




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

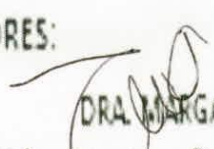
"FACTORES DE RIESGO PARA ADQUIRIR INFECCIÓN POR *Enterococcus faecium*
 RESISTENTES A VANCOMICINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL
 INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ"

TESIS
 QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN
 INFECTOLOGÍA

PRESENTA:
 DRA. MARIA GUADALUPE LABRA ZAMORA

ASESORES:


 DRA. ALEJANDRA NAVA RUIZ
 Jefe de servicio de Infectología
 Hospital Infantil de México Federico Gómez


 DRA. MARGARITA NAVA FRIAS
 Médica Adscrita al Departamento de Infectología
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

México, D.F.





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
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

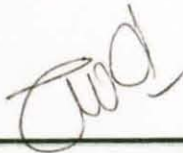
TESIS DE POSGRADO

“FACTORES DE RIESGO PARA ADQUIRIR INFECCIÓN POR
Enterococcus faecium RESISTENTE A VANCOMICINA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA

PRESENTA:
DRA MARIA GUADALUPE LABRA ZAMORA

TUTORES DE TESIS



DRA. ALEJANDRA NAVA RUIZ
Jefe de Servicio de Infectología
Hospital Infantil de México Federico Gómez



DRA. MARGARITA NAVA FRIAS
Médico Adscrito al Servicio de Infectología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

MEXICO, DF.

FEBRERO 2012



AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por darme la oportunidad de llegar hasta este momento tan importante de mi vida y ayudarme en lo que he logrado

A MIS PADRES:

Que han sido un impulso en mi vida y ejemplo de dedicación, quienes sin estimar sacrificio alguno me brindaron cariño, amor, formación y educación.

A MI ESPOSO:

Alfredo mi gran amor, que con su apoyo, comprensión, cariño y paciencia a caminado a mi lado todos estos años, en las buenas y en las malas, siempre hacia adelante juntos, sin importar la adversidad.

A MIS HERMANOS:

Edgar, José y Beto gracias por estar siempre conmigo y apoyarme en todo lo que he necesitado, siempre de manera incondicional.

A MI FAMILIA:

Adriana, Erika, Mary, Álvaro que siempre han estado conmigo y con Alfredo, gracias por su apoyo y amistad. A mis pequeños sobrinos Emilio, Laura, Regis, y Helen, que llenan de alegría y cariño a toda nuestra familia, sin ellos nada podría ser igual.

A MIS MAESTROS:

Dra. Ale Nava, gracias por todo el apoyo brindado, y sobretodo por tomar las riendas de nuestra formación en aquellos momentos de transición, así como por ser un ejemplo de dedicación y constancia.

Al Dr. Romero Rosales, Dr. Erick Rosales, Dra. Margarita, Dr. Romero, Dr. Sarbelio por darme las herramientas necesarias para adquirir conocimientos.

Así como a Gerardo Escalona, por compartir sus conocimientos...y a todos los que no he nombrado pero siempre están en mi corazón. Gracias!!!

INDICE

INTRODUCCION.....	1
MARCO TEÓRICO.....	3
RESEÑA HISTÓRICA.....	3
MICROBIOLOGÍA.....	3
COLONIZACIÓN.....	5
FACTORES DE VIRULENCIA.....	6
MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.....	11
CUADROS CLINICOS.....	17
TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR EVR.....	20
ANTECEDENTES.....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
JUSTIFICACION.....	28
OBJETIVOS	29
METODOLOGIA.....	29
TIPO DE ESTUDIO.....	30
CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
MATERIAL.....	31
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES.....	43
ESTRATEGIAS	44
BIBLIOGRAFIA.....	47
ANEXOS.....	53

INTRODUCCION

El género *Enterococcus* ha emergido como un problema de salud en las últimas dos décadas, fundamentalmente en los países desarrollados. Los factores que han contribuido a dicho fenómeno a nivel hospitalario están vinculados a las características propias de este microorganismo y a cambios en las prácticas asistenciales.

Son capaces de sobrevivir en medios poco enriquecidos como agua, suelo, y alimentos sobreviviendo por largos periodos en el medio ambiente; en los hospitales se transmiten a través de las manos del personal de salud y superficies inanimadas. A pesar de su escasa virulencia, los enterococos son uno de los principales agentes de infección nosocomial.

También existen otros factores que incrementan su presencia, como son la concentración de pacientes cada vez más graves y con algún grado de compromiso inmunitario; la elevada frecuencia de procedimientos invasivos y el aumento de la complejidad de los mismos; y la creciente ocupación de antibióticos.

La especie aislada con mayor frecuencia es *Enterococcus faecalis* (80-90%), seguida de *Enterococcus faecium* (5-10%) y otras especies de enterococo (menos del 10%). Aunque, clásicamente se consideraba que la infección enterocócica era de origen endógeno, la infección exógena, por transmisión cruzada a través de las manos contaminadas del personal sanitario, está demostrada en la actualidad. ⁽¹⁾

La importancia de este género radica en su alta resistencia natural a múltiples antimicrobianos y a su capacidad de adquirir resistencia a otros; así mismo este género tiene ciertas características que les facilita la diseminación entre los pacientes hospitalizados:

1. Puede colonizar el tracto gastrointestinal de los trabajadores de la salud y de los pacientes, siendo un reservorio continuo para la diseminación intrahospitalaria.
2. Presentan resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos (*B* - lactámicos, lincosaminas, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol) y tienen una gran capacidad para adquirir nuevas resistencias.

Estos factores aumentaron la preocupación por las infecciones de enterococos en los hospitales, ya que puede emerger como uno de los patógenos nosocomiales más importantes con clonas multirresistentes con la posibilidad de transmitir algunos mecanismos de resistencia a otros microorganismos con mayor capacidad patogénica como *Staphylococcus aureus*.⁽²⁾

Las infecciones por Enterococo Resistente a Vancomicina (ERV), ha presentado una mortalidad del 30-40% asociada a la falta de antimicrobianos eficaces.⁽³⁾

Por lo antes mencionado es importante identificar factores de riesgo asociados a la aparición de infección por EVR y diseñar estrategias de prevención en lugares clave, dentro de los Hospitales.

Otro aspecto importante es realizar estudios genéticos, con fines epidemiológicos para determinar si es una misma clona la cual se encuentra circulando dentro de un mismo centro de atención.

MARCO TEORICO

RESEÑA HISTORICA

Los enterococos son cocos Gram positivos, anaerobios facultativos, catalasa negativos y la mayoría aglutinan con anticuerpos específicos para el grupo D de la clasificación de Lancefield. Debido a estas características, durante largo tiempo se los consideró como pertenecientes al género *Streptococcus*; sin embargo, estudios genéticos marcaron claras diferencias con este género, por lo cual a partir de la década de 1980 se constituyeron como uno nuevo llamado *Enterococcus*.⁽⁴⁾

El primer reporte es en la literatura francesa donde fue descrito como un “diplococo” encontrado como comensal en el tracto gastrointestinal y que tenía el potencial de volverse patógeno para el hombre. Desde entonces los enterococos han cobrado importancia clínica asociándose a entidades patológicas y más recientemente a infecciones intrahospitalarias.

MICROBIOLOGIA:

Los enterococos son cocos GRAM positivos, catalasa negativos, anaerobios facultativos, que se encuentran aislados, en pares, o formando cadenas cortas, capaces de crecer en condiciones extremas.

El género *Enterococcus* está constituido por más de 20 especies, dos son las causantes de la mayoría de las infecciones clínicas en el hombre; *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) y *Enterococcus faecium* (*E. faecium*). Ver tabla.1

Tabla 1. Especies de *Enterococcus* aisladas en infecciones humanas.

<i>E. faecalis</i>
<i>E. faecium</i>
<i>E. gallinarum</i>
<i>E. durans</i>
<i>E. avium</i>
<i>E. raffinosus</i>
<i>E. pallens</i>
<i>E. gilvus</i>
<i>E. cecorum</i>
<i>E. malodoratus</i>
<i>E. italicus</i>
<i>E. sanguinicola</i>
<i>E. mundtii</i>
<i>E. casseliflavus/flavescens</i>
<i>E. dispar</i>
<i>E. hirae</i>
<i>E. pseudoavium</i>
<i>E. bovis</i>

El patógeno humano más importante es *E. faecalis*, el cual históricamente ha causado la gran mayoría de las infecciones enterocócicas(80-90%) ⁽¹⁾

E. faecium clásicamente ha sido un microorganismo mucho menos frecuente, causando menos del 10 a 15% de las infecciones, actualmente se ha observado un incremento en los aislamientos llegando a ser hasta de un 20% ⁽⁵⁾

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 al producir la enzima pirrolidonil- aril-amidasa (PYR) (Excepto *E. cecorum*, *E. columbae*, *E. pallens* y *E. saccharolyticus*). En agar soya tripticasa y agar sangre de carnero al 5% las colonias pueden ser alfa o beta hemolíticas; la mayoría reacciona con el antisuero del grupo D de Lancefield y algunos con el antisuero del grupo Q; algunas especies como *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* son móviles. ^(6,7)

Los métodos convencionales para identificar a las especies de enterococos incluyen diferenciaciones bioquímicas manuales basadas en pruebas como la

hidrólisis de arginina, PYR, y formación de ácidos entre otros. Debido a que puede existir ciertas limitaciones en este tipo de estudios, se han desarrollado técnicas moleculares para lograr la identificación de las especies; dichas técnicas no son utilizadas de manera rutinaria y dentro de ellas está la amplificación de los genes *ddl*, amplificación y sondeo del gen *ace* y la secuenciación de ARN.

COLONIZACIÓN

Enterococo es un microorganismo que habita normalmente el tracto gastrointestinal humano. *E. faecalis* se encuentra en concentraciones de 10^5 a 10^7 U.F.C/gr. de heces en el 80% de los pacientes hospitalizados. *E. faecium* se aísla en el 30% de los pacientes adultos hospitalizados. ^(8,9) Han establecido una relación simbiótica con el sistema inmune y otras bacterias dentro de las que predominan los anaerobios. La colonización gastrointestinal con EVR puede persistir entre 3 y 15 meses, y pueden colonizar con diferentes cepas de EVR. Se ha descrito que una vez que se introduce en las unidades de cuidados intensivos, la prevalencia de pacientes colonizados puede ser entre 12 y 40%. ^(10, 11)

Cuando se administra un antibiótico que altera la dinámica de la colonización intestinal en favor de los enterococos sobreviene la infección. Los antibióticos que se excretan por la bilis o que tienen una acción anaerobicida predominante sin actividad para inhibir a los enterococos (por ejemplo las cefalosporinas) se presenta un incremento en la colonización del tracto gastrointestinal por enterococos (por ejemplo enterococo resistente a vancomicina).⁽¹²⁾ Otro factor que puede influir a favor del sobrecrecimiento de enterococos en el intestino es el incremento en el pH del estómago, generalmente secundario a la administración de medicamentos antiácidos.

