

## **ENTEROCOCCUS: UN PATÓGENO EMERGENTE**

### **ENTEROCOCCUS: AN EMERGING PATHOGEN**

*Lleras de Torres, Arelis<sup>1</sup>*

#### **RESUMEN**

La importancia de *Enterococcus* spp. se ha ido incrementando gradualmente, actualmente es considerado como uno de los principales patógenos nosocomiales, siendo responsable del 12% de todas las infecciones adquiridas en el hospital y del 5-10% de las bacteriemias. La aparición de resistencia a múltiples antimicrobianos ha ocasionado un dilema terapéutico siendo necesaria la aplicación de medidas de control para el uso apropiado de antibióticos, principalmente cefalosporinas de amplio espectro y vancomicina con el fin de disminuir la emergencia de *Enterococcus* spp. multiresistentes.

**Palabras claves:** *Enterococcus*, resistencia antimicrobiana.

---

1. Cátedra de Microbiología. Facultad de Medicina. L.U.Z., Centro de Referencia Bacteriológica S.A.H.U.M.

## ABSTRACT

The importance of *Enterococcus* spp has been increasing gradually, nowadays it is considered one of the most important nosocomial pathogens, it is responsible of 12% of all hospital acquired infections and 5-10% of bacteremias. The appearance of multiple antimicrobial resistance has produced therapeutic controversy. The application of control measures for appropriate use of antibiotics is necessary, specially for extended spectrum cephalosporins and vancomycin in order to decrease the emergence of multiresistant *Enterococcus* spp.

**Key words:** *Enterococcus*, antimicrobial resistance.

## INTRODUCCIÓN

Por más de un siglo *Enterococcus* spp ha sido reconocido como causante de endocarditis y actualmente ha emergido como uno de los principales agentes responsables de infección nosocomial y superinfección en pacientes que reciben terapia antimicrobiana.<sup>6</sup>

Más de 14 especies de *Enterococcus* se reconocen actualmente, siendo *E. faecalis* responsable del 85-90% de las infecciones y *E. faecium* del 5-10% de éstas. Otras especies *E. avium*, *E. raffinosus* han sido reportadas ocasionalmente en infecciones.<sup>5</sup>

*Enterococcus* spp forma parte de la flora normal del tracto gastrointestinal, vagina y uretra anterior, es encontrado en heces de neonatos y adultos, siendo la especie más frecuente *E. faecalis* (48%). La tasa de portadores es mayor en los pacientes hospitalizados que en los ambulatorios. En el paciente hospitalizado las heridas y úlceras de tejidos blandos constituyen un reservorio importante de *Enterococcus* spp.<sup>2,3</sup>

Antiguamente se pensaba que la fuente de infección era endógena únicamente, ahora sabemos que la fuente exógena, persona-persona a través de las manos constituye el principal mecanismo de transmisión en las infecciones intrahospitalarias.<sup>2,3</sup>

La instrumentación del tracto urinario, enfermedades malignas, insuficiencia renal, diabetes, quemaduras y cirugía mayor constituyen los principales factores de riesgo para desarrollar una infección enterocócica severa.<sup>5</sup>

Las infecciones que con mayor frecuencia se reportan son las del tracto urinario (62%), seguidas de las infecciones de heridas quirúrgicas (25%) principalmente las abdominales. El tercer lugar es ocupado por las bacteriemias (10%) incluidas las primarias presumiblemente de fuente endógena gastrointestinal y las secundarias debidas a infecciones urinarias, de heridas o a catéteres intravasculares.<sup>2,3,5,6</sup> La endocarditis bacteriana ocurre con menor frecuencia que la bacteriemia, se estima que *Enterococcus* spp causa entre el 5-15% de todos los casos de endocarditis bacteriana. A pesar de lo infrecuente, la endocarditis representa uno de los desafíos terapéuticos actuales debido a la multirresistencia de *Enterococcus* spp.<sup>2,5</sup>

