



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“VENTRICULITIS POR E. FAECIUM VANCOMICINO RESISTENTE:  
REPORTE DE CASO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. LOURDES CATALINA CANO VILLALPANDO**

TUTOR:

**DRA. VALERIA GÓMEZ TOSCANO**



MÉXICO, D.F. 24 DE FEBRERO 2015.



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.

## VENTRICULITIS POR *E. FAECIUM* VANCOMICINO RESISTENTE: REPORTE DE CASO

### RESUMEN

Se ha incrementado la incidencia tanto de *Enterococcus faecalis* como de *Enterococcus faecium* como patógenos nosocomiales multirresistentes en pacientes inmunocomprometidos y críticamente enfermos. Especialmente las infecciones por *E. faecium* vancomicino resistente son motivo de preocupación, ya que frecuentemente son resistentes a otros antibióticos bactericidas.<sup>1,2</sup> Se presenta el caso de un paciente con ventriculitis por *E. faecium* vancomicino resistente manejado con doble esquema a base de ampicilina a altas dosis y linezolid.

**Palabras clave:** Enterococo, *E. faecium* vancomicino resistente, *E. faecium* multirresistente, ventriculitis.

### ABSTRACT

There has increased the incidence of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* as multi-resistant nosocomial pathogens in immunocompromised and critically ill patients. Specially, infections caused by vancomycin-resistant *E. faecium* are of particular concern because they are frequently resistant to other bactericidal antimicrobial agents.<sup>1,2</sup> We present the case of a patient with ventriculitis caused by vancomycin-resistant *E. faecium* treated with both high-dose ampicillin and linezolid.

**Keywords:** Enterococcus, vancomycin resistant *E. faecium*, multidrug resistant *E. faecium*, ventriculitis.

## INTRODUCCIÓN

En pacientes con sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo por hidrocefalia, el diagnóstico de ventriculitis requiere 2 ó más de los siguientes criterios: 1) fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$ , 2) disfunción del sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo (cerrado), 3) celulitis en el trayecto del catéter del sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo, 4) signos de hipertensión endocraneal; más 1 de los siguientes: 1) líquido cefalorraquídeo ventricular turbio con tinción de gram positiva, 2) identificación del microorganismo por cultivo del líquido cefalorraquídeo.<sup>3</sup>

La mayoría de las infecciones por *Enterococo vancomicino resistente* (EVR) a nivel de sistema nervioso central (SNC) están relacionadas con un sistema de válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP). En el caso de ventriculitis, es esencial el recambio temprano de la VDVP por una válvula de derivación externa (VDE). No hay guías para el tratamiento de infección del SNC por EVR, y las opciones terapéuticas son limitadas porque estos microorganismos generalmente son resistentes a múltiples antimicrobianos. El tratamiento generalmente incluye antibióticos menos probados.<sup>4,5</sup>

Se describe a continuación un caso de ventriculitis donde llama la atención el microorganismo causal y, más aún, su patrón de resistencia. Se dio tratamiento combinado y el desenlace fue exitoso.

## CASO CLÍNICO

Masculino de 17 años de edad con los siguientes antecedentes:

Plastía de mielomeningocele toracolumbar y colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal a los 6 días de vida con Vejiga neurogénica secundaria, reflujo vesicoureteral grado V.

Rabdomiosarcoma alveolar parameníngeo.

Laparotomía exploradora con cierre primario de perforación gástrica en curvatura menor a los 5 años de edad, Cistoplastía de aumento, trigonoplastía y anastomosis termino-terminal de íleon distal, reimplante vesicoureteral bilateral y extracción de lito vesical de reservorio a los 10 años de vida.

Nefrectomía derecha.

Laparotomía exploradora por oclusión y perforación intestinal de colon transverso con colostomía de colon ascendente a los 16 años.