Así mismo se ha demostrado que el ambiente hospitalario puede ser altamente colonizado por el ERV incluyendo: venoclisis, manguitos de presión para baumanómetros, termómetros, estetoscopios, oxímetros de pulso, glucómetros, equipos de monitorización y orinales entre otros; ⁽⁶⁾

Los huéspedes susceptibles de ser colonizados por ERV incluyen a los pacientes gravemente enfermos, aquellos que han recibido múltiples y prolongados esquemas antibióticos, receptores de órganos sólidos y aquellos con patologías hemato-oncológicas. Otros factores de riesgo incluyen: la presencia de inmunosupresión y condiciones comórbidas graves (por ejemplo insuficiencia renal), días de estancia hospitalaria, estancia en unidades de cuidados intensivos, proximidad a otro paciente colonizado o infectado. ⁽⁶⁾

Los trabajadores de la salud y sus contactos en casa pueden estar en riesgo de colonización por ERV. ^(14,24) y sus manos parecen ser la fuente de transmisión más frecuente; un factor de riesgo independiente para la contaminación de guantes y batas incluye el contacto con catéteres de drenajes, tronco y extremidades inferiores de los pacientes colonizados ⁽²⁵⁾

Los riesgos para que se desarrolle esta infección incluyen: cáncer, diabetes, procedimientos gastrointestinales, insuficiencia renal aguda, exposición previa a vancomicina e infección de otro sitio que no sea la sangre. ⁽⁶⁾

FACTORES DE VIRULENCIA

Sustancia de agregación (AS).

La AS es una proteína superficial codificada principalmente por el plásmido pAD1, específicamente por el gen *asa1*, cuya presencia incrementa considerablemente la adherencia e internalización enterocócica en los

macrófagos, previa interacción con las integrinas CD11b, CD18 y CR3, presentes también en otras células de defensa del humano. ⁽¹⁴⁾

En concreto, la sustancia de agregación (AS) desempeña las siguientes funciones:

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

1) Potenciación de la conjugación de plásmidos

Uno de los rasgos más característicos del género *Enterococcus* radica en la eficacia con la que lleva a cabo la conjugación plasmídica; el proceso inicia cuando una clona que funge como potencial receptora libera al medio ciertos péptidos, denominados feromonas, que promueven la aproximación de enterococos hacia ella y la secuencial transferencia de diversos plásmidos provenientes de las células bacterianas capaces de actuar como donadoras.

A tal respecto, entre los plásmidos inducibles por las feromonas, destacan el pCF10 –que confiere resistencia a la tetraciclina– y el pAD1, uno de los principales productores de AS la cual, entre otras funciones, suele participar en la formación de agregados constituidos por células donadoras y receptoras para facilitar e intensificar la transferencia plasmídica. Aparentemente, la transferencia de plásmidos bacterianos implica cuatro pasos críticos:

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 su inserción en el genoma.

En los enterococos, la unión de una a cinco moléculas de feromonas a la superficie de la célula donadora, induce un proceso de transmisión de señales que da como resultado la expresión de distintos genes relacionados con la transferencia de plásmidos.⁽¹⁴⁾

2) Adhesión a los tejidos del hospedero.

La región del extremo N-terminal de la AS contiene la secuencia encargada de interactuar con los receptores presentes en las células eucariotes. Es importante señalar que los receptores de la AS en las células humanas son las integrinas $\beta 2$, proteínas que se localizan en la superficie de numerosos leucocitos, e inclusive, de las células epiteliales y endoteliales; no obstante, aquella adhesina enterocócica también reconoce a diversas matrices celulares humanas en las que predominan la colágena y/o la laminina.

3) Promoción de la internalización y la supervivencia en los fagocitos.

Aparentemente, en las numerosas infecciones endógenas debidas a enterococos, es determinante el papel de los macrófagos, los cuales suelen fungir como vehículos responsables de la translocación del microorganismo, desde el intestino hasta el sistema linfático o el torrente circulatorio del individuo involucrado. Diversos hallazgos apuntan hacia la AS, como la promotora de que los enterococos se adhieran a los fagocitos, penetren en ellos, e inclusive, sobrevivan intracelularmente. En cuanto a la internalización, diversos autores han analizado la influencia de dos moléculas codificadas por el plásmido pCF10: la sustancia de agregación Asc10 y la proteína Sec10. El microorganismo es capaz de internalizarse, mediante un mecanismo que implica a su propia envoltura y a las microvellosidades apicales de los enterocitos.

Hemolisina

La citolisina de *E. faecalis* destruye células eucariontes y procariontes, así como a los eritrocitos de humano, caballo, vaca y conejo. Se considera que dicha sustancia desempeña un papel importante durante la primera fase de la infección por enterococos la cual, aún cuando es asintomática, implica la penetración bacteriana en los tejidos intestinales humanos, así como una toxemia y cierto daño tisular que antecede a la segunda fase, en la que ocurre la manifestación de los principales síntomas. La citolisina enterocócica también está codificada por el plásmido pAD1 y se constituye por tres subunidades, mismas que interactúan para provocar la lisis celular.^(13, 14)

Desempeña relevantes funciones patogénicas: actúa como toxina provocando la ruptura del sistema membranoso de los glóbulos rojos y de diversas células humanas, es probable que induzca la liberación de mediadores inflamatorios a partir del tejido dañado o de las células fagocitarias y que, de esa manera, contribuya a la severidad del proceso inflamatorio.

Gelatinasa y Proteasas de serina

Estas enzimas son capaces 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; en tal sentido, una de las posibles funciones de esta proteasa podría consistir en modular o modificar, junto con las feromonas quimiotácticas, la defensa del hospedero, induciendo alternativamente la ausencia o la acumulación de leucocitos en los tejidos colonizados

Otros mecanismos por los que se cree que estas enzimas bacterianas contribuyen a la virulencia del *E. faecalis* incluyen:

1. La facilitación de la invasión microbiana por alteración de las inmunoglobulinas y las moléculas del complemento.
2. El procesamiento de los factores de virulencia para regular la autólisis y liberar DNA extracelular de alto peso molecular, un componente crítico para el desarrollo del biofilm por parte de *E. faecalis*.
3. La degradación del tejido conectivo del hospedero exponiendo así ligandos para la adherencia bacteriana y posiblemente proviendo nutrientes para la célula.¹⁴

Otros proteínas de superficie que se han asociado a la virulencia de los enterococos son: La proteína de superficie del *E. faecalis* (Esp); I a proteína Ace que se une a la colágena; la proteína Acm del *E. faecium* similar a la proteína Ace; la proteína ElrA (del inglés enterococcl leucin.rich repet-contining portein) y los pillis, estos últimos juegan un papel mayor en la formación del biofilm del enterococo.⁽¹⁴⁾

El genoma del primer *E. faecalis* resistente a vancomicina fue aislado en E.U.A. siendo designado como V583, más de una cuarta parte de dicho genoma es DNA móvil (más que el genoma de cualquier otra bacteria). Uno de los elementos más importantes del V583 es la isla de patogenicidad, que es un elemento genético largo que acarrea una juego de genes de virulencia, un trasposon con el conjunto de genes del *vanB*, 3 plásmidos con determinantes de resistencia antibiótica y secuencias de inserción. Estas islas de patogenicidad codifican factores que hacen al enterococo capaz de ganar ventaja en el intestino, como lo son las citolisinas, múltiples adhesinas, vías de utilización de carbohidratos y enzimas que le permiten colonizar ciertas áreas del intestino.⁽¹⁴⁾

MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.

La resistencia es la capacidad que tienen 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. Se han descrito 2 tipos de resistencia: la natural o intrínseca y la adquirida o extrínseca.

La resistencia intrínseca se encuentra presente en el genóforo bacteriano. Por ejemplo: La resistencia de bajo nivel a los betalactámicos se debe a la presencia de una proteína fijadora de penicilina (PBP5) de baja afinidad por estos antibióticos (ATB), y la resistencia de bajo nivel a los aminoglucósidos obedece a que el transporte activo de estos antibióticos en los enterococos es ineficiente por una pobre energización de su membrana citoplasmática.

Estos dos tipos de resistencia intrínseca obligan al uso de un ATB activo sobre la pared bacteriana (penicilina, ampicilina o vancomicina) en combinación con un aminoglucósido actuando en forma sinérgica para el tratamiento de infecciones enterocócicas graves como la endocarditis.

Estos mecanismos de resistencia pueden darse en forma independiente o asociarse en una misma cepa, generalmente son resistentes intrínsecamente a varios antibióticos como las cefalosporinas, penicilinas, quinolonas, clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol. Además han adquirido la capacidad de resistencia a muchos otros antibióticos, ya que posee cambios en el materia genético producidos por mutaciones (por ejemplo por modificación del DNA sintetiza porinas con una modificación estructural que impiden el paso del antibiótico).

La resistencia adquirida o extrínseca es aquella en donde los enterococos logran por mecanismos de transferencia genética horizontal (plásmidos, transposones e integrones) pasar información genética de una bacteria a otra; se observan 3 tipos de transferencia: 1. conjugación de una bacteria donadora a otra receptora, 2. transferencia genética mediante un bacteriógalo y 3. La transformación que es la transferencia genética mediante DNA libre en el medio. (12, 13) Ver tabla 2.

Tabla 2. RESISTENCIA INTRINSECA Y ADQUIRIDA DE ENTEROCOCO A ANTIBIÓTICOS

ANTIBIÓTICO	INTRINSECA	ADQUIRIDA
Penicilina	X(resistencia relativa, CIM relativamente elevadas)	X (1983, Beta-lactamasas) (1989, alteración de PBP)
Cefalosporinas	X	
Penicilinas resistentes a penicilinasas	X	
Aminoglicosidos	X (bajo nivel)	X Alto nivel (Estreptomina 1970, Gentamicina 1979) Enzimas inactivadoras.
Clindamicina	X	
Trimetoprim con sulfametoxazol.	X	
Eritromicina		X
Quinolonas	X	X
Glucopéptidos	X	X(1988 Van A, Van B; modificación en pentapéptido precursor de peptidoglucano)
Rifampicina		X
Cloranfenicol		X
Nitrofurantoina		X

Tomado de: Muñoz Julia, Fernández Galeano, y cols. Guía de Prevención y Control de *Enterococo* Resistente a Vancomicina. Fondo Nacional de Recursos, 2005: 1-19.

Resistencia a β -lactámicos.

Los enterococos son altamente resistentes a cefalosporinas y penicilinas semisintéticas como la nafcilina, oxacilina y meticilina. Son moderadamente resistentes a penicilinas de amplio espectro como ticarcilina y carbenicilina. La ampicilina, imipenem y penicilina son los agentes beta lactámicos más activos contra enterococos, con concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) entre 1 a 8 mcg/ml (tabla 3). En ocasiones la concentración bactericida mínima (CBM) es considerablemente mayor y la tolerancia a estos antibióticos es frecuente (CBM a CIMs ratio >32).⁽¹⁵⁾

La susceptibilidad natural de *E. faecalis* a ampicilina es mayor (CIM entre 0.5 y 4 mcg/ml) que *E. faecium* (4 a 8 mcg/ml). Ambas especies pueden adquirir resistencia de dos tipos a este antimicrobiano:

Bajo nivel: CIM de 8 a 32 mcg/ml determinada por una mayor producción de PBP5 con menor afinidad a ampicilina y *Alto nivel*: CIM >64 mcg/ml que se debe a la producción de Beta-lactamasas, lo cual es inhabitual y se ha descrito sólo en *E. faecalis*.