En los reportes de la frecuencia etiológica de los hemocultivos reportadas por el Centro de Referencia Bacteriológica del Estado Zulia, *Enterococcus* spp en los últimos 10 años se ha ubicado entre los doce primeros agentes etiológicos aislados, así tenemos que *E. faecium* ocupa el 5to. lugar de los aislamientos 3.41% en 1998 y 9no. lugar 2.52% en 1999 (enero-junio) y *E. faecalis* el 11vo. lugar (1.40%) en 1998 y el 12vo. lugar (1.83%) en 1999 (enero-junio).<sup>9</sup>

## RESISTENCIA BACTERIANA

La mayoría de los *Enterococcus* spp muestran resistencia intrínseca a varios antimicrobianos, tales como cefalosporinas, penicilinas resistentes a penicilinas (oxacilina), aminoglucósidos y clindamicina. Llamamos resistencia intrínseca aquella propia de la especie bacteriana que se encuentra en la mayoría de las cepas y es mediada por genes cromosomales.

A diferencia de los *Streptococcus*, la mayoría de los *Enterococcus* son relativamente resistentes a penicilina, ampicilina, ureidopenicilina, mostrando *E. faecalis* concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) entre 1-8 ug/ml mientras que para *E. faecium* son mucho más elevadas. Normalmente los *Enterococcus* son inhibidos pero no destruidos por los antibióticos activos contra la pared celular, tales como betalactámicos y glucopéptidos; esta resistencia se debe a poca afinidad por las proteínas ligadoras de penicilina (PBP 5) de bajo peso molecular. *Enterococcus* spp muestra resistencia intrínseca a las cefalosporinas, ninguna de ellas lo inhibe de forma rutinaria, lo suficiente como para justificar su uso en la práctica clínica. Resistencia intrínseca al trimetoprim-sulfametoxazol ha sido descrita en *E. faecalis* in vivo, ello explica la falta de eficacia en modelos animales a pesar de que in vitro inhibe la mayoría de los *Enterococcus* spp a bajas concentraciones, pero su actividad es disminuida por los folatos exógenos. <sup>6</sup>

Además de la resistencia intrínseca *Enterococcus* spp también ha desarrollado resistencia mediada por plásmidos y transposones a tetraciclina (minociclina y doxiciclina), eritromicina (azitromicina y claritromicina), cloramfenicol, y alto nivel de resistencia a trimetoprim y clindamicina. La facilidad de *E. faecalis* para adquirir resistencia múltiple resulta de una diversidad de mecanismos de conjugación. El sistema de conjugación mejor estudiado es el que involucra plásmidos que codifican oligopéptidos llamados "FEROMONAS" que permiten la unión de dos células para realizar la conjugación. <sup>6</sup>

Otro sistema de conjugación involucra plásmidos que pueden ser transferidos entre especies de *Enterococcus* y otros microorganismos Gram-positivos, tales como *Streptococcus* y *Staphylococcus*, pero su frecuencia es menor que con el sistema de feromonas.

Un tercer tipo de conjugación se debe a transposones, anexo a la actividad de los transposones comunes que saltan dentro de la célula de un ADN a otro, existen los transposones conjugativos que codifican la capacidad de establecer conjugación entre diferentes especies bacterianas. Esto explica porque el gen tetM del transposón Tn916 se ha diseminado entre especies Gram-positivo y Gram-negativo incluyendo *Gonococcus*, *Meningococcus*, *Haemophilus ducreyi*, *Micoplasma*, *Ureaplasma* y otros.

## RESISTENCIA DE ALTO NIVEL A LOS AMINOGLUCÓSIDOS

La resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (CIM >500 ug/ml para gentamicina y > 2000 ug/ml para estreptomycin) tiene gran importancia porque predice la resistencia al sinergismo entre los agentes activos contra la pared celular y los aminoglucósidos.

Esta resistencia a menudo es debida a la presencia de enzimas modificantes y en menor proporción a mutación ribosomal.