Inició su padecimiento posterior a la última laparotomía exploradora, con fuga de líquido cefalorraquídeo en sitio de herida quirúrgica en hipocondrio izquierdo. Ingresó a quirófano 20 días después para oclusión distal de catéter de derivación ventriculoperitoneal a nivel pectoral izquierdo y exteriorización del catéter. Se encontró el catéter calcificado. Persiste drenaje del líquido cefalorraquídeo y se agrega acetazolamida. Al presentar disminución parcial de la salida del líquido fue egresado. Evoluciona sin mejoría evidente. Al reingreso pálido, con pupilas isocóricas y normorreflécticas, tórax en tonel con deformidad hacia la derecha, herida quirúrgica

en tórax anterior con salida de líquido claro continuo, abdomen blando y depresible, herida en línea media con drenaje de material seroso a nivel central, colostomía funcional, disfunción valvular. Se tomó citoquímico de líquido cefalorraquídeo que reportó transparente sin película, microproteínas 308, glucosa 55, células 9. Se realizó retiro de válvula de derivación ventriculoperitoneal y colocación de ventriculostomía parietooccipital izquierda 10 días después. Sin embargo, posteriormente cursó con vómito de contenido gastroalimentario y fiebre de hasta 38.7°C. Ese día se encontraba despierto, orientado y el abdomen con herida quirúrgica limpia. Proteína C reactiva de 5.97. El citoquímico de control reportó xantocrómico con coágulos, sin película, microproteínas 464, glucosa 61 (central 212), células 141, polimorfonucleares 62%, mononucleares 38%. Con estos datos se diagnosticó ventriculitis. Después se reportó en el cultivo crecimiento de *E. Faecium*. Inicialmente se dejó manejo con vancomicina a 60mg/kg/día. Posteriormente se reportó el antibiograma, donde se encontró que el *E. Faecium* era resistente a ampicilina con MIC >8, resistente a vancomicina con MIC >16, sensible a linezolid con MIC de 2, y a sinergias con estreptomina con MIC <1000 y con gentamicina con MIC <500. Se cambió vancomicina por ampicilina a 300mg/kg/día y linezolid a 50mg/kg/día, por 28 días. El paciente cursó con evolución favorable, reportándose afebril posterior al inicio de los antibióticos, con citoquímico de líquido cefalorraquídeo 5 días después al inicio de ampicilina y linezolid con aspecto agua de roca, sin película, microproteínas en 112, glucosa 36, células 4, y cultivo de líquido cefalorraquídeo de control negativo 5 días después del inicio de antibioticoterapia efectiva. Veinte días después del inicio de los antibióticos, se realizó retiro de ventriculostomía y se colocó válvula de derivación ventrículo atrial parietooccipital derecha sin complicaciones. Fue egresado habiendo completado 21 días de tratamiento antibiótico posterior a negativización de cultivo de líquido cefalorraquídeo y en buenas condiciones generales.

## DISCUSIÓN

Los enterococos son cocos gram positivos alargados u ovoideos, se presentan en pares ó cadenas cortas, y son generalmente alfa hemolíticos ó no hemolíticos. Se encuentran en el suelo, agua y organismos. Son anaerobios facultativos, su crecimiento óptimo es a 35°C, catalasa negativos, oxidasa modificada negativos, la pared celular de la mayoría de las cepas tienen el antígeno del grupo D de Lancefield, son pirrolidonil arilamidasa positivos (lo que los diferencia de la mayoría de los estreptococos incluyendo al grupo D, *Pediococcus* y *Leuconostoc*), son bili-esculina positivos (lo que los diferencia de *S. pyogenes*, estreptococos nutricionalmente variables y *Gemella*), y crecen en NaCl al 6.5% a 45°C (lo que los diferencia de *Lactococcus*).<sup>1,2</sup>

Se había considerado que los enterococos eran comensales inofensivos, especialmente cuando se les comparaba con otros patógenos gram positivos. Sin embargo, hay evidencia creciente de que estas bacterias poseen frecuentemente varias características específicas que les permiten sobrevivir en el ambiente hospitalario, colonizar pacientes y causar diversas infecciones como bacteriemia, peritonitis, endocarditis, de vías urinarias, heridas y relacionadas con dispositivos como catéteres; menos frecuentemente ventriculitis.<sup>1,6</sup>

En México, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría y publicado en el 2009, se reportó un 3.3% de bacteriemias por *E. faecalis* y un 4.2% de infecciones de vías urinarias por *E. faecium*, pero no se encontró incidencia de ventriculitis por enterococo.<sup>7</sup>

