

Tendencias de resistencia en enterococos: 1991-1999

R. MORFÍN OTERO,* S. ESPARZA AHUMADA,* G. ATILANO DURÁN,* D. PINTO TRINDADE,*
J. HEREDIA CERVANTES,* J.J. RODRÍGUEZ CHAGOLLÁN,* E. RODRÍGUEZ NORIEGA*

RESUMEN

Antecedentes: en los últimos años se han aislado enterococos con demasiada frecuencia en infecciones nosocomiales. Estos microorganismos son intrínsecamente resistentes a diferentes antibióticos y pueden seguir desarrollando resistencias múltiples por medio de la adquisición de genes que codifican para resistencia. Estos hallazgos dificultan el tratamiento de las infecciones provocadas por *E. faecalis* y *E. faecium*. **Objetivo:** analizar las tendencias en la resistencia de aislamientos clínicos de enterococos. **Material y métodos:** el estudio se realizó en el Hospital Civil de Guadalajara, un nosocomio universitario de tercer nivel. Se incluyeron *Enterococcus* aislados de pacientes entre 1991 y 1993, y de 1996 a junio de 1999. Se analizaron un total de 681 aislamientos: 471 de *E. faecalis* y 210 de *E. faecium*. Todos se identificaron utilizando métodos de microdilución y se determinó su susceptibilidad a los antimicrobianos a través del mismo procedimiento. **Resultados:** la resistencia a la ampicilina, rifampicina y vancomicina fue estable durante el periodo en *E. faecalis*. La resistencia de alto grado a los aminoglicósidos y la resistencia a la ciprofloxacina se incrementó en *E. faecalis* a 30 y 40%, respectivamente. Los aislamientos de *E. faecium* desarrollaron resistencia creciente a los aminoglicósidos (de alto grado), ampicilina y ciprofloxacina (37, 58 y 56%). La resistencia a la vancomicina en *E. faecium* se detectó en 1999. **Conclusiones:** la resistencia ascendente en *E. faecalis* y *E. faecium* representa actualmente un reto terapéutico.

Palabras clave: *Enterococcus*, resistencia bacteriana.

ABSTRACT

Background: Enterococci have become one of the main causes of nosocomial infections. Enterococci are intrinsically resistant to various antimicrobial agents and can become multiple-drug resistant through the acquisition of resistance-encoding genes. The treatment of enterococcal infection including those caused by *E. faecalis* and *E. faecium* is extremely difficult. **Objective:** To analyze the susceptibility of clinical isolates of enterococci. **Material and methods:** The study was conducted at the Hospital Civil de Guadalajara, a university affiliated tertiary care center. All enterococcal strains isolated from clinical sites from 1991 to 1993, and from 1996 to June 1999 were included. A total of 681 strains were analyzed: 471 were *E. faecalis* and 210 *E. faecium*. Isolates were identified using microdilution method and all were tested for antimicrobial susceptibility using a microdilution method. **Results:** Resistance to ampicillin, rifampin, and vancomycin was stable during the period in *E. faecalis*. High-level resistance to aminoglycosides and resistance to ciprofloxacin increased in *E. faecalis* to 30 and 40%, respectively. *E. faecium* isolates demonstrated increasing high-level resistance to aminoglycosides, ampicillin and ciprofloxacin (37, 58, and 56%). Vancomycin resistance in *E. faecium* was noticed in 1999 isolates. **Conclusions:** The increasing resistance to most available antibiotics in *E. faecalis* and *E. faecium* represents a challenge.

Key words: *Enterococcus*, bacterial resistance.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 15 años las tendencias en la resistencia de los enterococos han sufrido cambios impor-

tales.¹⁻¹² La problemática clínica inició con la aparición de enterococos con resistencia a los aminoglicósidos,^{2,3} en especial a concentraciones altas, la cual es mediada por diferentes enzimas que inactivan estos fármacos, entre ellas las fosfotransferasas, las acetiltransferasas y las adeniltransferasas, que pueden ser transferibles.³

Durante muchos años, la susceptibilidad de los enterococos a la penicilina y ampicilina permaneció estable, pero cuando surgió la resistencia a estos beta-

* Instituto de Patología Infecciosa y Experimental Dr. Francisco Ruiz Sánchez, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Microbiología, Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: julio, 1999. Aceptado: agosto, 1999.

lactámicos, en especial en *E. faecium*, rápidamente fue reconocida como un problema clínico creciente.⁴⁻⁷