La resistencia de alto nivel a la gentamicina resulta de la presencia de enzimas, proteínas bifuncionales, acetiltransferasa AAC (6') y fosfotransferasa I/APH (2'') codificadas por un solo gen con dos sitios activos. La combinación de estas actividades ocasiona resistencia a todos los aminoglucósidos excepto estreptomycin

La resistencia de alto nivel a la estreptomycin es debida a la presencia de la enzima adeniltransferasa o a mutación ribosomal y puede coexistir con genes que posean resistencia de alto nivel a otros aminoglucósidos.

En cepas de *Enterococcus* spp aislados de pacientes con endocarditis u otras infecciones severas en las cuales se necesite terapia combinada, debe detectarse la resistencia de alto nivel a estreptomycin y gentamicina.

La frecuencia de cepas resistentes a los aminoglucósidos varía entre distintos países y hospitales. <sup>3</sup> En algunas instituciones en USA más del 50% de las cepas de *E. faecalis* muestran altos niveles de resistencia a gentamicina. <sup>3</sup> Según los reportes del Sistema Nacional de Vigilancia de la Resistencia en el Hospital Vargas de Caracas, durante 1998 la resistencia de alto nivel de *Enterococcus* spp a gentamicina fue de 10% y de 13% a estreptomycin. <sup>11</sup>

## RESISTENCIA DE ALTO NIVEL A LAS PENICILINAS

La primera cepa de *Enterococcus* spp productor de penicilinas fue aislado de *E. faecalis* en 1981. <sup>7</sup> El gen de la penicilinas es idéntico al que se presenta en *Staphylococcus* predominando en aquellas cepas con alto nivel de resistencia a gentamicina.

La actividad de la penicilinas es revertida por los inhibidores de betalactamsa: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. En el laboratorio las cepas resistentes a penicilina no son detectadas por los métodos rutinarios como el de difusión en placa o el de concentración inhibitoria mínima debido a la escasa cantidad de betalactamsa que hay en el inóculo con que se realizan las pruebas. Por esta razón debe probarse la presencia de betalactamsa mediante la prueba de nitrocefín unido a una cefalosporina cromogénica.

También se describen cepas con alto nivel de resistencia a la penicilina (CIM >32) no productoras de betalactamsa, siendo la mayoría *E. faecium*. El mecanismo responsable de esta resistencia es la sobreproducción de proteínas ligadoras de penicilina (PBP's). <sup>7</sup>

## RESISTENCIA A LA VANCOMICINA

En los últimos 10 años ha ocurrido un incremento de la resistencia a la vancomicina a nivel mundial; en Estados Unidos 15% de los *Enterococcus* spp aislados de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se muestran resistentes a vancomicina.

Se describen cuatro fenotipos de resistencia a vancomicina: Van A, Van B, Van C y Van D. (Tabla 1).

**TABLA 1**

### ENTEROCOCCUS. CARACTERÍSTICAS DE LOS FENOTIPOS VANCOMICINO-RESISTENTES

Características	Van A	Van B	Van C	Van D
Base genética	Plásmido/ Transposón	Cromosoma/ Plásmido	Cromosoma	Cromosoma
Expresión	Inducible	Inducible	Constitutiva	Constitutiva
Teicoplanina	Resistente	Susceptible	Susceptible	< Resistencia

La emergencia de *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina constituye un problema para el tratamiento individual del paciente infectado. Las opciones terapéuticas en caso de resistencia a vancomicina son limitadas.

Venezuela es el primer país latinoamericano en reportar resistencia a vancomicina. Actualmente el Sistema Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos reporta para 1999 un 2% de resistencia en cepas de *E. faecalis*, mientras que no reporta resistencia en *E. faecium*.<sup>11</sup>

En el estado Zulia, no se han reportado cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina.