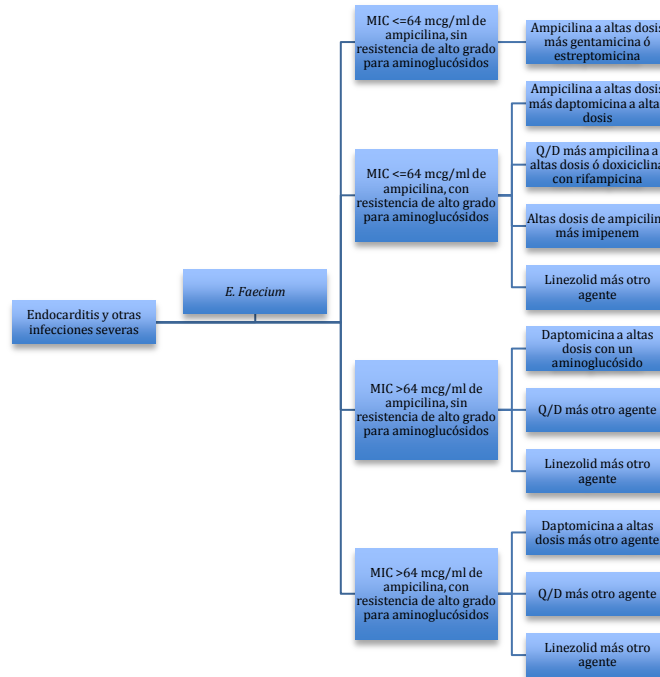
Las cepas multirresistentes han adquirido genes de virulencia que resultan en clonas adaptadas a nivel intrahospitalario. La mayoría de los factores de virulencia encontrados están relacionados con la adherencia a estructuras extracelulares y formación de biofilms, procesos importantes para iniciar la colonización e infección en el huésped. Distintos componentes del sistema inmune normal, incluyendo toll like receptors, neutrófilos, macrófagos y complemento son importantes para contener las infecciones por *E. faecium*. La deficiencia de uno de estos componentes no necesariamente resulta en incapacidad para contener la infección, lo que sugiere compensación de un componente por otro. Esto se traduce clínicamente en que las infecciones por *E. faecium* usualmente no ocasionan infecciones devastadoras en pacientes inmunocompetentes.<sup>6</sup>

Los enterococos expresan resistencia intrínseca hacia varios grupos de antibióticos (incluyendo cefalosporinas, oxacilina, clindamicina y aminoglucósidos). Desde la emergencia de la resistencia de alto grado a los aminoglucósidos hace más de 35 años, hay mayor número de enterococos que han adquirido resistencia clínicamente significativa a beta lactámicos, vancomicina y otros glicopéptidos. La gran facilidad de adquirir y expresar nuevos factores de resistencia fortalece su habilidad de mantener la colonización gastrointestinal e infecciones nosocomiales por enterococos vancomicino resistentes.<sup>2,8</sup>

La resistencia antimicrobiana transferible en los enterococos fue descrita por primera vez a principios de los 70's, y la detección y clarificación molecular de alta resistencia a vancomicina transferible en *E. faecium* ocurrió a finales de los 80's. Así, los elementos móviles genéticos incluyendo plásmidos y transposones son determinantes en la diseminación y persistencia de la resistencia por parte de *E. faecalis* y *E. faecium*. Además, éstos son capaces de transferir elementos de resistencia a bacterias más patógenas como *S. aureus*.<sup>8</sup>

Se ha descrito que cepas de *E. faecium* con MICs para ampicilina  $\leq 64$  mg/L pueden responder a ampicilina a altas dosis (más uno de los aminoglucósidos recomendados: gentamicina ó estreptomycin) debido a que se alcanzan concentraciones plasmáticas suficientes ( $>150$  mg/L) con este esquema terapéutico.<sup>9</sup> El uso de quinupristina/dalfopristina y cloranfenicol se asocia con limitaciones significativas (necesidad de colocación de catéter venoso central –CVC-, y toxicidad hematológica que requiere monitorización de los niveles séricos, respectivamente) y tienen penetración limitada al SNC.<sup>4</sup> Por otro lado tenemos al linezolid, que es un bacteriostático miembro de las oxazolidinonas que inhibe la síntesis proteica mediante la unión a la subunidad ribosomal 50S. Aunque su uso en infecciones enterocócicas severas es motivo de controversia principalmente debido a la falta de efecto bactericida y a que pocos estudios han evaluado su uso en infecciones de SNC (faltan ensayos clínicos aleatorizados prospectivos), su farmacocinética a nivel de sistema nervioso central (con penetración a líquido cefalorraquídeo de 60 a 70% cuando hay inflamación, y niveles terapéuticos adecuados a este nivel –concentración ideal  $\geq 10$  por arriba de la MIC-) lo puede convertir en primera elección para el tratamiento de neuroinfección por *E. faecium* vancomicino resistente. De hecho ya se han reportado casos de neuroinfección por EVR con evolución favorable posterior a su uso.<sup>4,5,9</sup>

