-14.
16. Garza R, Hernández k, Mejía A. Los factores de virulencia y la actual importancia clínica de los *enterococos faecalis*, Lab Acta Departamento de Biología UNAM 2002;14: 11- 20
17. Goldstein Braham, Giroir Brett, Randolph Adrenne, et al. Internacional pediatrics sepsis consensus conference. Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Crit Care Med 2005;6:2-8
18. González RD, Schreckenber PC, Graham MB, Keikar S, Denbesten K, Quin JD. Infections due to vancomycin resistant *Enterococcus faecium* resistant to Linezolid. Lancet 2001:357-1179
19. Goodman y Gilman's. The Pharmacological bases of Therapeutics. Ed. McGraw Hill. 9^a ed. 1995:1031-1092.
20. Hancock Lynn E, Gilmore Michael S. Pathogenicity of *Enterococcus* Department of Microbiology and Immunology. University of Oklahoma Health Sciences Center 2002: 14-26
21. Horcajada J, Furiñas M. Implicaciones de las resistencias bacterianas en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. Enf Inf Microb 2005;23:1-3
22. Horodniceanu T, Bougueleret L, El – Solh N, Beith G, Delbos F, High level, plasmid – borne resistance to gentamicin in *streptococcus faecalis* subsp, zymogenes. Antimicrob Agents Chemother 1979;16:686
23. Jones RN, Sader HD, Erwin ME, Anderson S. Emerging multiple resistance enterococci among clinical isolates, I. Prevalence data from a 97 medical center surveillance study Group. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 21-85
24. Korten V, Murray BE. The nosocomial transmission of enterococci. Curr Opin Infect Dis. 1993;6:498-500.

25. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. *Enterococcal* bacteraemia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20:318-23.
26. M.J. Richards, J.R. Edwards, DH Culver, RP Gaynes, Nosocomial Infection in combined medical-surgical intensive care units in the United States, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2000;21:510-515.
27. MacCallum W, G, and T, W, Hustings. A case of acute endocarditis caused by *Micrococcus zymogenes* (Nov Spec). With a description of the microorganism. *J. Exp Med* 1899; 4: 521-534
28. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York. Ed. Churchill Livingstone. 4^a ed. 1995; 2: 1822-1831.
29. Mella S, Selpuveda M, Glez G, Bellot H, Domínguez M, Zemelman R, Ramírez, C. Aminoglucósidos–aminociclitoles, características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Rev Chil Infect.* 2004 ;21: 330- 338
30. Miranda G, Lee Linda, et. al . Antimicrobial resistance from Enterococci in a Pediatric Hospital, Plasmids in *Enterococcus Faecalis* Isolates with high-level Gentamicin and streptomycin resistance. *Archives of Medical Research* 2001:32-103
31. Mosellering RC Jr. Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. *Clin Infect Dis* 1992:140-175
32. Murray BE, Vancomycin – resistant *enterococcal* infections. *N. Engl J Med* 2000; 342: 710 – 721
33. Murray BE. The Life and times of the *Enterococcus*, *Clin Microbiol Rev.* 1990; 3:46–65.
34. Murray V. The late and times of the *Enterococcus* sp. *Clin Microbial Rev.* 1990; 3: 46-65
35. National Nosocomial Infections Surveillance System, National Nosocomial, Infections surveillance (NNIS) System report data summary from January. 1992-May 1999: 520-532.
36. Patterson JE, Sweeny AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Subetta J, Lyons RW An analysis of HO serious enterococcal infections.

- Epidemiology, antibiotic susceptibility and outcome. *Medicine* 1995; 74-191.
37. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K, and the SENTRY Participants Group. Bacterial pathogens isolated from patients with blood stream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agent Chemother* 1998;42:1762
 38. Pigas Carlos. Oxazolidonas y glicogéptidos. Servicio de Enfermedades infecciosas, Hospital Universitario. Barcelona, España 2003;21:157-165.
 39. Randhawa W, Kappor Li Sing B, Mehta E. Aminoglycoside Resistance in *Enterococci* isolated from paediatric septicaemia in a tertiary care hospital in North Indian. *Indian J. Med Rev* 2004; 119: 77-79
 40. Rhinehart E, Smith NE, Wennersten C, Et al. Rapid dissemination of B-lactamase – production, aminoglycoside resistant *Enterococcus faecalis* among patients and staff on an infant –toddler surgical ward. *N. England J Med* 1990; 323: 1814- 1818
 41. Rodríguez- Álvarez M, Aminoglucósidos. *Enf Infect Micro.* 2000; 20: 20-32
 42. Sader HS, Pfaller MA, Jones RN, Doem GV, Gales AC, Winocur PL, Kugler KC. Bacterial pathogens isolated from patients with blood stream infection; frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial Surveillance Program. *Braz J, Infect Dis* 1999;3:97
 43. Snell JJS, Brown DFJ, Perry SF, et al. Antimicrobial susceptibility testing of enterococci results of a survey conducted by the United Kingdom National External Quality Assessment scheme for Microbiology *J. Antimicrob Chemother* 1993; 32:402-411
 44. Suárez Pital, Maritza, Tendencia actual del Estreptococo como indicador de contaminación fecal. *Rev. Cubana Hig Epidemiol.* 2002; 40:38-43.
 45. Talens R, Garrigues T, Conton E. Mecanismos de resistencia a las quinolonas. *Rev Esp Quimiot* 2002;1: 15

46. Teixeira LM, Facklam RR, Enterococcus In: Murray Pr, Barron EJ, Jorgensen Jh, et, al. editors, Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington DC: American Society de Microbiology 2003:422-433
47. Wright, Goroma D. Aminoglycoside – notifying enzymes. Current opinion in Microbiology 1999; 2:499 – 503.

ANEXO 1

Número de Expediente		Número de Captura	
Nombre			
Edad	Sexo	Infección Nosocomial Sí ___ No ___	
No. Días hospitalización previos a la infección		Fecha del Dx	
Servicio donde se Dx la infección		Enfermedad de Base	
Pediatría 1			
Pediatría 2		Cirugía Reciente	Sí ___ No ___
Pediatría 3		Fecha de la Qx	
Pediatría 4		Ventilación Asistida	Sí ___ No ___
UTIP		Fecha de Inicio	
UTQx		Catéter Venoso Central	Sí ___ No ___
UCIN		Tipo de Catéter	
Cirugía		Fecha de Instalación	
Especialidades		Nutrición Parenteral Total	Sí ___ No ___
Nefrología		Fecha de Inicio	
Recuperación		Catéter Urinario	Sí ___ No ___
Urgencias		Fecha de Inicio	
Diálisis Peritoneal		Sí ___ No ___	
Procedimientos invasivos en las últimas 72hrs. ¿Cuál?		Sí ___ No ___	
Tratamiento Inmunosupresor. Tipo de Fármaco		Sí ___ No ___	
Uso de antibióticos últimos 30 días a la infección. ¿Cuáles?		Sí ___ No ___	
Tiempo de administración en días:			
Creatinina >2mg/dl	Sí ___ No ___	Sepsis	Sí ___ No ___
Neutropenia	Sí ___ No ___	Sepsis Severa	Sí ___ No ___
No. De neutrófilos totales		Choque Séptico	Sí ___ No ___
Muerte 2ria. a infección x <i>Enterococo</i>		Choque Refractario	Sí ___ No ___
Sí ___ No ___ Causa		Bacteremia 1ria	Sí ___ No ___
Bacteremia Secundaria	Sí ___ No ___	Origen:	