

CASO CLÍNICO

Jesús Reyna - Figueroa¹
Araceli Ramírez - Landin²
José Guadalupe Maldonado
González²
Federico Javier Ortíz - Ibarra³

Sepsis neonatal polimicrobiana por *Leuconostoc sp* y *Candida parapsilosis*. Reporte de un caso en el Instituto Nacional de Perinatología.

1. Pediatra Infectólogo. Adscrito al Servicio de Infectología e Inmunología
2. Residente de Infectología
3. Jefe del servicio de Infectología e Inmunología
Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales
800 Col. Lomas Virreyes
Del. Miguel Hidalgo,
México D.F.

RESUMEN

Los agentes reconocidos como causantes de sepsis de origen intrahospitalario se han establecido gracias al reconocimiento de factores de riesgo de los cuales, la prematuridad juega un papel importante. Es así como cocos gram positivos, como *S. aureus*, *S. coagulase negativa* y algunos *Enterococcus* se han posicionado en los primeros lugares como agentes etiológicos. No obstante estos mismos factores incrementan el riesgo a padecer infecciones sistémicas debidas a microorganismos oportunistas como hongos, bacterias multirresistentes o incluso microorganismos propios de la flora habitual. Se reporta el caso de un paciente femenino, pretermiño, con peso bajo al nacimiento que, tras presentar perforaciones múltiples en ileon desarrolla sepsis, documentándose mediante un urocultivo y un hemocultivo, infección mixta por *Leuconostoc sp* y *Candida parapsilosis*, remitiendo la sintomatología una vez instalada la terapéutica apropiada.

Palabras clave: Recién nacido, prematuridad, *Candida parapsilosis*, *Leuconostoc sp.*, Infección polimicrobiana.

ABSTRACT

Between most common causal agents of neonatal sepsis actually, in Neonatal Intensive care units (NICUS) the gram positive as *S. aureus*, *S. coagulase negative* and *Enterococcus*, are the most frequent agents. The neonatal age group has several risk factors that make them more susceptible for systemic infections where take a particular importance opportunistic microorganisms such as fungus and other Gram positives with a very important change on epidemiology of sepsis in NICUS.

We present the case of a female newborn whose birth date was placed in 27 weeks of pregnancy, also with very low weight at delivery; in whom a episode of necrotizing enterocolitis promote ileal perforation and a picture of mixture sepsis due to *Leuconostoc sp* and *Candida parapsilosis* documented with urinary culture; having remission of symptomatology once properly therapeutic was initiated.

Key words: Newborn. Neonatal mixed sepsis. *Leuconostoc*. *Candida parapsilosis*. Extreme prematurity

INTRODUCCIÓN

Las infecciones mixtas neonatales están consideradas como una entidad grave, condicionada por una serie de situaciones y factores subyacentes. A pesar de la diversidad en la etiología, la sepsis neonatal de adquisición intrahospitalaria, tiene a los *Staphylococcus* tanto coagulasa negativa como positiva, a *Enterococcus*, a bacterias resistentes a una cantidad importante de antimicrobianos y a agentes micóticos como los principales causantes de dicha infección ⁽¹⁾. Sin embargo, existen microorganismos considerados inocuos que al encontrar condiciones favorables para su reproducción y desarrollo de mecanismos de virulencia, son capaces de originar infecciones graves incluso con el uso de antimicrobianos considerados de primera opción y de espectro antimicrobiano amplio. ^(1,2)

En los prematuros, son los Gram negativos oxi-dasa positiva y las Enterobacterias multirresistentes los gérmenes más frecuentes ^(1, 2,3)

El aislamiento de microorganismos poco comunes o considerados contaminantes tomados con técnica estéril a partir de abscesos, o de sitios considerados estériles como la sangre, el líquido cefalorraquídeo u orina ^(2,5), aunado a condiciones desfavorables propias del recién nacido como son la prematuridad, o peso extremadamente bajo al nacimiento; y la presencia de alteraciones hematológicas tales como leucocitosis, leucopenia y/o alteraciones plaquetarias, deben ser tomados en cuenta como agentes capaces de producir infecciones sistémicas, a pesar incluso de ser aislados en forma mixta. ^(5, 17,18)

Presentamos el caso de un recién nacido prematuro y con peso bajo, que presentó datos clínicos y de laboratorio de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en el que se aisló tanto en orina como en hemocultivo *Candida parapsilosis* y *Leuconostoc sp.*, y que presentó mejoría una vez instalado el tratamiento para ambos microorganismos.

PRESENTACIÓN DEL CASO.

