

ARTÍCULO ORIGINAL

Brote intrahospitalario por enterococo vancomicino resistente en una Unidad de Terapia Intensiva neonatal de un hospital general de agudos

Insfran, María Victoria¹; Marone, Silvia Beatriz^{1, 2}; Raggio, Mirta Noemí¹; Romero, Graciela Esther¹; Schavlovsky, Graciela Beatriz¹; Pirrone, Claudia²; Togneri, Ana María^{2, 3}; Pérez, Marcela Patricia³; Sztokhamer, Daniel Gustavo².

¹Servicio de Neonatología, Hospital Interzonal General de Agudos Evita, Lanús, Buenos Aires, Argentina.

²Comité de Control de Infecciones, Hospital Interzonal General de Agudos Evita, Lanús, Buenos Aires, Argentina.

³Laboratorio de Bacteriología, Hospital Interzonal General de Agudos Evita, Lanús, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Togneri, Ana María. Fray Mamerto Esquiú 169 [1833], Turdera, Buenos Aires, Argentina; anatogneri66@hotmail.com

Resumen

Introducción: A nivel mundial, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina es responsable de brotes nosocomiales. **Objetivo:** Describir un brote por *Enterococcus faecium* multiresistente (EVRfm) en la Neonatología del Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio longitudinal de brote. Se evaluó la información clínico-microbiológica disponible de los pacientes internados. Se realizaron cultivos rectales de vigilancia semanalmente a los 20 neonatos de la misma sala durante el mismo periodo de tiempo, hasta obtener 3 muestras negativas para EVR. Se establecieron precauciones de aislamiento de contacto para los pacientes colonizados, ubicándolos en cohorte para su atención por personal exclusivo; se elaboraron recomendaciones y se continuó la vigilancia durante los 54 días que duró el brote, hasta el último cultivo de vigilancia negativo. **Resultados:** El caso índice fue un prematuro nacido con 30 semanas de edad gestacional y 1200 gr con antecedentes de varios episodios de sospecha de sepsis, tratado con vancomicina durante dos semanas previas al hallazgo de EVRfm en un cultivo de orina. Nueve muestras rectales resultaron positivas para EVRfm: el caso índice, 7 niños colonizados y un prematuro extremo que desarrolló sepsis fulminante por EVRfm. La tasa de ataque fue 45 %; la tasa de letalidad resultó 11 %. Los factores de riesgo encontrados coincidieron con los descritos en la literatura. **Conclusiones:** El abordaje interdisciplinario entre los servicios involucrados y el Comité de Control de Infecciones, permitió detectar, analizar la evolución y contener, un brote por EVRfm, con una baja tasa de letalidad.

Palabras clave: *Enterococcus faecium*, neonatología, brote nosocomial.

Abstract

Introduction. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* is responsible for nosocomial outbreaks worldwide. **Objective:** To describe an outbreak of multiresistant *Enterococcus faecium* (VREF) in the Neonatology of the General Interzonal Hospital of Agudos Evita in Lanús, Buenos Aires, Argentina. **Materials and methods.** A longitudinal study of the outbreak was carried out. Clinical-microbiological information available from inpatients was evaluated. Rectal cultures of surveillance were performed weekly to 20 neonates of the same ward and in the same period of time, until obtaining three negative samples for VREF. Contact isolation precautions were established for colonized patients, placing them in a cohort for their attention by exclusive personnel; recommendations were made and surveillance continued during the 54 days of the outbreak, until the last negative surveillance culture. **Results.** The index case was a premature baby born with 30 weeks of gestational age and 1200 g, with a history of several episodes of suspected sepsis, medicated with vancomycin for two weeks prior to the discovery of VREF in a urine culture. Nine of the rectal samples were positive for VREF: the index case, seven colonized children, and an extreme premature infant who developed fulminant sepsis due to VREF. The attack rate was 45%; the case fatality rate was 11%. The risk factors found coincided with those described in the literature. **Conclusions.** The interdisciplinary approach between the services involved and the Infection Control Committee made it possible to detect, analyze the evolution and contain an outbreak due to VREF, with a low rate of lethality.

Key words: *Enterococcus faecium*, neonatology, nosocomial outbreak.

Introducción:

Los enterococos vancomicino-resistentes (EVR) son bacterias patógenas emergentes en todo el mundo desde las últimas tres décadas. Su primera descripción data del año 1986 en Francia y Reino Unido. En Argentina, en el año 1996 Marín y col. documentaron el primer aislamiento clínico de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (EVRfm)¹, seguido por un brote en 1997 descrito por López Moral y col. en el Hospital Argerich de la ciudad de Buenos Aires².