Algunas cepas de *E. faecalis* producen beta-lactamasas codificadas por plásmidos, estas cepas son completamente resistentes a penicilinas y se necesita el uso de vancomicina, imipenem o penicilina + inhibidor de beta-lactamasas para su erradicación. Algunas cepas de *E. faecalis* susceptibles a imipenem pueden ser resistentes a meropenem o ertapenem, todos los *E. faecium* son resistentes a carbapenémicos, esta resistencia involucra mutaciones sobreexpresión el gen *pbp5* que disminuye la afinidad de su producto a la ampicilina.⁽⁶⁾

Resistencia a Aminoglucósidos.

Todos los enterococos tienen una resistencia de bajo grado a los aminoglucósidos (CIM de 8-25mcg/ml), probablemente reflejando poco transporte de este antibiótico a través de la pared celular. El uso concomitante de un agente que actúa a nivel de la pared celular (por ejemplo beta-lactámico, glucopéptido) mejora la permeabilidad de la pared celular a los aminoglucósidos resultando en un efecto bactericida sinergista.

La resistencia de alto nivel (RAN) a los aminoglucósidos es definida por el crecimiento a concentraciones de 2000mg/L y 500mg/L de estreptomina y gentamicina respectivamente en agar infusión cerebro-corazón, o 1000mg/L de estreptomina cuando se usa caldo infusión cerebro-corazón.⁽⁶⁾ La presencia de RAN a la gentamicina y estreptomina abole el efecto sinergista de estos antibióticos en la práctica clínica. Dicha resistencia de alto nivel se debe a la presencia de una enzima modificadora bifuncional aminoglicosida, la AAC(6')Ie-APH(2''), que confiere la resistencia de alto nivel a gentamicina (y al sinergismo con otros aminoglucósidos excepto estreptomina). La RAN a estreptomina se debe a mutaciones en la subunidad ribosoma 30S y a la presencia de una 6-6'adeniltransferasa de estreptomina.⁽⁶⁾ La enzima 3'fosfotransferasa inactiva a la kanamicina y la amikacina. La producción de estas enzimas modificadoras de los aminoglucósidos está modificada por plásmidos.

Resistencia a Glucopéptidos.

Hasta el momento se han descrito siete genotipos de resistencia a glucopéptidos denominados *VanA* a *VanG*, de los cuales sólo dos (*VanA* y *VanB*) tienen impacto clínico por su capacidad de transferencia entre especies y géneros diferentes. Las cepas con genotipo *VanA* presentan alto nivel de resistencia a vancomicina y teicoplanina.^(17,18) Las cepas *VanB* presentan resistencia inducible de nivel variable a vancomicina pero permanecen sensibles a teicoplanina. Los

determinantes de resistencia *VanB* residen generalmente en el cromosoma aunque también pueden estar localizados en plásmidos y ser transferibles como parte de un gran elemento móvil, quizá relacionado a un transposón conjugativo.

En lo referente al mecanismo molecular de resistencia, el genotipo más estudiado es *VanA*. En las bacterias sensibles a los glicopéptidos, estos inhiben la síntesis de la pared celular uniéndose a las terminaciones D-Ala-D-Ala del precursor del peptidoglicano, impidiendo su crecimiento.

El mecanismo de resistencia en las cepas *VanA* está codificado en siete genes (tres esenciales y cuatro reguladores). La expresión de estos genes, en forma muy esquemática, tiene como resultado final la síntesis de terminaciones D-Ala-D-Lac, las cuales son diferentes a las habituales (D-Ala-D-Ala) y esto impide la unión del glicopéptido a su sitio de unión en el precursor del peptidoglicano⁽¹⁹⁾.

Fenotipo VanA. Las cepas con fenotipo VanA se caracterizan por presentar resistencia inducible de alto nivel tanto a la vancomicina (MIC >64 mcg/ml) como a la teicoplanina (MIC >16 mc g/ml). La resistencia tipo VanA es transferible. El gen de resistencia *vanA* se encuentra localizado en el trasposón Tn1546, de 10,8 Kb, generalmente localizado en un plásmido, aunque, en algunos casos, se ha transferido al cromosoma. En este trasposón están codificadas las siete proteínas que intervienen en la resistencia a los glucopéptidos, a saber: a) VanR y VanS, implicadas en la regulación del gen de resistencia; b) VanA, VanH y VanX, que serían las responsables directas de la resistencia a glucopéptidos; c) VanY y VanZ, proteínas accesorias.

Fenotipo VanB. La resistencia VanB se transfiere en algunas cepas por conjugación y se asocia a la movilización de material genético de elevado peso molecular de cromosoma a cromosoma. El análisis de la secuencia de

aminoácidos de VanB ha permitido demostrar la elevada homología (65-75%) existente con la ligasa VanA, la deshidrogenasa VanH y la dipeptidasa VanX. Probablemente, las diferencias observadas en la expresión fenotípica y en las sustancias inductoras de la resistencia entre las cepas con fenotipo VanA y VanB sean debidas a variaciones en el sistema regulador, cuya homología es menor (<40%).

Fenotipo VanC. El fenotipo VanC se observa en las especies *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* y *Enterococcus flavescens*, intrínsecamente resistentes a la vancomicina, con CIM entre 2-32 μ g/ml, pero sensibles a la teicoplanina.

El gen *vanC1*, presente en la especie *E. gallinarum*, y el *vanC2*, presente en las especies *E. casseliflavus* y *E. flavescens* (por homología del ADN parece tratarse de la misma especie), determinan la síntesis del depsipéptido terminal D-alanina-D-serina que también tiene menor afinidad por la vancomicina.

Fenotipo VanD. Este fenotipo de resistencia se ha descrito en una cepa de *E. faecium* aislada en los Estados Unidos. Esta cepa presentaba resistencia constitutiva moderada a la vancomicina (CMI 64 mcg/ml) y de bajo nivel a la teicoplanina (CMI 4 mcg/ml). En este aislamiento no se detectó ninguno de los tres genes responsables de la resistencia a la vancomicina descritos hasta la actualidad.

Fenotipo VanE y VanG. Los aislamientos de enterococos con fenotipo VanE y VanG tienen una ligasa D-alanil-D-serina (D-Ala-D-Ser) en vez de la ligasa D-Ala-D-Lac. La sustitución de D-Ser por D-Ala resulta en una disminución de 6 veces la afinidad por la vancomicina y por lo tanto una resistencia de bajo nivel ⁽⁵⁾

La resistencia a los glucopéptidos en *Enterococcus* ocasiona la pérdida de una importante alternativa terapéutica en un género que presenta resistencia

intrínseca a muchos antibióticos y que muestra una gran capacidad para adquirir nuevas resistencias. Además, no debe descartarse la posibilidad de transferencia *in vivo* de esta resistencia al género *Staphylococcus*, hecho que ya se ha logrado *in vitro*, lo que plantearía graves dificultades terapéuticas, sobre todo en las infecciones causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina.

CUADROS CLINICOS

Infección Neonatal.

Los enterococos forman parte de la flora normal de la vagina y pueden ser adquiridos por los neonatos durante el parto. Representa el 10% de las infecciones del torrente sanguíneo. La incidencia de dicha infección parece incrementar con el tiempo de sobrevida del paciente. La mayoría de las infecciones se deben a *E. faecalis*, mientras que *E. faecium* es menos frecuente pero se ha reportado en casos de brotes nosocomiales. En general se ha asociado al género enterococo en un 17% a infecciones del tracto urinario, 10% bacteriemias, 9% infecciones de heridas quirúrgicas, 6% sepsis neonatal tardía, 5% en neumonías.^(6, 15)

Bacteriemia.

La Bacteriemia sin endocarditis es de las presentaciones más frecuentes y los enterococos son una de las primeras causas de bacteriemia nosocomiales. Las fuentes de diseminación se encuentran en el tracto genitourinario y gastrointestinal. Los focos de bacteriemia nosocomial más frecuentes son catéteres urinarios e intravasculares, otras fuentes menos frecuentes de infección se encuentra a nivel intra-abdominal, pélvico, tracto biliar, heridas (incluyendo pacientes con quemaduras) y hueso. La bacteriemia por enterococo

generalmente ocurre en el contexto de un paciente debilitado, con uso previo de antibióticos de amplio espectro y con una condición de base grave.

Los pacientes neutropénicos colonizados por ERV se encuentra en riesgo de desarrollar bacteriemia por ERV como resultado de una traslocación de bacterias del intestino, infección relacionada a dispositivos intravasculares o infecciones del tracto urinario.⁽¹⁵⁾

Endocarditis.

La endocarditis infecciosa corresponde a la infección de una o más válvulas cardíacas, lo cual en dos terceras partes de los casos es posterior a ciertas patologías cardiovasculares preexistentes. Además, durante la edad pediátrica, la localización inicial del cuadro implica en la mayoría de los casos algún defecto congénito del endocardio. La incidencia de endocarditis por enterococo varía del 1% al 32% según la referencia consultada, colocando a los enterococos como el segundo o tercer agente implicado en las endocarditis.⁽¹⁴⁾ Dicho microorganismo puede afectar tanto a válvulas nativas como a válvulas protésicas y causar endocarditis de origen comunitario como nosocomial. El *E. faecalis* es el más frecuentemente recuperado y la infección generalmente se origina del tracto genitourinario o gastrointestinal. El cuadro es generalmente subagudo con fiebre, soplo cardíaco y síntomas constitucionales como pérdida de peso, dolor muscular, malestar general.

Infecciones de las vías urinarias.

Los enterococos son agentes etiológicos comunes de las infecciones de las vías urinarias (IVU), patologías consideradas como las más frecuentes entre los pacientes ubicados en las unidades de cuidados intensivos. Las infecciones de las vías urinarias se pueden dividir en uretritis, cistitis, pielonefritis y abscesos perirrenales. El acceso de los microorganismos ocurre mediante dos vías: la hematógena y la ascendente. En las IVU de adquisición nosocomial se asocia la presencia de catéteres urinarios, instrumentación y anomalías del tracto genitourinario. En Estados Unidos se reporta una incidencia de *E. faecium* del 40% y *E. faecalis* del 35% del total de los enterococos como agentes responsables de IVU en pacientes hospitalizados.⁽¹⁴⁾

Infecciones intra-abdominales y pélvicas.

Los enterococos son comensales del tracto gastrointestinal y genitourinario y se aíslan con frecuencia de las infecciones pélvicas y abdominales, generalmente junto con otros organismos GRAM negativos y anaerobios. Se ha visto que la presencia del enterococo a nivel intra-abdominal incrementa el riesgo de infecciones y complicaciones postquirúrgicas, así como la mortalidad de los pacientes. Los enterococos son capaces de producir peritonitis espontánea y empiema en pacientes con insuficiencia renal crónica y cirrosis, así mismo se ha asociado a peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria.