Recién nacido del sexo femenino, producto de primera gestación, embarazo gemelar, madre de 20 años de edad, quien acude de forma espontánea con 26 semanas de gestación por fecha de última menstruación (FUM) y actividad uterina, sin control previo de la gestación. Se consideró al ingreso, por el departamento de Obstetricia, sin criterios de útero inhibición por lo que se realiza cesárea obteniendo dos productos, el primero (motivo del reporte) con peso de 850 gramos, APGAR 4/8 sin esfuerzo respiratorio, requiriendo maniobras de reanimación avanzada e iniciando con ventilación mecánica. El segundo con peso de 800 gr, Apgar 5/8, que ameritó ventilación mecánica, pero que evolucionó en forma satisfactoria.

La paciente (gemela I) presenta a las 48 horas de vida datos de descompensación hemodinámica, secundarios a persistencia del conducto arterioso por lo que se inicia tratamiento con indometacina, y ampicilina más amikacina durante 3 días. A los cinco días de vida, presenta manifestaciones de enterocolitis necrotizante, por lo que se cambia el tratamiento a cefotaxima más vancomicina por 14 días evolucionando de manera tórpida, con mayor distensión abdominal y evacuaciones con sangre los días siguientes. El diagnóstico de Enterocolitis Necrotizante IIB determina valoración por cirugía quienes diagnostican perforación intestinal y agregan metronidazol. Inicia realización de LAPE de forma urgente. Como hallazgos se encuentran perforaciones múltiples a 15 cm de válvula ileocecocólica y a 3, 7, 10 y 14 cm. de distancia de la primera, realizándose resección y anastomosis de los segmentos afectados.

A las 48 hrs. del postoperatorio presenta apneas, plaquetopenia y alteraciones metabólicas incrementando la inestabilidad, por lo que se toman cultivos, aislándose *Leuconostoc sp* con más de 150,000 UFC en urocultivo a los siete días por lo que se inicia tratamiento basado en ampicilina. Posterior a dicho aislamiento, a los tres días de iniciado el esquema y con mejoría parcial de las condiciones

generales, se toma un nuevo urocultivo, donde se aísla además *Candida parapsilosis*, en número de 50,000 UFC por lo que se agrega fluconazol al tratamiento, remitiendo las manifestaciones sistémicas a las 72 horas de iniciado el esquema combinado, y predominando las manifestaciones respiratorias propias de la premurez del paciente.

DISCUSIÓN.

Las infecciones sistémicas mixtas son, dentro de la patología neonatal cada vez más frecuentes, en particular el neonato prematuro tiene menor capacidad de respuesta inflamatoria aguda ⁽²⁾, ejemplo de ello son los reportes en la literatura mundial que se enfocan a afecciones que producen los microorganismos de biota habitual, como lo son hongos y bacterias que coexisten en el intestino ^(6,7,8), y que pueden llegar a comportarse como patógenos debido a factores propios del microorganismo como lo es la adecuada multiplicación en presencia de antibióticos, sobre todo cuando su uso es indiscriminado.

Algunos factores como la multiinvasión del huésped y procesos quirúrgicos abdominales son comunes también en la instalación de infecciones mixtas ^(3, 4, 5). Nosotros reportamos un caso de una paciente con infección mixta debida a *Candida parapsilosis* y *Leuconostoc sp*, cuyo principal antecedente es el uso de antimicrobianos como vancomicina y cefotaxima, así como perforación intestinal y cirugía. Es de particular importancia mencionar que ambos son reportados, en diferente porcentaje como patógenos en pacientes con peso extremadamente bajo y con premurez extrema ⁽⁶⁾, debido a la poca capacidad de opsonización y fagocitosis y al retardo en la respuesta humoral descritos, que son factores que ambos microorganismos aprovechan para su multiplicación e invasividad. ⁽¹²⁾ El género *Leuconostoc* se compone de microorganismos cocoides Gram positivos catalasa negativa, comparte varias características con *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus* y *Pediococcus* ^(9,10,11). Se había considerado como un agente no patógeno hasta antes

de 1985 ^(6,19,20), algunas especies son habitantes del intestino humano representando una pequeña parte de la microbiota entérica; sin embargo es reconocido en algunos casos como un agente productor de sepsis, meningitis ^(7, 8, 9, 13, 14) e incluso de algunos brotes nosocomiales ⁽⁶⁾, comportándose como un microorganismo oportunista asociándose a altas tasas de mortalidad, los mismos factores de predisposición ocurren para otro gran oportunista como lo es *Candida parapsilosis*, esta levadura en segundo lugar luego de *C. albicans*, es responsable hasta del 8% de las infecciones sistémicas en neonatos por hongos ^(17,25,28)