Existen 7 fenotipos de resistencia a vancomicina denominados con letras: Van A, Van B, Van C, Van D, Van E, Van F y Van G, de los cuáles sólo tres se reconocen asociados a patología en humanos³. Las cepas más prevalentes presentan el fenotipo Van A y corresponden en un 90% EVRfm, no obstante se describen con menor frecuencia otras especies como *E. faecalis* y *E. raffinosus* con resistencia a vancomicina. El principal factor determinante de su emergencia es el uso inadecuado de antimicrobianos, y la forma más frecuente de transmisión es a través de las manos del personal de salud y objetos contaminados dentro de las instituciones. La característica sobresaliente de EVRfm es su extensa resistencia a la gran mayoría de los antimicrobianos y la resultante dificultad para su tratamiento. Se describen casos aislados en la mayoría de las instituciones, así como la aparición de brotes en unidades cerradas⁴.

Los objetivos de este estudio fueron describir un brote por *Enterococcus faecium* multiresistente en la Unidad de Terapia Intensiva de neonatología del Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús, realizar el análisis epidemiológico del brote y evaluar el impacto de las recomendaciones realizadas en conjunto por el Servicio de Neonatología, el Laboratorio de Bacteriología y el Comité de Control de Infecciones del hospital.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio longitudinal de brote, contemporáneo al mismo. Se evaluaron las historias clínicas y la información microbiológica disponible de todos los pacientes internados en el Servicio de Neonatología (NEO) del Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) Evita, a partir del alerta emitido por el Laboratorio de Bacteriología (LAB) ante el aislamiento de un enterococo vancomicino-resistente (EVR) en el urocultivo de un neonato internado en dicho servicio, denominado como "caso índice". Se decidió, entonces, realizar hisopados de vigilancia sistemáticos a todos los posibles contactos, es decir, a todos los pacientes internados en la misma sala durante el mismo periodo de tiempo. Se estableció como criterio de vigilancia, que todo paciente con hisopado positivo para EVR se continuara monitoreando hasta obtener tres hisopados posteriores negativos, con diferencia de una semana entre ellos. Se realizó un relevamiento del sector en lo que concierne a estructura y ambiente, al funcionamiento, el personal de salud afectado y el manejo de los pacientes. También se registraron datos como el peso al nacer del niño y su

seguimiento posterior, el uso de antibióticos (ATB) y procedimientos invasivos, el funcionamiento del lactario y el cumplimiento de normas por el personal interviniente. Se elaboraron recomendaciones al respecto y se mantuvo una vigilancia estrecha del sector durante el tiempo de desarrollo del brote, hasta 30 días posteriores. Se calcularon la tasa de ataque y la tasa de letalidad.

Resultados

A raíz del alerta emitido por el LAB del hospital, del aislamiento de un EVRfm en el cultivo de orina obtenida por punción supra púbica de un neonato el día 27/3, se declaró la emergencia en NEO y se dio aviso al Comité de Control de Infecciones (CCI). Dado que no había antecedentes de detección de EVRfm en dicho servicio y por la relevancia epidemiológica del mismo, se denominó al paciente como caso índice y se determinó la presencia de un brote nosocomial. El informe bacteriológico del antibiograma mostró resistencia a ampicilina, ciprofloxacina, minociclina, piperacilina/tazobactam, vancomicina y teicoplanina; sensibilidad a linezolid, y categoría intermedia para nitrofurantoína. El caso índice se trató de un prematuro nacido con 30 semanas de edad gestacional y un peso 1200 gr, que tuvo varios episodios previos de sospecha de sepsis, por los cuales recibió múltiples esquemas de ATB, todos combinados con vancomicina y durante los 13 días anteriores del hallazgo de EVR. Se le realizó un cultivo de la región perineal que resultó positivo a EVRfm con igual anti biotipo. Se realizaron nuevos cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo que resultaron negativos. Los recién nacidos (RN) internados en dicho período eran prematuros con peso menor a 1500 gr. Muchos requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM) u otros procedimientos invasivos y todos recibieron tratamientos con ATB.