Infecciones de Piel y tejidos blandos.

Los enterococos se han asociado a infecciones de piel y tejidos blandos incluyendo heridas. Cuando se aíslan en muestras clínicas generalmente van acompañadas de otros microorganismos por lo que su potencial patógeno es debatible. Los enterococos son causas raras de abscesos en tejidos blandos,

pese a ello se ha llegado a reportar en la literatura abscesos de hígado, pulmón y cerebro por este microorganismo.¹⁴

Las infecciones de heridas quirúrgicas constituyen la tercera causa de enfermedades nosocomiales, estimándose que entre el 5 y 12 % de los pacientes intervenidos quirúrgicamente desarrollan infecciones post-operatorias .Las bacterias que se aislan con mayor frecuencia a partir de infecciones en heridas son, nuevamente, *Staphylococcus aureus*, los estafilococos coagulasa negativa y *Enterococcus spp.*

TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR ERV.

Daptomicina.

Es un antibiótico lipopéptido cuyo mecanismo de acción no está bien conocido hasta el momento, se cree que la daptomicina se inserta en la membrana celular bacteriana en un dominio calcio-dependiente y que subsecuentemente produce una alteración en el potencial de membrana que eventualmente lleva a la muerte de la célula bacteriana por un mecanismo desconocido. Se ha aprobado el uso de daptomicina para el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos por *E. faecalis* sensibles a vancomicina. ⁽¹⁴⁾

Linezolid.

Inhibe la síntesis proteica pero en una etapa diferente de otros antimicrobianos que actúan en esta fase metabólica. No tiene resistencia cruzada con otros antimicrobianos y tiene una excelente actividad contra especies Gram positivas multiresistentes, incluyendo *Enterococcus* resistente a vancomicina y *Staphylococcus* multi- resistentes. Su efecto también es bacterostático. A

diferencia de quinupristina/dalfopristina, puede ser utilizado por vía oral con buena biodisponibilidad y pocos efectos colaterales. Su uso en el caso de endocarditis se ha reportado resultados controversiales, pero la Asociación Americana del Corazón lo recomienda como una de las dos drogas que pueden ser usadas como terapia de primera línea para endocarditis causada por *E. faecium* resistente a Beta-lactámicos, glucopéptidos y aminoglucósidos.

Quinupristina/dalfopristina (Q/D).

Son dos estreptograminas (tipo A: dalfopristina y tipo B: Quinopristina) que actúan sinérgicamente en la síntesis proteica, representantes de una nueva clase relacionada a macrólidos y lincosaminas. Fue el primer antibiótico aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones por ERV. La resistencia de *E. faecalis* a quinupristina/dalfopristina es intrínseca debido a la presencia de una cassette de unión ATP (ABC), homólogo a la proteína Lsa, que actúa como una bomba de eflujo.^{14,34} Los efectos secundarios de este medicamento como son flebitis, mialgias, artralgias y anormalidades metabólicas son causa de interrupción del tratamiento. Se ha llegado a reportar falta de susceptibilidad de los enterococos a Q/D por resistencia mediada por genes que disminuyen la actividad de Q/D, genes acarreados plásmidos que codifican acetiltransferasas que inactivan a la estreptogramina A y por bombas de eflujo codificadas por ABC.⁽¹⁴⁾

ANTECEDENTES

La resistencia a vancomicina en enterococos se detectó por primera vez en Inglaterra en el año 1986 y correspondió a un brote de 55 aislamientos en 22 pacientes con insuficiencia renal crónica y falla multiorgánica. Tres meses antes de este brote se había adoptado la terapia empírica con vancomicina más ceftazidima para el manejo de la sepsis sin foco aparente.⁽²²⁾ En ese mismo año investigadores franceses reportaron que el mecanismo de resistencia genética estaba localizado en un plásmido, años después se identificó un transposón localizado en la región Tn1546 como la base genética de una alta resistencia a vancomicina, con la capacidad de transferirse a otras bacterias más patógenas, como *S. aureus* meticilino resistentes, lo que causaría un alto impacto en las infecciones nosocomiales por las implicaciones en la salud de los pacientes, ya que las opciones terapéuticas quedan limitadas.⁽³⁰⁾

En Estados Unidos(EU) los primeros aislamientos de *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina, se reportaron en 1987⁽²³⁾, lo cual fue incrementando gradualmente, existe una revisión entre 1989 y 1993 en EU donde se encontró un incremento de hasta 23 veces en la frecuencia de infecciones por EVR (de 0.3% a 7.9%) , siendo mayor en pacientes que se encuentran en unidades de cuidados intensivos (0.4% a 13.5%) y en Hospitales con capacidad mayor a 200 camas.⁽¹⁾ Posteriormente se tuvieron informes de EVR en Asia, Australia y África.⁽²⁴⁾

En el estudio realizado por Conde et al⁽⁴⁶⁾, se encontró mayor frecuencia de aislamientos en pacientes ingresados a unidades de cuidado intensivos (UCI) con una $p=0.005$. Otro estudio realizado por Martínez et al, en donde debido a la frecuencia de aislamientos de EVR en UCI, deciden realizar un estudio epidemiológico encontrando que para la estancia hospitalaria mayor de 7 días hay una $p =0.009$.⁽³²⁾

En un cohorte retrospectivo, se estudiaron a los pacientes ingresados a UCI los cuales fueron más vulnerables a infecciones por EVR ⁽³⁰⁾

La transmisión de EVR dentro y entre los Hospitales ha sido bien documentada, en un estudio realizado en EU de 1995 al 2002, se encontró que el 6% de las bacteriemias nosocomiales fueron causadas por *Enterococcus* y que el 2% de los *E. faecalis* y hasta un 60% de los *E. faecium* aislados fueron resistentes a vancomicina. ⁽²⁷⁾ lo cual llevó a la búsqueda de factores de riesgo involucrados, en la presencia de estos nuevos patrones de susceptibilidad.

Howarth y cols, en 1996 reportaron en algunas ciudades de la Unión Europea, la asociación del uso de avoparcina dentro de la industria alimenticia de aves, así la resistencia cruzada con vancomicina, sugiriendo ser un factor de riesgo para colonización intestinal de EVR principalmente en aves. Apoyados en estos datos Stobberingh y cols en 1999, tomaron coprocultivos de seres humanos y aves que estaban en convivencia, encontrando de un 1% a 4% de colonización por EVR, se hizo estudio genético de esas cepas mostrando gran similitud por lo que se demostró transmisión entre animales y humanos. ^(28, 29)

Posteriormente con la aparición de pequeños brotes nosocomiales se estudió el mecanismo de transmisión de cepas de EVR de portadores, ya sea del personal al paciente o entre pacientes, por lo que se cultivaron las manos de los trabajadores de salud sobretodo en unidades de cuidados intensivos, así como objetos inertes como son monitores, estetoscopios, etc., que permiten diseminar cepas resistentes, encontrando el 11% de cultivos positivos para EVR. ⁽³⁰⁾

En otros estudios también se han recuperado los EVR de las manos del personal de salud entre el 10 y 43% y se ha demostrado que pueden sobrevivir en ellas durante más de 60 minutos tras la adquisición del microorganismo. ⁽⁵⁰⁾

Evelina Taconelli y cols realizaron una revisión de diversos estudios encontrando que dentro de los factores de riesgo para la transmisión nosocomial de EVR son: hospitalización prolongada, uso de antibióticos de amplio espectro, uso de antiácidos, esteroides, gravedad de la enfermedad de base, antecedente de cirugía previa, y bajo nivel de albúmina ⁽³⁰⁾, así como la falta de limpieza exhaustiva en cuartos e instrumentos empleados. También se analizó el impacto sobre ciertas estrategias encaminadas a reducir la incidencia de infección nosocomial por EVR. En un estudio de casos y controles realizado en el 2003 en una unidad de cuidados intensivos se encontró que el 80% de los pacientes con infección por EVR recibieron uno o más tipos de antibióticos, a los cuales se les realizó un análisis multivariado en donde la asociación con vancomicina mostró una $p=0.02$, cefalosporinas $p=0.03$, y quinolonas $p=0.006$, con un intervalo de confianza del 95%. Sin embargo no solo en UCI se ha reportado, Torres y cols ⁽⁴⁷⁾ analizaron como factor de riesgo tratamiento previo con vancomicina, cefalosporinas y aminoglucósidos así como la asociación entre ellos, encontrando una OR de 10.5 (1.86-59.4), OR 7(1.19-41.36), OR 15 (2.18-103) con un intervalo de confianza del 95% respetivamente.

Otros antimicrobianos estudiados son los que tienen espectro para anaerobios ya que en modelos animales se ha demostrado que al erradicar especies que compiten con enterococos, permiten el sobrecrecimiento y la expresión de genes de resistencia, sin embargo aún no se tiene el riesgo estimado de estos.

Otro factor fuertemente asociado a infección por EVR fue la estancia mayor de 7 días en la que se obtuvo una p de 0.009; para los pacientes con catéter venoso central (CVC) una $p=0.05$, siendo estos los mejores predictores.

En América Latina cepas de *E. faecium* resistentes a vancomicina se detectaron por primera vez en 1998 en Brasil y Argentina, y más tarde en Colombia, inicialmente se trató de casos aislados, luego aparecieron brotes. ⁽²⁴⁾

La mayoría de las cepas aisladas en Latinoamérica tienen genotipo *VanA* ^(19, 20), aunque Chile y Argentina ya reportan también casos *VanB*. ⁽²¹⁾

En nuestro Hospital en año de 2009, se realizó una tesis en la cual se describen 2 brotes de EVR en el mes de agosto y noviembre respectivamente, a los cuales se les realizaron pruebas de biología molecular encontrando que se trataba de la misma cepa con genotipo *Van A*. ⁽²⁶⁾

Las infecciones por EVR son asociadas con alta morbilidad y mortalidad que exceden los costos del cuidado de la salud, ya que estudios han demostrado que el riesgo de muerte en pacientes en estado crítico infectados con EVR es del doble. ⁽³³⁾

Las primeras guías para el control en Hospitales de infección por EVR fueron publicadas en 1994 por los CDC Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) en las cuales recomiendan para disminuir la transmisión de EVR, restricción del uso de vancomicina, educación del personal de salud, screening para detectar portadores de EVR y su posterior aislamiento clínico, limpieza exhaustiva de habitaciones. ^(34,35)

En el 2001 se realizó un estudio en un Hospital considerado como endémico para infección por EVR, en el cual se emplearon las estrategias sugeridas por las guías notando una disminución en la incidencia de un 2.2% a 0.5%, así como reducción en la colonización de 20.7 a 10.3 por cada 1000 pacientes ingresados. ^(24, 25)

En una revisión sistemática, sobre las medidas de intervención para reducir la infección o colonización por EVR, se encontró que de siete estudios, tres (54%) emplearon como única medida la reducción en el uso de vancomicina reportaron una reducción significativa en la colonización y/o infección por EVR; el 23% presentó disminución con la implementación de otras medidas más la restricción de vancomicina. ⁽⁴⁹⁾

Otra estrategia es la de Duckro y cols que demostraron que el uso de guantes para manipular a los pacientes reduce el riesgo de adquirir EVR hasta en un 71% ⁽³¹⁾.