Al inicio de la década de 1990 se observó un fenómeno de resistencia en los enterococos a todos los antibióticos disponibles. Esta problemática obligó a analizar, tratar, prevenir y buscar estrategias para enfrentar el problema mundial de la multiresistencia. En ese momento aparecieron aislamientos clínicos de enterococos resistentes a la vancomicina, productores de betalactamasa, así como *E. faecium* más resistentes que *E. faecalis* a la piperacilina, al imipenem y a la ciprofloxacina.^{1,8-11,13,14} Una de las estrategias más importantes en el campo de la prevención fue la publicación de normas destinadas a controlar la diseminación de este patógeno, sobre todo en infecciones nosocomiales, así como el reconocimiento de la virulencia de estas bacterias.^{9-12,14-18}

Los enterococos provocan síndromes infecciosos nosocomiales y comunitarios graves,¹⁵⁻¹⁸ y la confluencia de diversos mecanismos de multiresistencia no reduce las manifestaciones de virulencia de este microorganismo.^{2-5,11,13,14} Los enterococos multiresistentes pueden ocasionar brotes de infección nosocomial, así como diversas infecciones graves, como bacteremia, cuyo manejo adecuado requiere un tratamiento individualizado.^{15,17,18}

En México, el problema de la resistencia en aislamientos clínicos de enterococos ya se analizó previamente.^{19,20} En el Hospital Civil de Guadalajara, un nosocomio universitario de tercer nivel de atención médica, los aislamientos de enterococos, en especial de *E. faecium*, se han multiplicado de manera constante, así como su resistencia a diversos antimicrobianos, por lo cual decidimos realizar un análisis de los patrones de resistencia en enterococos a partir de 1991.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó de 1991 a 1993 y de 1996 a junio de 1999. Los aislamientos clínicos se obtuvieron de pacientes del hospital referido anteriormente, se incluyeron 681: 471 de *E. faecalis* y 210 de *E. faecium*. Cincuenta y nueve *E. faecalis* y 37 *E. faecium* provenían de sangre. Éstos se identificaron usando paneles de microdilución (Micro-Scan o Sensititre).²¹ Todos los aislamientos se probaron contra diferentes antimicrobianos por medio del método de microdilución. La interpretación de las pruebas de

susceptibilidad se realizó de acuerdo con los lineamientos de la NCCLS.²² Los datos se capturaron en el programa Whonet 4 y los análisis estadísticos se efectuaron con el programa Epi Info 6.

RESULTADOS

La resistencia de *E. faecalis* a la ampicilina, rifampicina y vancomicina permaneció estable durante el periodo estudiado (cuadro 1). La resistencia de alto grado a la gentamicina y la resistencia a la ciprofloxacina se incrementaron de manera constante en *E. faecalis* y llegaron a ser de 30% ($p < 0.000001$) y 43% ($p = 0.05$), respectivamente, en 1999 (cuadro 1).

Los porcentajes de resistencia en *E. faecium* a la ampicilina, gentamicina (alto grado) y ciprofloxacina en 1999 crecieron de manera considerable a 58% ($p < 0.000001$), 37% ($p = 0.003$) y 56% ($p = 0.003$), respectivamente; la resistencia a la rifampicina tuvo fluctuaciones importantes con un descenso marcado de 70% en 1996 a 29% ($p = 0.003$) en 1999 (cuadro 2). Parecido a lo que ocurrió durante 1991-1999 para la resistencia a la vancomicina en *E. faecalis*, la resistencia a este antibiótico en *E. faecium* se manifestó en un porcentaje bajo (2%) en 1999 (cuadros 1 y 2).

La resistencia observada para *E. faecalis* y *E. faecium* aislados de sangre fue similar a la observada en todo tipo de aislamientos (cuadros 3 y 4), con las excepcio-

Cuadro 1. Porcentajes de resistencia en *Enterococcus faecalis*

Año (número)	Antibiótico*							
	AM	GEN**	RIF	CIP	VAN	TE	FD	ERI
1991 (n = 69)	10	3	25	32	6	77	6	52
1992 (n = 55)	4	0	25	35	5	78	5	67
1993 (n = 43)	2	0	26	14	7	74	5	67
1996 (n = 42)	0	8	30	26	0	80	0	80
1997 (n = 81)	7	10	30	38	2	84	0	81
1998 (n = 72)	3	24	19	37	0	84	0	79
1999 (n = 50***)	10	30	30	43	2	73	0	63

*AM= Ampicilina, GEN= Gentamicina, RIF= Rifampicina, CIP= Ciprofloxacina, VAN=Vancomicina, TE= Tetraciclina, FD= Furantoína, ERI= Eritromicina.