Al momento de la detección del caso índice se encontraban internados 13 pacientes en la sala y 7 en cuidados mínimos, que conforman el grupo de pacientes expuestos. Se establecieron precauciones de aislamiento por contacto y se realizaron cultivos de vigilancia, por hisopado perineal, para todos los neonatos internados en la sala. De estos, ocho resultaron positivos para EVRfm incluyendo el caso índice, quién además tenía el antecedente reciente de infección del tracto urinario a EVRfm. Los siete casos restantes se interpretaron como colonizaciones, sin desarrollar infección o foco séptico. Un paciente desarrolló sepsis fulminante por EVRfm con hemocultivos positivos, siendo este un RN prematuro extremo de 900 gr de peso. Al momento de recibir el resultado del cultivo de material rectal positivo para EVR del caso índice, se decidió realizar el cultivo de vigilancia en muestras rectales a todos los RN internados en NEO, que resultaron positivos para EVR, lo que puso en duda la identificación verdadera del caso índice como tal, por la proximidad temporal de los resultados positivos. Esto indica una rápida diseminación de este microorganismo y un bajo cumplimiento de las me-

didadas de prevención de infecciones por parte del personal interviniente, motivo por el cual se reforzó el aislamiento de contacto para todos los pacientes colonizados, colocándolos en cohorte para su mejor control por personal de dedicación exclusiva. Se restringió la internación en el sector materno infantil con la correspondiente notificación a la Dirección del Hospital y a la Región Sanitaria VI. A pesar de la imposibilidad de solicitar el estudio genotípico de las cepas, que podría haber confirmado el origen común de todos los casos en una cepa única o un clon, el estrecho nexo epidemiológico de tiempo y espacio se consideró prácticamente suficiente para ello. El número total de internados afectados en la NEO fue de nueve pacientes. La tasa de ataque fue del 45 % (9/20) y la tasa de letalidad resultó en un 11 % (1/9).

Discusión

Los enterococos han pasado de ser considerados agentes de baja patogenicidad o inclusive flora acompañante en algunas entidades clínicas, a convertirse en una importante causa de infección asociada al cuidado de la salud. Las bacterias del género *Enterococcus* constituyen uno de los principales patógenos nosocomiales en todo el mundo. Las especies más frecuentes son *E. faecalis* y *E. faecium*, que causan infecciones del tracto urinario, de herida quirúrgica y del torrente sanguíneo, así como endocarditis y sepsis neonatal³. Las especies de este género comparten como característica su resistencia intrínseca a la actividad bactericida de los ATB-betalactámicos, a bajos niveles de lincosamidas y aminoglucósidos, a trimetoprima/sulfametoxazol y a polimixinas. Esto, sumado a su amplia capacidad de adquirir resistencia, limita considerablemente las opciones terapéuticas y hacen que su control sea un problema grave en las instituciones de salud. En el caso de *E. faecium*, por ser la especie prevalente de EVR, ha emergido como un factor de patogenicidad y de muy mal pronóstico por su resistencia adquirida a la vancomicina, tanto en el aspecto clínico (difícil terapéutica) como en lo epidemiológico por su transmisibilidad, hechos que le han conferido una importancia mundial y una denominación particular como EVR.

Su vigilancia actualmente es de gran relevancia en el control de las infecciones, así como la identificación de sus fenotipos de resistencia, dada la factibilidad de transmitir sus genes de resistencia a través de material genético móvil (plásmidos, transposones) a otras bacterias gram positivas, hecho que se ha investigado especialmente en *Staphylococcus aureus*^{3,5}.

Hay diferentes teorías acerca del origen de la resistencia adquirida a vancomicina, es decir, la aparición de los genes "Van" que codifican para esta resistencia. En Estados Unidos se encuentran casi exclusivamente en pacientes internados y se asocia al uso frecuente de bajas dosis de vancomicina para el tratamiento de la diarrea por *Clostridioides difficile*, lo que provoca altos niveles de esta

droga en la luz intestinal que podría ser causa de la emergencia de gérmenes resistentes a glicopéptidos, como en el caso de los *Enterococcus* spp. En Europa, la resistencia a vancomicina se atribuyó a la utilización del glicopéptido avoparcina, entre otros, en la actividad agropecuaria como promotor de crecimiento animal, identificándose la colonización por EVR en el intestino de los animales de granja y en los individuos sanos dedicados a su cuidado. Una vez que se establece la colonización intestinal, puede persistir por períodos que van desde meses hasta más de un año³. Es necesario tener la precaución de realizar los cultivos de vigilancia en forma reiterada, dado que la persistencia es variable. Los pacientes pueden permanecer colonizados por meses o años, negativizar los cultivos de vigilancia o mostrar intermitencia en los mismos^{5,6}.