De acuerdo a las Guías de Prevención y Control de Enterococo Resistente a Vancomicina ⁽¹⁾, se han propuesto dentro de las medidas lo siguiente:

- a) Uso en infecciones severas causadas por coco Gram positivos resistentes. La vancomicina es menos rápidamente bactericida que los beta-lactámicos para los estafilococos sensibles.
- b) Para tratamiento de infecciones causadas por microorganismos Gram positivos en pacientes quienes han presentado reacciones alérgicas severas a los beta-lactámicos.
- c) Cuando una colitis asociada a antibióticos no responde al tratamiento con metronidazol.
- d) En pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre en condiciones especiales en instituciones con prevalencia elevada de *S. aureus* resistente a metilina. ^(1,2)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es conocido que el género *Enterococcus* se encuentra como colonizante en el tracto digestivo del ser humano y actualmente su estudio radica en la importancia que tienen al ocasionar brotes intrahospitalarios, principalmente en países que están en vías de desarrollo.

Diversos estudios generalmente en centros Hospitalarios de tercer nivel hacen referencia a posibles factores de riesgo que están en estrecha relación con el tipo de población que atienden.

Finalmente al identificar dentro de una Institución la presencia de estos microorganismos, la primordial medida será preventiva; primero identificando factores de riesgo de mayor impacto, y posteriormente diseñar estrategias de salud pública.

Con base en lo antes mencionado, es importante establecer la presencia de aislamientos de EVR, así como los factores de riesgo en nuestros pacientes (HIMFG), ya que este es un Hospital pediátrico de alta especialidad, donde, la atención es brindada a un gran número de pacientes con padecimientos crónicos, degenerativos, y que constantemente emplean algún tipo de inmunosupresión y antibióticos de amplio espectro con estancias muy prolongadas.

JUSTIFICACION

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) es un centro de tercer nivel de atención que se caracteriza por atender a una gran población de pacientes con algún grado de inmunocompromiso primario o secundario a terapia inmunomoduladora, muchos de ellos con padecimientos crónicos o gravemente enfermos que condiciona estancias hospitalarias prolongadas y sometimiento a invasión con dispositivos médicos o intervenciones quirúrgicas. Durante la estancia hospitalaria al menos uno de cada 5 pacientes tendrá el riesgo de adquirir una infección nosocomial que justificará, entre otras razones, la exposición a antibióticos de amplio espectro por tiempos prolongados incrementando el riesgo de colonizarse y en su momento de presentar una infección por gérmenes multiresistentes entre ellos EVR (*Enterococcus faecium* Vancomicino resistente). En un estudio del HIMFG⁽²⁶⁾ en el 2009, se documentó que una clona de EVR había sido causa de un brote en nuestro hospital y dado que dicha cepa está emergiendo como endémica, es imperativo diseñar estrategias que permitan contener la diseminación de la misma a otros pacientes evitando en todos ellos tanto la colonización como la infección.

Debido a que la transición epidemiológica microbiológica de los agentes causales de infección nosocomial en cuanto a perfiles de susceptibilidad a antimicrobianos disponibles limitan nuestras alternativas terapéuticas, es que se desarrolla este estudio con el objetivo de identificar los principales factores de riesgo relacionados con la infección por EVR para diseñar estrategias de prevención.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infección por Enterococo Vancomicino Resistente en el HIMFG durante el periodo comprendido de Enero 2010- Abril 2011

ESPECIFICOS

- Caracterizar fenotípica y genotípicamente las cepas de EVR aisladas en pacientes del HIMFG durante el periodo de enero de 2010 a abril 2011.
- Identificar si existe diseminación clonal de estas cepas en el HIMFG
- Desarrollar estrategias de prevención para evitar la diseminación de cepas de EVR en nuestra institución al identificar los principales factores de riesgo.

HIPÓTESIS

La exposición de vancomicina es el principal factor de riesgo para el desarrollo de infección por EVR.

METODOLOGIA

De acuerdo al TIPO DE ESTUDIO

Estudio casos y controles.

Retrospectivo, analítico.

De acuerdo al propósito del estudio:

Causalidad

Lugar de estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez, en México Distrito Federal

Población de estudio

Pacientes pediátricos, hospitalizados en el Hospital infantil de México Federico Gómez (HIMFG), con aislamiento de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.

Periodo de estudio: de enero de 2010 a abril 2011.

Tamaño de la muestra.

Muestreo no probabilístico del total de casos consecutivos de pacientes con aislamiento de EVR de un sitio estéril con significancia clínica

CRITERIOS DE SELECCIÓN

DEFINICIÓN DE CASOS

Pacientes pediátricos hospitalizados durante el periodo de estudio, con aislamiento único de uno o más sitios estériles de EVR, asociado a sepsis. ⁽³⁷⁾

DEFINICIÓN DE LOS CONTROLES

Pacientes pediátricos hospitalizados durante el periodo de estudio sin aislamiento de EVR .Por cada caso se seleccionarán cuatro controles para dar robustez al estudio pareados por grupo etario (lactante, preescolar, escolar o adolescente), diagnóstico de base (enfermedad hemato-oncológica, hepatópata, enfermedad autoinmune, etc.), sala de hospitalización (unidad de cuidados intensivos, oncología, etc.), en el mismo periodo de tiempo que los casos.

MATERIAL

Los datos serán obtenidos de los registros de Laboratorio Central para obtener los aislamientos y el perfil de susceptibilidad de los *Enterococcus faecium* recuperados de los cultivos dentro del periodo de tiempo del estudio. Posteriormente, se recabará la información de las variables de interés a partir del expediente clínico de cada paciente utilizando una hoja de recolección de datos (ver anexo 1) y su vaciamiento ulterior a una base de datos electrónica. Se seleccionarán cuatro casos por cada control pareándolos por grupo etario, diagnóstico de base y sala de hospitalización.

Para determinar el patrón de clonalidad de las cepas, se realizará electroforesis por campos pulsados.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO:

La captura y codificación de los datos se realizó en Excel, para el análisis se utilizó el paquete estadístico Statical Package For Social Sciences (SPSS) versión 16.

Para las variables numéricas se utilizarán: media, mediana, moda y desviación estándar.

Se calculará razón de los productos cruzados (OR) en tablas de 2x2, usando la prueba exacta de Fisher para cálculo de significancia estadística. Con un intervalo de confianza de 95% y considerando estadísticamente significativa una $p=0.05$.

DESCRIPCION DE VARIABLES:

Variable dependiente: Enfermedad por *Enterococo* Resistente a Vancomicina.

Variable independiente: Exposición a vancomicina

Variables confusoras: edad, sexo, servicio, clindamicina y cefalosporinas; estancia en Unidad de cuidados intensivos, servicio de origen, procedimientos quirúrgicos, invasivos, colocación de CVC, uso de esteroides, inmunosupresión, defunción. (Ver Tabla 3)

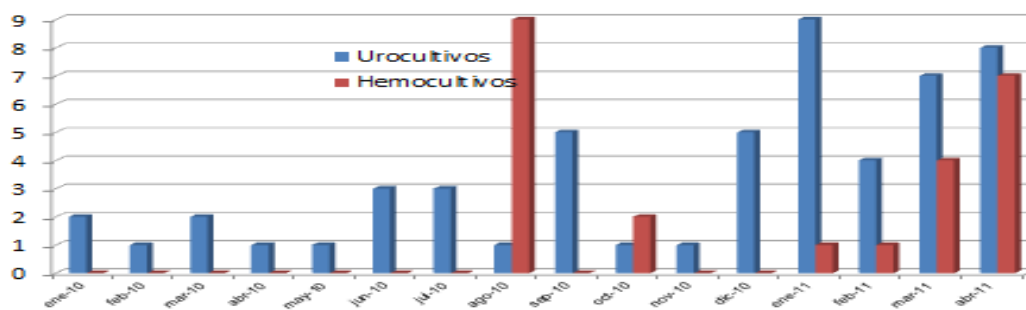
Tabla 3. Descripción de variables

VARIABLE	CONCEPTO	MEDICION	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Años	Cuantitativa Continua
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales o plantas	Masculino o femenino	Cuantitativa Continua
Servicio	Lugar físico dentro de Hospital donde se reportó aislamiento de EVR	Hematología / oncología UTIP, Gastroenterología Transición, Cirugía	Cuantitativa Continua
Tiempo de hospitalización	Número de días de estancia hospitalaria	Número entero	Cuantitativa Continua
Uso de Vancomicina, Cefalosporinas, Clindamicina	Uso por lo menos de 3 días ante alguno de los antibióticos por lo menos 3 días antes del aislamiento EVR.	Sí/ No	Cuantitativa Continua
Estancia e UTIP	Antecedente de Hospitalización en UTIP antes del aislamiento de EVR	Número entero	Cuantitativa Continua
Inmunosupresión	Respuesta inmune disminuida o abolida	Sí/ No	Cuantitativa
Uso de esteroides	Empleo de esteroides previo a aislamiento de EVR		Continua
Uso de CVC	Presencia de un dispositivo en un vaso de la circulación sistémica		
Procedimientos invasivos	Presencia de un dispositivo diferente a CVC en el paciente	Sí/ No	Cuantitativa Continua
Procedimientos quirúrgicos	Cirugía previa al aislamiento de EVR	Sí / No	Cuantitativa Continua
Defunción	Fallecimiento de una persona	Sí/ No	Cuantitativa Continua

RESULTADOS

Durante el período de estudio (de enero de 2010 a abril de 2011) se recuperaron un total de 78 aislamientos de ERV de sitios estériles (54 de orina, y 24 en sangre), pertenecientes a 63 pacientes. (Ver grafica 1)

Gráfica 1 . Aislamientos de EVR por mes



Fuente: datos tomados de las libretas de susceptibilidades del laboratorio de bacteriología del HIMFG

Se hizo una revisión en el expediente y se excluyeron los que no cumplieron con los criterios de inclusión, quedando 12 casos como significativos. (Ver tabla 4)

Tabla 4. Casos de infección por EVR

Registro	Edad	Diagnóstico de base	Número de aislamientos
792930	9 meses	Sx colestásico, OP de quiste de colédoco, ATR	155-U, 178-C, 165-C, 144-C
728284	13 años	LES, Choque séptico	821-U
791382	7 años	LMA M4, Fiebre y Neutropenia.	422-H, 737-C, 423-HP, 596-D
793696	11 meses	LMA M4, Fiebre y Neutropenia.	127-U, 910-C
793696	4 meses	LLA L1 , Neuroinfección, Neutropenia y Fiebre	926-U, 910-C
813089	6 años	Anémia aplásica, colitis neutropénica, Choque séptico	926-U, 970-C
794267	1 año	Tumor de Wilms	723-U, 918-U, 30-HP, 31-HP, 87-HP, 103-HP, 109-HP, 139-HP
792944	2 meses	Tumor de Wilms	
792944	5 años	Tumor de Wilms	
792944	11 meses	LMA M2, Sx de ílisis tumoral, Choque séptico	750-U, 758-U
794490	7 meses	Linfonistocitosis hemofagocítica, choque séptico	634-U, 644-U, 774-U, 800-U
774365	17 años	LES, OP de colostomía, Úlceras sacroilíacas, DM sec esteroides	51-U, 166-U, 552-U, 677-U
794981	11 años	Linfoma anaplásico, sepsis, sx de ílisis tumoral, infección relacionada a catéter	851-HC
793782	1 año	Linfoma anaplásico, sepsis, sx de ílisis tumoral, infección relacionada a catéter	
793782	3 meses	LLA L1 AR, Fiebre y neutropenia	133-HP
795104	8 meses	Sx de Down, PCA, CIV, infección relacionada a catéter venoso central	215-HP, 319-HP, 359-HP, 397-HP, 440-HP

Fuente: información tomada de los expedientes del HIMFG

De los casos se realizó siembra de las cepas en agar sangre de carnero, posteriormente: en la tinción de Gram se observaron la presencia de cocos Gram

positivos, y se montaron pruebas bioquímicas para identificación y patrón de susceptibilidad, a partir del mes de mayo de 2010 ya no se cuenta teicoplanina para determinar susceptibilidad (Ver tabla 5).