A continuación se presenta un organigrama con las alternativas terapéuticas en infecciones severas ocasionadas por *E. faecium* vancomicino resistente. Cabe señalar que nuestro paciente se podría incluir en el primer grupo, ya que del *E. faecium* reportado, las MICs para ampicilina eran  $<64$  mcg/ml y no presentaba resistencia a aminoglucósidos, con lo que se administró ampicilina a dosis de 300mg/kg/día pero en lugar del aminoglucósido (porque en este caso se trataba de ventriculitis y los aminoglucósidos no alcanzan niveles terapéuticos en sistema nervioso central) se agregó linezolid, con lo que el paciente presentó evolución satisfactoria y el líquido cefalorraquídeo negativizó a los 5 días del inicio de este tratamiento.<sup>9</sup>



Q/D (Quinupristina-dalfopristina).

Cuando se habla de otro agente, se refiere a agentes con potencial actividad que incluyen tigeciclina, doxiciclina con rifampicina ó una fluoroquinolona (si es sensible a cada agente).

La dosis ponderal para daptomicina recomendada es de 8-12mg/kg/día.

El linezolid se ha empleado con éxito en pocos casos de meningitis por enterococo vancomicino resistente.

Se sugiere imipenem sólo en el caso de que tenga MICs <31 mg/L.

\*Tomado de: Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. Clin Microbiol Inf. 2010; 16 (6): 555-562.

## COMENTARIO

La alta prevalencia y diseminación mundial de *Enterococcus faecium* multirresistente ha resultado en la disminución de las opciones terapéuticas debido a que la mayoría de los aislamientos de *E. faecium* ahora son resistentes a ampicilina y a vancomicina, y muestran resistencia de alto grado a aminoglucósidos, los cuales son 3 de los antibióticos tradicionales más útiles contra enterococos. Antibióticos más novedosos como el linezolid, la daptomicina y la tigeciclina tienen buena actividad in vitro contra los enterococos, aunque su uso real puede verse limitado en ciertos escenarios clínicos debido a falta de respuesta, posible subdosificación para enterococo y bajos niveles séricos, respectivamente, y también debido a la emergencia de resistencias. La oritavancina podría ser una alternativa para el tratamiento del EVR, pero aún falta evidencia clínica. Hasta cierto punto, el tratamiento óptimo para el enterococo multirresistente continúa siendo empírico. Se requieren estudios clínicos que evalúen nuevas estrategias, incluyendo tratamientos combinados, para tratar infecciones severas por *E. faecium* vancomicino resistente.<sup>9</sup>



## BIBLIOGRAFÍA

1. Engelkirk PG, Duben-Engelkirk J. Gram-positive cocci. In: Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases. Texas: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 232-233.
2. Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. Enterococcal and Viridans Streptococcal infections. In: Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1258-1276.
3. González SN, Torales TA, Gómez BD. Infecciones nosocomiales. En: Infectología Clínica Pediátrica. 8a ed. McGrawHill; 2011. p. 1204.
4. Kumar S, Kohlhoff S, Valencia G, Hammerschlag MR. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis in a neonate. Int J Antimicrob Ag. 2007; 29: 738-748.
5. Da Silva PSL, Neto HM, Sejas LM. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* ventriculitis in a child. BJID. 2001; 11: 297-299.
6. Sava G, Heikens E, Huebner J. Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. Clin Microbiol Inf. 2010; 16 (6): 533-540.
7. Hernández OH, Castañeda NJ, González SN. Infecciones nosocomiales asociadas a métodos invasivos en un hospital pediátrico de alta especialidad. Rev Enf Inf Ped. 2009; 22 (88): 115-120.
8. Hegstad K, Mikalsen T, Coque TM, Werner G, Sundsfjord A. Mobile genetic elements and their contribution to the emergence of antimicrobial resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. Clin Microbiol Inf. 2010; 16 (6): 541-554.
9. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. Clin Microbiol Inf. 2010; 16 (6): 555-562.

# ÍNDICE GENERAL

PORTADA.....	1
RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
CASO CLÍNICO.....	3
DISCUSIÓN.....	5
COMENTARIO.....	7
BIBLIOGRAFÍA.....	8