Se han publicado numerosos trabajos acerca de los EVR en los últimos años y múltiples reportes de brotes en nuestro país. Lopez Moral y col.¹ describieron un brote de EVR en el hospital Argerich de la ciudad de Buenos Aires ocurrido entre los años 1998 y 2000 con 44 casos. Ponessa y col. (3) realizaron un estudio epidemiológico de colonización por EVR en pacientes hospitalizados en 4 centros de salud de la ciudad de Rosario entre los años 2003 y 2004, hallando 64 cepas de EVR en un 11 % de los pacientes estudiados. Bazet y col.⁴ presentaron una revisión completa de la temática y su relevancia en el año 2005, y describieron tres casos de pacientes con aislamiento de EVR con diferentes cuadros clínicos, una colonización y una infección más grave como la endocarditis. Togneri y col.⁷ publicaron otro estudio de portación intestinal de EVR en pacientes de la unidad de terapia intensiva de adultos del HIGA Evita, demostrando una tasa de portación del 28 %.

En este trabajo se describe un brote acotado en tiempo y número, que se pudo controlar y resolver, sin la aparición de nuevos casos en los 30 días posteriores al último cultivo de vigilancia negativo. Teniendo en cuenta que la colonización por estos microorganismos puede persistir hasta 12 o 18 meses, se debe continuar la vigilancia activa de las áreas cerradas, más aún cuando se trata de re-ingresos de pacientes previamente colonizados o de ingresos de nuevos pacientes de los cuales se desconoce su estatus microbiológico.

La mayoría de los autores coinciden en que los principales factores de riesgo para la emergencia de este microorganismo son la prematurez, el bajo peso al nacer, la escasez de personal para cuidados intensivos, la infección de sitio quirúrgico, la hospitalización, las comorbilidades, la cercanía a un paciente colonizado y el uso inadecuado de ATB, en especial de cefalosporinas, vancomicina, quinolonas y metronidazol^{3,5}.

Cabe destacarse que durante el mes previo al brote mencionado, se registró sobre-utilización o sobre-indicación de vancomicina en la mayoría de los RN internados, con una mayor extensión en el tiempo de uso del ATB, lo que pudo haber ocasionado mayor presión de selección

para la emergencia de resistencia. La sobreutilización de vancomicina obedeció a que la flora prevalente en NEO resulte en *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativo meticilino resistente, según los datos del último semestre. Además se evaluó la jerarquización de dichos aislados en el contexto de la emergencia o la gravedad de los casos. También, cabe destacar, que un mes previo al brote, se evaluó y discutió el ámbito de trabajo en la NEO. Se evidenciaron una tasa ocupacional del 100% y un importante déficit del personal de enfermería (renuncia de cinco agentes y gran ausentismo laboral), una superpoblación de RN de alto riesgo, pacientes con mayor predisposición a contraer infecciones y una morbilidad aumentada. En cuanto al reservorio ambiental, se ha evidenciado que durante los brotes de EVR las superficies ambientales pueden estar contaminadas entre el 7 y 30 %, tales como la cama del paciente, los objetos cercanos, la ropa de cama, el entorno general del paciente^{4,6}, lo que obliga a hacer hincapié en las medidas preventivas de su potencial diseminación.

El brote duró 54 días tomando como finalización el último cultivo de vigilancia de muestra rectal negativo, de una serie de 3 por paciente, con diferencia de una semana entre ellos. Fueron afectados 9 pacientes prácticamente en forma simultánea: el caso índice con infección del tracto urinario que se resolvió con tratamiento y tuvo hisopados de control negativos, un RN grave que fue el único que presentó sepsis fulminante por EVR y falleció en horas, y 7 RN colonizados asintomáticos que evolucionaron sin infección, de manera favorable y fueron externados de manera adecuada. Los factores de riesgo encontrados fueron coincidentes con los descritos por la literatura para los brotes por EVR.

Las recomendaciones elaboradas en conjunto desde el inicio del brote por la NEO, el LAB y el CCI en el HIGA Evita están basadas en las publicadas por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos y la Sociedad para el Cuidado de la Salud y Epidemiología de América (SHEA). En ellas se menciona:

1. Mantener a todos los pacientes infectados o colonizados en "cohorte" y en precauciones de contacto en el mismo sector en que se vienen asistiendo, en el ala derecha de la terapia neonatal (UTIN), con el personal de enfermería y médico exclusivo para su atención; así como los materiales de uso biomédico sin sacarlos del sector (estetoscopio, tensiómetro, termómetro, saturómetro). Estas directrices se cumplieron en todos los turnos.
2. Asegurar el suministro y el uso correcto de los insumos necesarios para mantener las precauciones de contacto en el sector afectado (equipos de protección personal).
3. Mantener y maximizar la higiene de la UTIN, evitar el uso de las mesadas con otros fines y minimizar objetos innecesarios sobre mesadas y muebles o equipos.

Igualmente para el Lactario.