Tabla 5. Patrón de susceptibilidad.

Fecha de muestra	Cultivo	Patrón de susceptibilidad							
		AM	GE	ST	TEC	VAN	QDA	LZO	Kirby-Bauer
190110		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	1µg/ml	+6mm
	153-U	R	R	S	R	R	S	S	
300310		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	1µg/ml	+6mm
	821-U	R	S	S	R	R	S	S	
310310		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	2µg/ml	+6mm
	422-H	R	R	S	R	R	S	S	
080410		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	1µg/ml	+6mm
	127-U	R	S	S	R	R	S	S	
130510		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	1µg/ml	2µg/ml	+6mm
	926-U	R	R	S		R	S	S	
300810		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	2µg/ml	+6mm
	723-U	R	S	S		R	S	S	
010910		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	2µg/ml	+6mm
	750-U	R	S	S		R	S	S	
150111		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	2µg/ml	+6mm
	634-U	R	R	R		R	S	S	
040211		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	1µg/ml	+6mm
	31-U	R	S	S		R	S	S	
220311		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	1µg/ml	+6mm
	851-HC	R	R	R		R	S	S	
310311		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	2µg/ml	+6mm
	133-HP	R	S	S		R	S	S	
080411		32µg/ml	SYN	SYN	>32µg/ml	>32µg/ml	0.3µg/ml	2µg/ml	+6mm
	215-HP	R	R	R		R	S	S	

* Resistente, **Sensible. AM: amikacina; GE: gentamicina; ST: Estreptomina; TEC: teicoplanina; VAN: vancomicina; QDA: quinupristina/dalfopristina; LZO: linezolid.

Para cada caso se agregaron 4 controles, lo que nos dio una muestra de 60 pacientes, 46.7% pertenecían al sexo femenino y 53.3% al sexo masculino. 50% eran menores de 2 años de edad, seguido en frecuencia 25% para los mayores de 11 años. La distribución de acuerdo a casos y controles se observa en Gráfico 2 y 3.

Gráfico 2. Distribución de casos y controles de acuerdo a sexo.

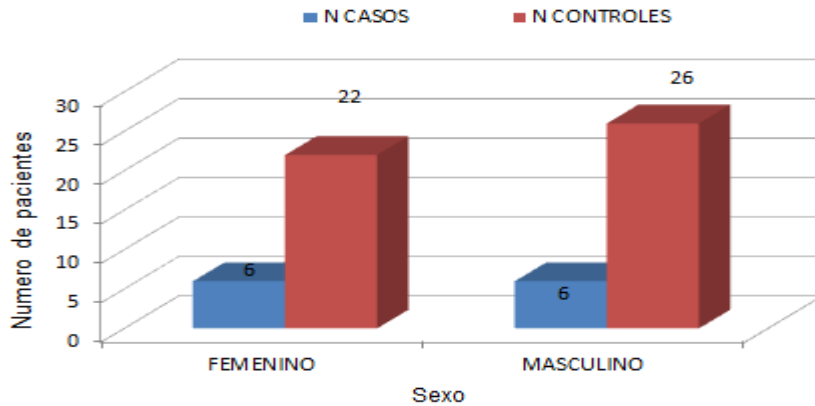
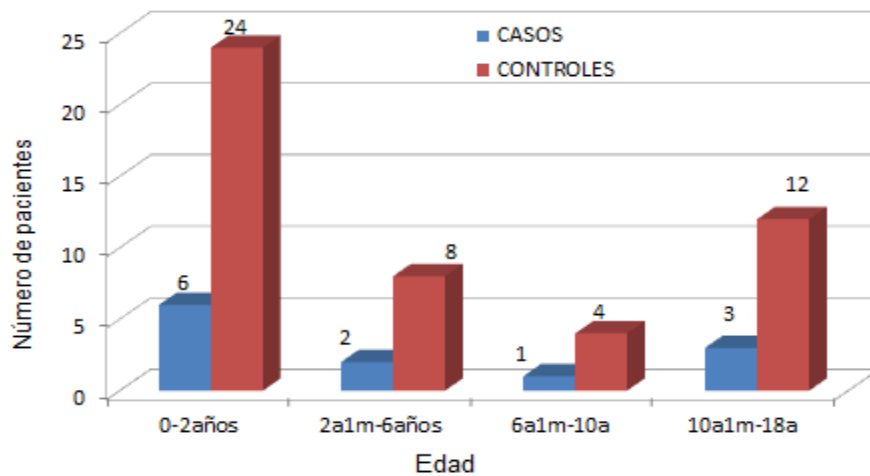
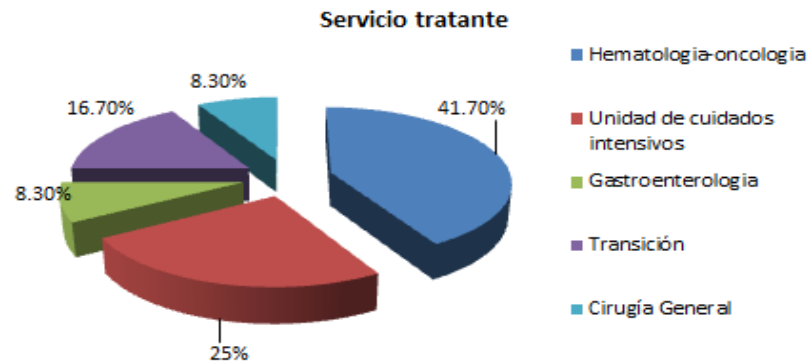


Gráfico 3. Distribución de casos y controles de acuerdo a rango de edad.



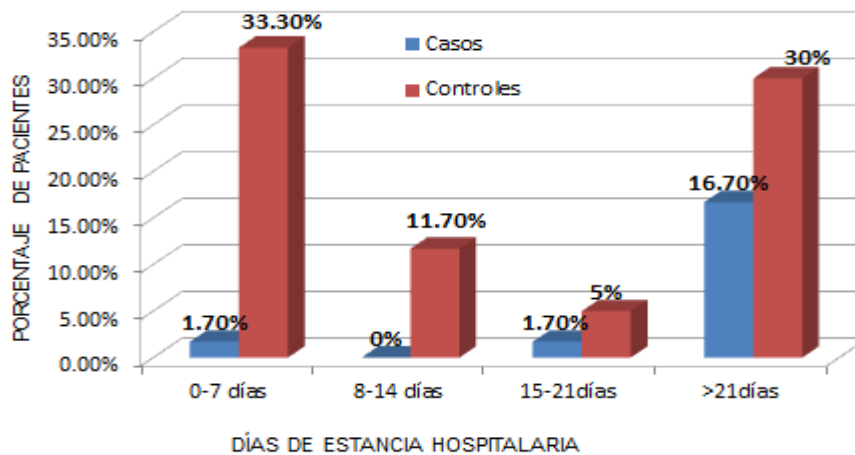
El mayor porcentaje de pacientes de acuerdo al servicio tratante fue en la sala de hematología-oncología con un 41.7%, seguido por la unidad de cuidados intensivos 25% (quedando una relación 1:4 para casos y controles) (Ver gráfico 4)

Gráfico 4. Porcentaje de pacientes por servicio tratante



En cuanto a los días de estancia el 46.7% estuvo hospitalizado por más de 21 días, 35% menos de 7 días, y el resto entre 8 y 21 días. (Ver gráfico 5)

Gráfico 5. Distribución de pacientes de acuerdo a días de estancia Hospitalaria.



En cuanto al empleo de antibióticos, el 48.3% de los pacientes recibió cefalosporinas de 3era o 4ª generación, el 28.4% recibió clindamicina, y el 26.7% vancomicina. Solo el 40% de los pacientes recibió esteroides. (Ver Tabla 6)

Tabla 6. Porcentaje de empleo de medicamentos, según casos y controles.

MEDICAMENTO EMPLEADO	CASOS (n=12)	CONTROLES (n=48)	TOTAL %/100%
VANCOMICINA	8 (13.3%)	8(13.3%)	26.7%
CLINDAMICINA	10 (16.7%)	7 (11.7%)	28.4%
CEFALOSPORINAS	3 (5%)	26 (43.3%)	48.3%
ESTEROIDES	8 (13.3%)	16 (26.7%)	40%

El 50% (casos n=2 Vs controles n=28) de los pacientes tuvo estancia en UTIP. En procedimientos invasivos y procedimientos quirúrgicos la frecuencia fue del 45% (casos=8 Vs controles n=19) y 26.7% (casos n=4 Vs controles n=12) respectivamente. Se encontró que el 63.3%(casos n=11 Vs controles n=27) tenía CVC.

De los 60 pacientes, fallecieron 8 (13.3%) de los cuales solo 3 (5%) tuvo infección por EVR, de estas defunciones solo el 10% tenía antecedente de uso de vancomicina y el 11.6% tenía antecedente de estancia en UTIP.