** Alto grado

*** Enero-junio

Cuadro 2. Porcentajes de resistencia en *Enterococcus faecium*

Año (número)	Antibiótico*							
	AM	GEN**	RIF	CIP	VAN	TE	FD	ERI
1991 (n = 23)	22	13	30	26	0	61	4	74
1992 (n = 15)	13	6	27	40	0	67	0	87
1993 (n = 11)	18	0	55	27	0	73	0	82
1996 (n = 20)	75	15	70	48	0	72	0	80
1997 (n = 26)	58	20	50	61	0	77	4	77
1998 (n = 26)	85	45	19	88	0	64	0	96
1999 (n = 52***)	58	37	29	56	2	69	2	67

*AM= Ampicilina, GEN= Gentamicina, RIF= Rifampicina, CIP= Ciprofloxacina, VAN=Vancomicina, TE= Tetraciclina, FD= Furantoína, ERI= Eritromicina.

** Alto grado

*** Enero-junio

nes de menor resistencia a la rifampicina en *E. faecalis* y mayor resistencia a la vancomicina en *E. faecium* (cuadros 3 y 4).

La resistencia a la nitrofurantoína en *E. faecalis* y *E. faecium* se mantuvo en grados bajos en el periodo estudiado (< 4%), y a la tetraciclina y eritromicina en ambas bacterias permaneció elevada pero estable. La resistencia a la amoxicilina-clavulanato en *E. faecalis*

fue similar a la de la penicilina y ampicilina, sin embargo en *E. faecium* no se observó esta correlación. A partir de 1999 se introdujo en los paneles de microdilución el cloramfenicol y se observó una resistencia de 12% en *E. faecalis* y 18% en *E. faecium*.

DISCUSIÓN

La resistencia primaria en los enterococos ha sido motivo de preocupación desde la década de 1970, debido a la dificultad para encontrar un tratamiento antimicrobiano adecuado.²³⁻²⁶ Las infecciones graves por enterococos se habían manejado desde hace varias décadas con tratamiento antimicrobiano combinado, por lo general, un betalactámico más un aminoglicósido, pero con riesgo de toxicidad.^{24,26} Sin embargo, la aparición de una gran variedad de mecanismos de resistencia, muchos de ellos transferibles, demanda conocer la prevalencia y adquirir bases más sólidas para manejar dicha resistencia en cada comunidad en particular.^{1,27-33}

En 1989, el análisis de 16 aislamientos de enterococos resistentes a la ampicilina (entre ellos diez *E. faecium*, cuatro *E. raffinosos* y un *E. gallinarum*) recuperados durante seis años, demostró el incremento en las tendencias de resistencia y fue una de las primeras alertas para profundizar en el problema.⁵ Otros repor-

Cuadro 3. Porcentajes de resistencia en *E. faecalis* aislados de sangre

Año (número)	Antibiótico*				
	AM	GEN**	RIF	CIP	VAN
1996 (n=10)	0	10	10	30	0
1997 (n=14)	7	15	21	64	7
1998 (n=20)	5	20	6	39	0
1999*** (n=15)	7	30	0	43	0

*AM= Ampicilina, GEN= Gentamicina, RIF= Rifampicina, CIP= Ciprofloxacina, VAN=Vancomicina.

** Alto grado

*** Enero-junio

Cuadro 4. Porcentajes de resistencia en *E. faecium* aislados de sangre

Año (número)	Antibiótico*				
	AM	GEN**	RIF	CIP	VAN
1996 (n=8)	63	23	51	49	0
1997 (n=4)	50	25	25	50	0
1998 (n=7)	71	32	14	86	0
1999*** (n=18)	64	40	39	69	6

*AM= Ampicilina, GEN= Gentamicina, RIF= Rifampicina, CIP= Ciprofloxacina, VAN=Vancomicina.

** Alto grado

*** Enero-junio

tes similares señalaron la resistencia a la ampicilina en *E. faecium* como un problema emergente.⁶

E. faecium, a diferencia de *E. faecalis*, es frecuentemente más resistente a la penicilina y ampicilina.⁷ Similar a otros reportes, los aislamientos de *E. faecium* en nuestro hospital incrementaron su resistencia a la ampicilina en el periodo de estudio, el cual inició con 22% en 1991 y llegó a 85% en 1998. El mecanismo más probable de resistencia derivado de la presión selectiva es una alteración en la proteína que liga la penicilina 5 (PBP5), acompañada de un incremento de resistencia a los aminoglicósidos.^{7,30,32} El número de aislamientos ($n = 172$) de *E. faecium* en nuestra serie fue superior a lo reportado en otras series,^{4,7} ya que representó 42% de los *E. faecalis* aislados durante este periodo, por lo cual se debe considerar un patógeno tan importante como *E. faecalis*.