4. Enfatizar diariamente a todo el personal y en todos los turnos la higiene de manos en los cinco momentos estipulados por la OMS.
5. Los pacientes aislados en cohorte deben permanecer con precauciones de aislamiento hasta tanto se externen del hospital o tengan al menos 3 cultivos de vigilancia negativos para EVR con diferencia de 1 semana entre ellos.
6. Restringir el ingreso de nuevos pacientes a la UTIN, lo que lleva aparejado la misma restricción al servicio de Maternidad, excepto casos inevitables.
7. En caso de ingresos de estos últimos, debe utilizarse el ala izquierda de la NEO, donde no hay colonizados ni infectados por EVR, y deben ser atendidos por otro personal médico o de enfermería.
8. Si algún paciente colonizado/infectado requiere salir de la sala para algún estudio, avisar al sector que recibe y al personal que lo traslada para mantener las mismas precauciones de contacto.
9. Los familiares o visitas deben ser restringidos al máximo y educados para cumplir las mismas medidas de prevención.
10. Mantener comunicación fluida con el LAB para alertar sobre la aparición de nuevos casos.
11. Mantener informado al personal del hospital involucrado y a la Dirección, en cuanto a la evolución del brote. Asimismo a la Región Sanitaria acerca de las medidas impartidas.
12. Se convocó a una reunión extraordinaria del CCI ampliado, haciendo partícipes a los jefes de Neonatología y el área de Maternidad.
13. Enfatizar una política eficaz de administración de ATB (vancomicina y otros) en la institución y promover, si fuera posible, la vigilancia epidemiológica de la colonización e infección por EVR en el hospital (como el tamizaje a pacientes de riesgo previamente definidos).

Si bien el presente trabajo corresponde a un reporte de caso o casuística, constituyó un brote nosocomial. Se considera de gran relevancia, dado que un brote puede comenzar y constituirse por un único caso, extenderse a diferentes áreas del hospital y afectar a un mayor número de pacientes, e incrementar la morbilidad, mortalidad, el tiempo de estadía y los costos en salud.

Se concluye que a través del trabajo en equipo y en forma interdisciplinaria entre la NEO, Enfermería, Maternidad, el LAB y el CCI con la enfermera en control de infecciones y el apoyo de la Dirección de la institución, se pudo detectar, analizar la evolución y contener rápidamente un brote de infección/colonización de EVRfm con una baja tasa de letalidad. Al mismo tiempo, la situación constituyó un aprendizaje para el personal de salud, y una puesta en marcha de cómo actuar ante la probabilidad potencial de nuevos eventos similares. El personal involucrado cumplió con las recomendaciones realizadas.

Referencias bibliográficas

1. Marín E, Mera JR, Arduino RC, Correa AP, Coque TM, Stambouliau D et al. First report of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated in Argentina. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 235-236.
2. Lopez Moral L, Corso A, Gomez A, Galletti P, Rodriguez M, Cassini E et al. Brote de *Enterococo faecium* vancomicina resistente (VREfm) en un hospital de la ciudad de Buenos Aires. Comunicación a IX Congreso Argentino de Microbiología. 27 al 29 junio de 2012. Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wpcontent/uploads/2012/11/BROTE-DE-ENTEROCOCO-FAECIUM-VANCOMICINARESISTENTE-VREfm-EN-UN-HOSPITAL-DE-LA-CIUDAD-DE-BUENOS-AIRES.pdf>. Buenos Aires, 2012/.
3. Ponessa A, Gambandé T, All L, Fernández de Arroyabe G, Ferrari M, Dlugovitzky D et al. Enterococos vancomicina resistentes: colonización en pacientes hospitalizados en Rosario, Argentina. Acta Biochim Clin Latinoam 2006; 40(4): 499-502.
4. Bazet C, Blanco J, Seija V, Palacio R. Enterococos resistentes a vancomicina. Un problema emergente en Uruguay. Rev Med Uruguay 2005; 21(2): 151-158.
5. Arias C, Murray B. Género *Enterococcus*. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas, principios y práctica. 7ª. Edición. Ed. Elsevier, España, 2012.
6. Fernández Canigia L. Ecología de las bacterias multi-resistentes: hábitat. En: Boletín de Epidemiología Hospitalaria y Control de Infecciones del Hospital Alemán. BEHA 2013; 29: 12-13.
7. Togneri A, Corso A, González J, Lopardo H, Podestá L, Galletti P et al. Análisis clínico-epidemiológico de la portación intestinal de enterococos resistentes a vancomicina en una unidad de terapia intensiva. Rev Argent microbiol 2005;[37]: 26-33.