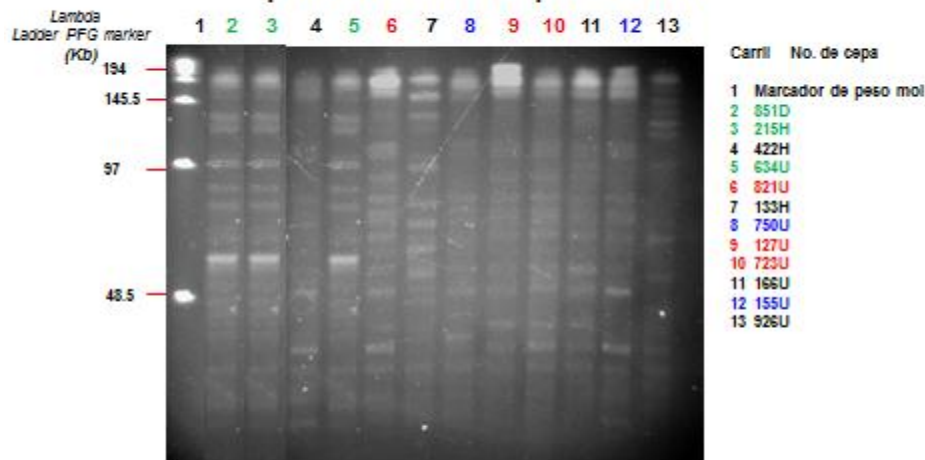
Las variables cualitativas más frecuentemente asociadas con infección por EVR fueron: uso de vancomicina, estancia en UTIP, inmunosupresión, uso de esteroides, CVC, y procedimientos invasivos, de las cuales se obtuvieron los siguientes datos: (Ver tabla 7)

Tabla 7 . Factores asociados a infección por EVR en pacientes del HIMFG

FACTOR DE RIESGO	OR (IC)	Valor de <i>p</i>	CASOS EXPUESTOS n= X (%)	CONTROLES EXPUESTOS n =X(%)
Uso de Vancomicina	10 (95% 2.4-41.3)	0.001	8 (13.3%)	8(13.3%)
Estancia en UTIP	7 (95% 1.3-35)	0.011	10 (16.7%)	20 (33.3%)
Uso de Esteroides	10.6 (95% 1.04-15)	0.03	8 (13.3%)	16 (26.7%)
Uso de CVC	8.5 (95% 1.02-71.6)	0.02	11 (18.3%)	27 (45%)
Procedimientos invasivos	3 (95% 0.8-11.5)	0.08	8 (13.3%)	19 (31.7%)
Inmunosupresión	2.8 (95% 0.7-10)	0.10	8(13.3%)	20 (33.3%)

Se realizó electroforesis en gel por campos pulsados, (ver gráfico 6) en la cual por inspección visual, se encontraron 7 patrones diferentes. De los cuales resultaron predominantes 2 que agruparon a 3 cepas cada uno; 821U, 127U, 723U y 851D, 215H, 634 y un tercer patrón a 2 cepas, 750 U y 155U, guardando una relación muy cercana entre estos 3 grupos, lo que indica una alta similaridad genética entre estos grupos y de acuerdo a los criterios de Tenover y cols. (1995), se consideran como cepas relacionadas que pueden formar parte de un brote, al considerarse indistinguibles.

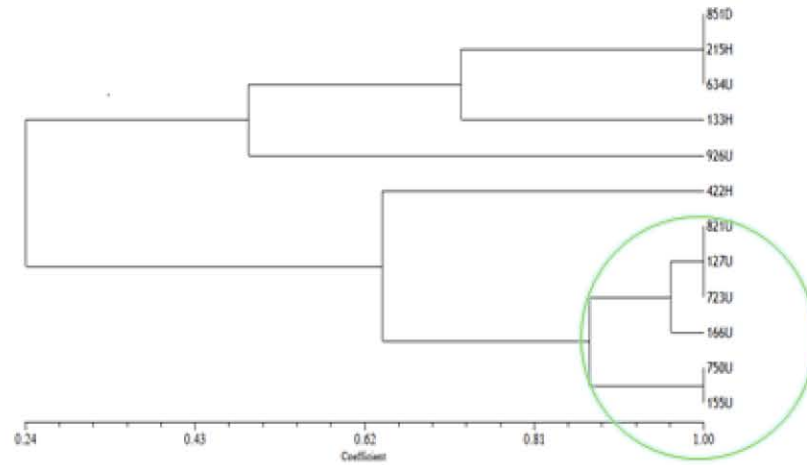
Gráfico 6. Electroforesis en gel por campos pulsados de cepas EVR.



Para realizar una representación esquemática a través de un árbol filogenético, los perfiles genómicos de los aislamientos de *E. faecium*, fueron agrupados primero mediante inspección visual y posteriormente analizados con el programa NTSYS 2.02.

El árbol de similaridad fue construido por el método de media aritmética de pares de grupos no ponderados (UPGMA), usando el coeficiente de correlación de DICE. El análisis del árbol filogenético, mostró 3 grupos o perfiles de restricción predominantes. De los cuales dos se mostraron más cercanos y se encuentran relacionados con 6 cepas en un 80% de similaridad (circulo verde). La similitud de la mayoría los perfiles de restricción es cercana al 60%, Este análisis nos sugiere que un incremento importante de aislados relacionados epidemiológicamente y probablemente también genéticamente, dado el tiempo de aislamiento. (ver gráfico 7)

Gráfico 7. Árbol filogenético de *Enterococcus faecium* Resistente a Vancomicina



DISCUSION.

Como ya se ha comentado el enterococo es un habitante normal del tracto digestivo de humanos y animales, y cada vez ha ido tomado importancia, siendo causante de infecciones nosocomiales en los grandes Hospitales del mundo, inicialmente se presentó como brotes esporádicos; el primero se menciona en Inglaterra, ⁽³⁰⁾ después se describen en Estados Unidos y Sudamérica, para posteriormente ser un problema de salud pública.

Se ha observado un incremento del 0.3% al 7.9% en hospitales donde inicialmente se presentaron brotes, lo cual es muy alarmante; en nuestros resultados y con lo descrito en un estudio previo por la Dra. Avilés en nuestro Hospital, se detectaron y caracterizaron 2 brotes y desde enero de 2010 se ha observado un aumento de cultivos positivos, dicho dato se representa en la Grafica 1, en donde desde el mes de noviembre de 2010 tanto en urocultivos como hemocultivos hay un incremento significativo, dato preocupante, ya que estos microorganismos han presentado resistencia antimicrobiana cruzada con otras bacterias más patógenos como es *S. aureus*.

El presente estudio identificó a los pacientes con infección por EVR quienes cumplieron la definición de acuerdo a lo descrito por la OMS, como se puede observar en la tabla 4 en donde los principales padecimientos fueron neoplasias y posteriormente enfermedades autoinmunes, en España se refiere la enfermedad hepática de base como asociación independiente al desarrollo de bacteriemia por *E. faecium*, ⁽⁴⁶⁾ sin embargo en otros estudios se refiere que las bacteriemias que encontraron fueron de origen abdominal en pacientes oncológicos con presencia de colitis neutropénica. Posiblemente sea esta población más vulnerable a estas infecciones por la presencia de al menos 2 factores de riesgo.

Solo se pudo determinar en las primeras 4 cepas fenotipo Van A de acuerdo a susceptibilidad observada en la tabla 5, ya que no se pudo aplicar teicoplanina al resto, esto correlacionaría con lo descrito en la literatura ya que en América Latina predomina el genotipo Van A ^(19, 20), dato también reportado en nuestro Hospital en la tesis realizada en el 2010 ⁽²⁶⁾.

No encontramos alguna diferencia significativa en cuanto a la presentación de acuerdo al sexo. Y no hay referencia en la literatura a edad de presentación sin embargo como se observa en el gráfico 3 encontramos 2 edades críticas, lactantes y adolescentes.

La distribución de EVR por unidades de hospitalización médicas y quirúrgicas fue similar a la descrita por otros autores, teniendo relación estrecha pacientes de Oncología-hematología con la Unidad de Cuidados Intensivos (gráfico 4) posiblemente por la gravedad y factores de riesgo que comparten; ^(46,30) este factor de riesgo también fue descrito por Martínez y cols ⁽³²⁾, en donde toman como población para estudio de factores de riesgo pacientes de UCI.

La presencia de EVR como patógeno nosocomial ha aumentado debido al uso de antibióticos de amplio espectro en la literatura se hace referencia a tres grupos antimicrobianos específicos como son glucopéptidos, cefalosporinas y manejo para anaerobios ⁽⁴⁷⁾, en este estudio posiblemente por número de casos no se encontró significado estadístico para clindamicina y cefalosporinas, sin embargo en cuanto al antecedente de uso de vancomicina si con una OR de 10 (IC 95% 2.4-41.3) muy similar a lo descrito en lo encontrado por Torres y cols con un OR 10.5 (1.86-59.4). ⁽⁴⁷⁾

La inmunosupresión y uso de esteroides, las cuales también están claramente descritas en la literatura, mostraron una clara tendencia a la asociación sin embargo para inmunosupresión no existió significancia estadística muy probablemente por el tamaño de la muestra.

Otros factores descritos son el uso de CVC, y procedimientos invasivos⁽⁴⁷⁾ lo cual pareciera ser importante sin embargo nuevamente por el tamaño de nuestra muestra no se pudo demostrar (p mayor a 0.05).

Un logro de esta investigación es haber podido demostrar los principales factores de riesgo asociados a infección por EVR, a pesar de utilizar un grupo de control muy estricto. Sin embargo al ser un estudio retrospectivo tiene la limitante que no se pudieron determinar otros factores de riesgo importantes, como son la colonización de EVR que reflejaría la frecuencia con la que un paciente puede estar expuesto en el ambiente hospitalario, y esto dependería de cuantos pacientes portadores de EVR comparten el mismo espacio físico, por lo que sería importante implementar medidas para detectar portadores.

CONCLUSIONES:

Por medio del estudio de biología molecular se determinó la evidencia de la circulación en el medio de especies de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina con relación estrecha filogenéticamente, lo cual constituye un problema a enfrentar en forma multidisciplinaria por todo el equipo de salud: clínicos, microbiólogos, infectólogos, administradores de salud y personal de enfermería.

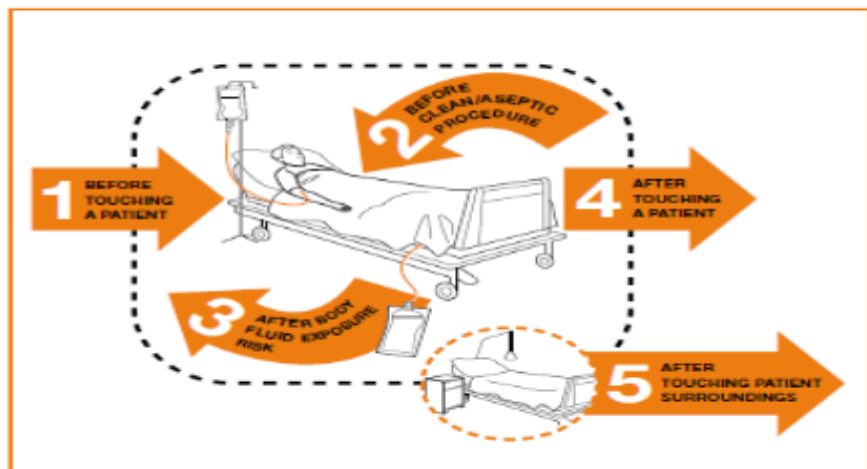
En los laboratorios de microbiología se debe implementar la adecuada detección de los mecanismos de resistencia que pueden tener este tipo de microorganismos. Para ello se debe contar con adecuados métodos de identificación hasta nivel de especie y métodos para determinar CIM a vancomicina, teicoplanina, ampicilina y gentamicina. Al confirmarse la presencia de una cepa de enterococo resistente a vancomicina, se deben instrumentar medidas de contención, screening de colonización intestinal, precauciones de

contacto de los pacientes colonizados o infectados, restricción del uso de ATB inductores y educación del personal con la participación de todos los involucrados.