En nuestros aislamientos de *E. faecalis*, la problemática principal es la resistencia creciente a los aminoglicósidos, similar a lo reportado previamente en otros países.^{2,3} La aparición lenta de resistencia a los aminoglicósidos en los enterococos en nuestro país está relacionada, probablemente, con el uso intrahospitalario tardío de dichas sustancias, lo cual ocurrió hasta la década de 1980, a diferencia de Estados Unidos, donde su utilización comenzó una década antes. En *E. faecium* la problemática es similar a lo reportado en otras series: tiene ya una resistencia creciente a la penicilina y ampicilina, junto con resistencia a los aminoglicósidos.⁴⁻⁸ La nitrofurantoína fue muy activa contra *E. faecalis* y *E. faecium*, por lo cual, como se ha descrito previamente sobre este antibiótico, continúa como una buena alternativa en infecciones urinarias. De igual forma, aunque son pocos los aislamientos probados para cloramfenicol, este antibiótico bacteriostático puede ser otra alternativa terapéutica.

La resistencia a la vancomicina en los aislamientos realizados en nuestro hospital continúa siendo muy baja, pero a pesar de este hallazgo se sigue intentando que el uso de los glicopéptidos se prescriba por consulta infectológica y que los pacientes infectados o colonizados con enterococos resistentes se manejen como lo sugieren las normas de vigilancia para el control de esta problemática.^{12,34}

Los enterococos se consideraron durante muchos años como flora normal colónica y patógenos infrecuentes del ser humano. Se implicaban como patógenos sólo en endocarditis o infecciones urinarias, pero a lo largo de los últimos 10 años se convirtieron en los principales responsables de infección nosocomial.

Se han transformado en bacterias que, además de su resistencia intrínseca, pueden adquirir y desarrollar resistencia a múltiples antimicrobianos, incluyendo los considerados como de última línea.^{11,12} El incremento del número de infecciones graves por *E. faecium* y *E. faecalis*, así como de la resistencia en enterococos, debe alertar al clínico a realizar un manejo temprano.¹⁰ En conclusión, el tratamiento de las infecciones por enterococos debe ser individualizado y estar basado en las tendencias de resistencia de cada localidad.

REFERENCIAS

1. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant *Enterococci*. Emerg Infect Dis 1998;4:37-47.
2. Moellering RC Jr, Wennersten C, Medrek T, Weinberg HN. Prevalence of high-level resistance to aminoglycosides in clinical isolates of *Enterococci*. Antimicrob Agents Chemother 1970;1:335-40.
3. Mederski-Samoraj BD, Murray BE. High-level resistance to gentamicin in clinical isolates of *Enterococci*. J Infect Dis 1983;147:751-7.
4. Bush LM, Calmon J, Cherney CL, Wendeler M, Pitsakis P, Poupard J, et al. High-level penicillin resistance among clinical isolates of *Enterococci*. Ann Intern Med 1989;110:515-20.
5. Sapico FL, Canawati HN, Ginunas VJ, Gilmore DS, Montgomerie JZ, Tuddenham WJ, et al. *Enterococci* highly resistant to penicillin and ampicillin: An emerging clinical problem? J Clin Microbiol 1989;27:2091-5.
6. Oster SE, Chirugi VA, Goldberg AA, Aiken C, McCabe RE. Ampicillin-resistant enterococcal species in an acute-care hospital. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1821-3.
7. Grayson ML, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Ruoff KL, De Girolami PC, Ferraro MJ, et al. Increasing resistance to β -lactam antibiotics among clinical isolates of *Enterococcus faecium*: A 22-year review at one Institution. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:2180-4.
8. Enterococcal Study Group, Gordon S, Swenson JM, Jill BC, Pigott NE, Facklam RR, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of *Enterococci* causing infections in the United States. J Clin Microbiol 1992;30:2373-8.
9. Moellering RC Jr. Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992;14:1173-8.
10. MMWR. Nosocomial *Enterococci* resistant to vancomycin United States, 1989-1993. Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:597-9.
11. Clark NC, Cooksey RC, Hill BC, Swenson JM, Tenover FC. Characterization of glycopeptide-resistant *Enterococci* from US Hospitals. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:2311-7.
12. Moellering RC Jr. Problems with antimicrobial resistance in gram-positive cocci. Clin Infect Dis 1998;26:1177-8.
13. Moellering RC Jr. Vancomycin-resistant *Enterococci*. Clin Infect Dis 1998;26:1196-9.
14. Wells VD, Wong ES, Murray BE, Coudron PE, Williams DS,