En este caso se conjuntan dos agentes que son considerados parte de la flora que coloniza el intestino neonatal y ambos se han documentado con anterioridad sobre todo en pacientes con compromiso intestinal y en particular a nivel de ileon ^(7, 8, 17, 18, 19, 20). La perforación o la translocación microbiana son el gatillo para la infección sistémica favorecida a su vez por el uso de antimicrobianos como la vancomicina ^(5, 8, 11, 15, 16, 18, 20), a la cual las especies de *Leuconostoc* tienen una resistencia intrínseca bien conocida, que contrasta con su alta sensibilidad a ampicilina y penicilina ⁽²¹⁾, esto debido a que esta actividad puede ser conferida por algunos miembros de la familia de los estreptococos por genes VanC1 ^(11, 12, 13, 21) desarrollando filogenéticamente esta capacidad.

En controversia con estas aseveraciones se ha encontrado que *Leuconostoc* carece de un dipéptido en la región terminal (alanina-lactato en vez de alanina-alanina) en el proceso de formación de su pared, y que justo éste es el sitio de unión de vancomicina y otros glucopéptidos ⁽¹⁵⁾. Capelli ⁽⁶⁾ y colaboradores en Brasil realizaron un estudio de sensibilidad de *Leuconostoc* a partir de cinco hemocultivos, encontrando susceptibilidad intermedia a penicilina - ampicilina y macrólidos y resistencia a macrólidos y glucopéptidos, coincidiendo con lo reportado por otros autores. ^(21, 22, 23)

El caso presentado tuvo dentro de su evolución los factores arriba mencionados, premurez, bajo peso al nacimiento, uso de antimicrobianos (no necesariamente injustificados) en particular vanco-

micina, enfermedad intestinal del tipo de enterocolitis con perforación y posteriormente el aislamiento de ambos microorganismos en sangre y orina.

Frieland y colaboradores⁽⁷⁾ exponen los casos de seis neonatos con meningitis debida a *Leuconostoc sp*, en donde los factores relacionados para la instalación de tal proceso fueron prematuridad, nutrición parenteral prolongada, cirugía intestinal y el uso de dispositivos externos e infecciones concomitantes múltiples.

La literatura mundial propone que dadas las condiciones de oportunismo de microorganismos (incluyendo *Leuconostoc* y hongos)^(24, 25, 26) en las que funcionan como patógenos, debe considerarse de importancia cuando se reporten a partir de muestras de líquidos estériles^(5, 14, 24, 27, 28) en pacientes inmunocomprometidos y cuya evolución no sea favorable o que tengan el antecedente de tratamientos con antibióticos de espectro amplio o que se han usado por tiempos largos, con antecedente de cirugía^(1, 3, 26, 27), estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos, presencia de dispositivos externos y nutrición parenteral prolongada.