ESTRATEGIAS

1. Cumplir estrictamente las medidas universales para prevención de infecciones nosocomiales:
 - a) Higiene de manos de acuerdo a las recomendaciones de la OMS⁽⁵¹⁾, respetando los 5 momentos(ver figura 1)

Figura 1. Cinco momentos para la higiene de manos



Fuente: Sax H et al. 'My five moments for hand hygiene': a usercentred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *Journal of Hospital Infection*, 2007;67:9–21.

- b) Uso de guantes para realizar procedimientos en los que se entra en contacto con secreciones de los pacientes.
- c) Uso de guantes para manejo de líneas intravenosas y dispositivos de invasión tales como sondas Foley, tubos de traqueostomía, líneas arteriales, ya que se consideran críticos para la infección del paciente. ⁽⁵¹⁾

- d) Asignar instrumentos para cada paciente ejemplo estetoscopio, termómetro, baumanómetro, monitores, etc., de lo contrario se deberá realizar limpieza con cloro posterior a su uso.
2. Educar a trabajadores de la salud, mediante pláticas, uso de material didáctico, señalamientos.
3. En servicios con alta incidencia de EVR:
 - a) Identificar índice de colonización mediante Hisopado rectal de manera semanal a todos los pacientes.
 - b) Cultivar superficies inertes, para identificar presencia de EVR y tomar las acciones correspondientes, encaminadas a mejor aseo de superficies.
4. En pacientes colonizados y/o infectados por EVR:
 - a) Agrupar a los pacientes en una misma habitación de ser posible.
 - c) Hacer tamizaje de contactos cercanos o compañeros de habitación.
 - d) Tomar las medidas preventivas para su diseminación a otros pacientes de riesgo como son:
 - lavado de manos antes y después de tocar al paciente con alcohol gel concentrado al 70% u 80% (3ml por 15 a 20 segundos) o entrar en contacto con cualquier superficie inerte de su habitación, se ser posible uso de guantes.
 - Uso de bata exclusiva para cada paciente.
 - Separar ropa de cama para su posterior lavado.
 - Aseo de la habitación cada 6 horas con cloro.
 - Limpieza exhaustiva de la habitación posterior al egreso.
 - e) Determinar estrategias de aislamientos de los pacientes infectados o colonizados, para su paso a otro servicio en caso de ser necesario, o posteriores internamientos.

5. Respetar el uso adecuado de antibióticos y políticas de uso de vancomicina, siguiendo las recomendaciones de la OMS
 - a) Para el tratamiento de infecciones causadas por Cocos Gram positivos resistentes a Beta lactámicos.
 - b) Profilaxis, como recomendación de la American Heart Association para endocarditis seguida de procedimientos en pacientes con alto riesgo de endocarditis.
 - c) Para tratamiento de infecciones causadas por microorganismos Gram positivos en pacientes quienes han presentado reacciones alérgicas severas a los beta-lactámicos.
 - d) Cuando una colitis asociada a antibióticos no responde al tratamiento con metronidazol.
 - e) En pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre en condiciones especiales en instituciones con prevalencia elevada de *S. aureus* resistente a meticilina. ^(1,2)

BIBLIOGRAFIA

1. Muñoz Julia, Fernandez Galeano, y cols. Guías de Prevención y Control de Enterococo Resistente a Vancomicina .Fondo Nacional de Recursos, 2005: 1-19.
2. CDC. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 1995; 44 (No RR-12): 1-13.
3. Perl T. The Threat of Vancomycin resistance. Am J Med 1999; 106: 26S-37S.
4. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. Clin Microbiol Rev 1990; 3(1): 46-65.
5. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis. 2001 May 15; 32 suppl 2: S133-45.
6. Mandell: MAndell Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Elsevier, 2009.
7. Huycke Mark M. Sahm F Daniel, Gilmore S. Michael: Multiple-Drug future. Emerging Infectious Diseases. Vol 4, No 2. April-June 1998.
8. Murray B. The life and times of the Enterococcus. Clinical Microbiol Rev 1990; 3: 46-65
9. Murray BE, Weinstock GM. Enterococci: new aspects of an old organism. Proc assoc An Physicians 1999; 111: 328-334.
10. Montecalvo MA, de Lencastre H, Carraher M. Gredis C. Chung M, etc. Cols. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16:680-685
11. Ostrowsky BE, Venkatamaran L et cols. Vancomycin- resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during non-outbreak period. Arch Int Med 1999; 159(13): 1467-72.

12. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al: Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000; 343:1925-1932.
13. Clevel DB. Movable genetic elements and antibiotic resistance in enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990; 9:90-102.
14. García- Velazco Raúl, Hernández-Acosta Karen, Mejía-Chavez Adriana: Los factores de virulencia y la actual importancia clínica de *Enterococcus faecalis*. *Lab-Acta*. 2002; 14(1): 11-20.
15. Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, An Imprint of Elsevier, 3a ed. 2008. Chapter 120.
16. Chrystal Juliet L; Estudio de susceptibilidad *in vitro* de *Enterococcus spp*. *Rev Chil Infect* 2002; 19 (Supl 2): S111-S115.
17. Woodford N, Johnson A, Morrison D, Speller DC. Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol. Rev* 1995; 8(4): 585-615.
18. McKessar SJ, Berry AM, Bell JM, Turnidge JD, Paton JC. Genetic characterization of *vanG*, a novel vancomycin resistance locus of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(11): 3224-8.
19. Woodford N, Johnson A, Morrison D, Speller DC. Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 585-615.
20. Dalla Costa LM, Souza DC, Martins LT, Zanella RC, Brandilone MC, Bokerman S, et al. Vancomycin resistant *Enterococcus faecium*: first case in Brazil. *Braz J Infect Dis* 1998; 2(3): 160-3.
21. Miranda G, Corso A, Melano R, Arismendi P, Rodríguez M, Garbervetsky L. First isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with *vanB* genotype in Argentina: presentation of two cases. *Rev Argent Microbiol* 2003; 35(1): 41-4.
22. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. *Lancet* 1988; 1(8575-6): 57-8.

23. Sahm DF, Kissinger J, Gilmore MS, Murray PR, Mulder R, Solliday J, et al. In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33(9): 1588-91.
24. Boyce JM. Vancomycin-resistant enterococcus. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(2): 367-84.
25. Snyder GM, Thom KA, Furuno JP, et al: Detection of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci on the gowns and gloves of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 583-589.
26. Ávilés M. Descripción de dos brotes de *Enterococcus faecium* Resistente a Vancomicina en un Hospital Pediátrico de Tercer Nivel. Tesis de la especialidad de Infectología. Hospital Infantil de México Federico Gómez. México, Julio; 2010.
27. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309–17.
28. Frank Howarth , David Poulter Vancomycin resistance: time to ban avoparcin?, *The Lancet*, Volume 347, April 1996: page 1047.
29. Stobberingh E, van den Bogaard A, London N, Driessen C, Top J, Willems R. Enterococci with glycopeptide resistance in turkeys, turkey farmers, turkey slaughterers, and (sub)urban residents in the south of The Netherlands: evidence for transmission of vancomycin resistance from animals to humans? *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2215–21.
30. Tacconelli E, Cataldo M. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. *International Journal of Antimicrobial Agents* 31 (2008) 99–106
31. Pittet D, Mourouga P. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection Control Program*. *Ann Intern Med* 1999;130: 126-130.

32. Martinez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, Barefoot L, Snyderman DR. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2003;163:1905–12.
33. Díaz Granados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:327–33.
34. Lancaster AD. Draft guideline published on preventing the spread of VRE infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Asepsis* 1994;16:19–22.
35. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44:1–13.
36. Peset V, Tallón P, y cols. Epidemiological, Microbiological, Clinical, and Prognostic Factors of Bacteremia Caused by High- Level Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2000) 19:742-749.
37. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, y cols. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No 1; 1-8.
38. Steven J, Richardson S, y cols. An outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an acute care pediatric hospital: Lessons from environmental screening and a case-control study. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19:233-238.
39. Louis B. Rice. Emergence of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 183-187.
40. Mascini E, Bonten J. Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 43–56

41. Zilrakzadeh A, Patel R, y cols. Vancomycin-Resistant Enterococci: Colonization, Infection, Detection, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 529-536.
42. Muto C., Giannetta T y cols. Cost-Effectiveness of Perirectal Surveillance Cultures for Controlling Vancomycin-Resistant Enterococcus. *Infections Control and Hospital Epidemiology* 2002; 23:429-434.
43. Zilrakzadeh A, Patel R. Epidemiology and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005; 18: 507-512.
44. Taconelli E, Karchmer A, y cols. Preventing the influx of Vancomycin-Resistant Enterococci into Health Care Institutions, by Use of Simple Validated Prediction Rule. *CID* 2004; 39: 964-970.
45. Carmeli Y, Samore M y cols. The Association Between Antecedent Vancomycin Treatment and Hospital-Acquired Vancomycin-Resistant Enterococci. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2461-2468.
46. Conde D, Sorli L, Morales J y cols. Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 342-348.
47. Torres E, Pérez S y cols. *Enterococcus faecium* resistente a glucopéptidos en un hospital del norte de España. Caracterización molecular y epidemiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 511-517.
48. Ospina S, Robledo J, y cols. Infección nosocomial por enterococo resistente a la vancomicina: características clínico epidemiológicas y factores de riesgo. *Asociación Colombiana de infectología* 2001; 5: 14-20.
49. Bruin M, Riley L y cols. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2007; 7:24.
50. Zárate M, Gales A y cols. Contaminación ambiental durante un brote de enterococo resistente a vancomicina en un Hospital de Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(8):508-12.
51. WHO guidelines on hand hygiene in health care. 2009; 1-260

ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Búsqueda de Bibliografía	x				
Revisión del protocolo	x				
Búsqueda de aislamientos positivos para EVR en sitios estériles.	x	x			
Revisión de expedientes y selección de controles.		x			
Elaboración de base de datos y análisis estadístico		x	x		
Realización de gráficos y tablas			x		
Redacción de resultados			x	x	
Redacción de discusión y conclusiones				x	x
Impresión de tesis					x

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Nombre:	Registro:
Edad: Sexo:	F. Ingreso: F. egreso:
Diagnóstico de base:	
Uso de Cefalosporinas (0=NO/ 1= SI)	
Uso de Clindamicina (0=NO/ 1= SI)	
Uso de Vancomicina (0=NO/ 1= SI)	
Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (0=NO/ 1= SI)	
Días de estancia Hospitalaria: 1. 1-7 días; 7-14días; 14-21días; >21días (0=NO/ 1= SI)	
Inmunosupresión (0=NO/ 1= SI)	
Uso de esteroides (0=NO/ 1= SI)	
Procedimientos Invasivos: (0=NO/ 1= SI)	
Uso de CVC (0=NO/ 1= SI)	
Procedimientos quirúrgicos: (0=NO/ 1= SI)	
Defunción: (0=NO/ 1= SI)	