### FACTORES DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DE ENTEROCOCCUS VANCOMICINO-RESISTENTES.<sup>4</sup>

- Uso previo de antimicrobianos (cefalosporinas, carbapenems o vancomicina).
- Hospitalización prolongada.
- Huésped inmunocomprometido (neutropenia).
- Admisión en unidad de cuidados intensivos (UCI).
- Insuficiencia renal.

## **PRECAUCIONES PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN DE ENTEROCOCCUS VANCOMICINO RESISTENTES (EVR) EN HOSPITALES.** <sup>1,10</sup>

- Aislamiento de los pacientes infectados o colonizados con (EVR) en cuartos privados.
- Utilizar bata y guantes al entrar al cuarto, no necesariamente estériles.
- Lavado estricto de manos al salir del cuarto.
- Mantener los instrumentos no críticos (estetoscopio, termómetros, historia clínica) en la habitación del paciente.
- Los desinfectantes fenólicos y compuestos de amonio cuaternario son efectivos contra (EVR).
- Ante un aislamiento de (EVR) debe ser notificado todo el personal encargado del cuidado del paciente y el Comité de Control de Infecciones Intrahospitalarias.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

*Enterococcus* spp ha emergido como uno de los mayores patógenos nosocomiales.

Las infecciones reportadas con mayor frecuencia son las urinarias, de heridas quirúrgicas y bacteriemias.

Si el laboratorio reporta sensibilidad a la ampicilina, éste debe ser el antimicrobiano de elección.

Siempre que el aislamiento de *Enterococcus* spp se considere de significado clínico debe investigarse en el laboratorio la producción de betalactamasa por el método del nitrocefín y cuando se necesite utilizar terapia combinada debe investigarse la resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos.

Ante el creciente problema de la aparición de cepas multirresistentes de *Enterococcus* spp es aconsejable controlar el uso de cefalosporinas de amplio espectro y de vancomicina especialmente en las UCI de nuestros hospitales.

Una de las grandes preocupaciones que tiene la medicina de hoy es la capacidad que tiene *Enterococcus* spp de adquirir nuevos trucos para evadir la acción de los antimicrobianos, tales como alto nivel de resistencia a aminoglucósidos y a penicilina, además su capacidad para transferir sus plásmidos y transposones a *Streptococcus* y *Staphylococcus* y sus implicaciones en la diseminación de la resistencia a éstas y otras especies de bacterias Gram positivo.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1- BRADLEY, S. J.- The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J. Antimicrob Chemother* 1999; 43: 261-266.
- 2- CHENOWET, C., SCHABERG, D.- The epidemiology of Enterococci. *Eur. Clin. Microbiol. Infect. Dis* 1990; 9: 80-89.
- 3- GEORGE, R. C., UTTLEY, A. H.- Susceptibility of Enterococci and epidemiology of enterococcal infection in the 1980s. *Epidem. Inf* 1989; 103: 403-413.
- 4- MARTONE, W. J.- Spread of vancomycin-resistant *Enterococci*: Why did it happen in the U.S. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 539-545.
- 5- MOELLERING, R.- Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin. Infect. Dis* 1998; 26: 1196-1199.
- 6- MURRAY, B.- Diversity among multidrug-resistant Enterococci. *Emerg. Infect. Dis* 1998; 4: 37-47.
- 7- MURRAY, B.-  $\beta$ -Lactamase producing *Enterococci*. *Antimicrob. Agent. Chemother* 1992; 36: 2355-2359.
- 8- MURRAY, B.- Treatment options for Infections caused by vancomycin-resistant *Enterococci*. *UpTo Date*. Medscape.com/Update/2000.
- 9- PINEDA, S. M., BONILLA, L.X., VARGAS, S. J.- Boletín sobre etiología y resistencia bacteriana. Centro de Referencia Bacteriológica. S.A.H.U.M. 3ª Ed. Maracaibo-Venezuela 2000.
- 10- Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Contr. Hosp. Epidemiol* 1995; 16: 105-113.
- 11- Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos. Archivos Hospital Vargas, 1999.