C. parapsilosis se ha documentado ampliamente como parte de la flora normal en piel y mucosas el aislamiento en urocultivo, en este paciente se dio en el contexto de un brote nosocomial ocurrido en seis pacientes que durante ese mes estuvieron en la UCIN de nuestro instituto, además presentando todos los pacientes manifestaciones sistémicas, correlacionándose con mejoría clínica luego del tratamiento antifúngico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arredondo García JL, Ortiz Ibarra FJ, Solórzano Santos F, Segura Cervantes E, Beltrán Zúñiga M. Etiología de la septicemia neonatal en una unidad de Perinatología Informe de siete años. Bol Med Hosp. Infant Mex 1994; 51: 317.
2. Mancilla Ramírez J, Arredondo García JL, Galindo Sevilla NC, Figueroa Damián R, Galán Herrera JF, Lazcano Botello G. Temas actuales de Infectología. 2002 142-148. Editorial Intersistemas
3. Barroso Aguirre J, Acosta Granado P, Cosme Pérez J, Ortiz Ibarra J. "Infecciones nosocomiales en el prematuro" en: Ahued Ahued R. Prematurez un enfoque perinatal. Editores de textos mexicanos 2004: 284-296.
4. Solórzano Santos F, Ortiz Ibarra FJ, Arredondo García JL, Udaeta Mora E, Parga Arias L, Lara Sánchez J. Gammaglobulina Intravenosa como coadyuvante en el tratamiento de la septicemia del recién nacido pretermínico. Bol Med Hosp Infant Mex 1992; 49: 80-88.
5. Ruoff KL, Kuritzke DR, Wolfson JS, Ferraro MJ. Vancomycin resistant gram positive Bacteria isolated from human sources. J Clin Microbiol 1988; 26: 2064-2068.
6. Capelli E, Camello A, Texeira L. Leuconostoc pseudomesenteroides as a cause of urinary tract infections in a ICU. Journal of Clinical Microbiology, 1999; 37: 4124-26.
7. Frieland IR, Snipelisky M Khosal M. Meningitis in a neonate caused by Leuconostoc sp, J. Clin Microbiol 1990; 28: 2125-2126.
8. Handwerger S, Holowitz H, Coburn K, Kolokathis A, Whormser GP. Infection due to Leuconostoc species: six cases and a review. Rev Infect Dis 1990; 12: 602-610.
9. Axelson LT, Ahrne ST, Andersson MC, Stahl SR. Identification and cloning of plasmid encoded erythromycin resistance determinant from *Lactobacillus reuteri* plasmid. 1998; 20: 171-174.
10. Holt JG, Krieg PHA, Sneath JT, Staley ST, Williams S. "Group 17 Gram positive cocci" en Bergey's; Manual of systematic Bacteriology 9th. Baltimore: Williams, Wilkins; 1994.
11. Facklam RR, Padula JF, Thacker LG. Presumptive identification of coccal and coccobacillary vancomycin resistant bacteria. J. Clin Microbiol 1989; 27: 724-730.
12. Kataja J.H. Seppala M Skurnik H, Sarkkinen P, Houvinen Different erythromycin resistance mechanisms in group C and group G streptococci. Antimicrobial Agents and Chemother 1998; 42: 1493-1499.
13. Klein GE, Zill R, Schindler E, Lowers J. Peritonitis associated with vancomycin resistant *Lactobacillus rhamnosus* in a continuos ambulatory peritoneal dialysis patient: organism identification antibiotic therapy and a case report. J Clin Microbiol 1998; 36: 1781-1783.
14. Martinez- Martinez L, Saavedra JM, Cornejo MC. Bacteremia caused by *Leuconostoc* spp. Clin Microbiol 1992; 14 j: 102-104.
15. Courvalin AM. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 1383-1384.
16. Collins LA, Malanosky GJ, Eliopoulos GM. In vitro activity of RP 59500 an injectable streptogramin antibiotic against vancomycin resistant gram positive organisms. Antimicrob Agents and Chemother 1993; 37: 598-601.
17. Facklam RR, Thacker LG, Fox B, Enriquez L. Presumptive identification of streptococci with a new test system. J Clin Microbiol 1982; 13: 987-990.
18. Koneman EW, Allen SD Janda WM, Color atlas and Textbook of diagnostic microbiology ed. Philadelphia Lippincot 1997: 609, 614, 1375.
19. Elliot JA Facklam RR Identification of leuconostoc spp by analysis of soluble wholle cell protein patterns. J Clin Microbiol 1993; 31: 1030-1033.
20. Facklam RR. What happened to the streptococci Overview of taxonomic and nomenclature changes. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 613-630.
21. Walsh TR, Bolmstrom A, Qwarnstrom A, Ho P, Wooton M, Howe RA, Alasdair P, McGowan P, Dieckema D. Evaluation of current methods for detection of streptococci with reduced susceptibility to glycopeptides. J Clin Microbiol 2001; 39: 2439-2441
22. Buu HA, Branger C, Acar JF. Vancomycin resistant streptococci or *Leuconostoc* sp. Antimicrobial Agents and Chemother 1985; 28: 458-60.
23. Zaragoza M, Saenz Y, Tenorio C, Ruiz F, Larrea R, Del Campo F, Baquero F, Torres C. In vitro activities of ketolide HMR3647 macrolides and other antibiotics against lactobacillus *Leuconostoc* and pediococcus isolates. Antimicr Agent and Chemother 1997; 40: 992-998.
24. Ash Kenzaki S, Leibovici L Samra Z. Risk factors for mortality due to bacteremia and fungemia in childhood. Clin Infect Dis 1992; 10: 1071-1073,
25. Gutiérrez J, Leon C, Matamoros R. Catheter related bacteremia and fungemia reliability of two methods for catheter culture. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15: 575-578.
26. Rello J, Auytana S, Mirelix B. Polimicrobial bacteremia in critically ill patients. Intensive care med 1993; 19: 22-25.
27. Montgomery JE, Edwards. Association of infection due to *Candida albicans* with intravenous hyperalimentation J Infect Dis 1988; 127: 197-201.
28. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 1995; 20: 1526-1530.