- Markowitz SM. Infections due to beta-lactamase-producing, high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Ann Intern Med* 1992;116:285-97.
15. Handwerger S, Raucher B, Altarac D. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993;16:750-5.
 16. Patterson JE, Sweeney AG, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, *et al.* An analysis of 110 serious enterococcal infections: Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:191-200.
 17. Edmond MB, Ober JF, Dawson JD. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: Natural history and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1996;23:1234-9.
 18. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, Kramer DJ, Fung JJ, Pinna AD, *et al.* Differences in outcome for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996;22:663-70.
 19. Morfin OR, Heredia CJ, Pinto TD, Rodríguez CJJ, Rodríguez E. *E. faecalis* and *E. faecium* resistance patterns, México. (Abstracto C-260) En programa y abstractos de la 92ª American Society of Microbiology General Meeting 1992:464.
 20. Muñoz TT, Sifuentes OJ, Ponce de León A, Villalobos Y, Ontiveros C, Gómez RC. Identificación y patrón de resistencia en aislados clínicos de enterococos. (Abstracto 59) Programa y resumen 17ª Reunión Anual de la Asociación Mexicana de Infectología, 1992.
 21. Tenover FC, Tokars J, Swenson J, Paul S, Spitalny K, Jarvis W. Ability of clinical laboratories to detect antimicrobial agent-resistant *Enterococci*. *J Clin Microbiol* 1993;31:1695-9.
 22. NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Ninth informational supplement. M100-S9. NCCLS 1999;19.
 23. Moellering RC Jr, Weinberg AN. Studies on antibiotic synergism against enterocci. II. Effect of various antibiotics on the uptake of 14 C-Labelled streptomycin by *Enterococci*. *J Clin Invest* 1971;50:2580-4.
 24. Moellering RC Jr, Korzeniowski OM, Sande MA, Wennersten CB. Species-specific resistance to antimicrobial synergism in *Streptococcus faecium* and *Streptococcus faecalis*. *J Infect Dis* 1979;140:203-8.
 25. Krogstad DJ, Korfhagen TR, Moellering RCJ, Wennersten C, Swartz MN, Perzynski S, *et al.* Aminoglycoside-inactivating enzymes in clinical isolates of *Streptococcus faecalis*: An explanation for antibiotic synergism. *J Clin Invest* 1978;62:480-6.
 26. Moellering RC Jr, Murray BE, Schoenbaum SC, Adler J, Wennersten CB. A novel mechanism of resistance to penicillin-gentamicin synergism in *Streptococcus faecalis*. *J Infect Dis* 1980;141:81-86.
 27. Murray BE, Mederski-Samoraj B. Transferable b-lactamase: A new mechanism for *in vitro* penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. *J Clin Invest* 1983;72:1168-71.
 28. Leclercq R, Deplot E, Doval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157-61.
 29. Murray BE. b-lactamase-producing *Enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2355-9.
 30. Fontana R, Aldegheri M, Ligozzi M, López H, Sucari A, Satta G. Overproduction of a low-affinity penicillin-binding protein and high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1980-3.
 31. Coque TM, Arduino RC, Murray BE. High-level resistance to aminoglycosides: Comparison of community and nosocomial fecal isolates of *Enterococci*. *Clin Infect Dis* 1995;20:1048-51.
 32. Ligozzi M, Pitaluga F, Fontana R. Modification of penicillin-binding protein 5 associated with high-level ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:354-7.
 33. Zervos MJ, Dembinski S, Mikesell T, Schaberg. High-level resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis*: Risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection. *J Infect Dis* 1986;153:1075-83.
 34. MMWR. 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. (No. RR-12):1-13.



JORNADA ANUAL DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Del 5 al 8 de febrero del 2000

Querétaro, Qro.

Informes: Dr. Balmis núm. 148. 2º piso, Col. Doctores, CP 06726. México, DF.
Tel/fax: 5588-0295 y 5588-01-00 ext. 140 y 146.