

Resistencia de los enterococos a los antimicrobianos: implicaciones clínicas

SERGIO ESPARZA AHUMADA,* RAYO MORFÍN OTERO,* EDUARDO RODRÍGUEZ NORIEGA*

RESUMEN

La aparición de *Enterococcus* con múltiples resistencias a los antimicrobianos representa un desafío para la comunidad médica y científica. Durante los últimos 10 años diferentes especies de enterococos han desarrollado resistencia en alto grado a la gentamicina (por medio de la producción de betalactamasas), a los glucopéptidos (como vancomicina y teicoplanina) y a la ampicilina. Los enterococos son patógenos nosocomiales frecuentes y cada vez es más común encontrarlos como comunitarios, lo que dificulta su tratamiento adecuado. *Enterococcus* como *E. faecium* y *E. faecalis* son ejemplos de bacterias que han desarrollado resistencia a casi todos los antimicrobianos disponibles. Los enterococos y los estafilococos resistentes a la meticilina/oxacilina, los neumococos resistentes a la penicilina, los estafilococos coagulasa negativos resistentes a la vancomicina y los *S. aureus* resistentes a la vancomicina, forman el nuevo grupo de bacterias problema, como lo fueron las bacterias gramnegativas en la década de 1970. La emergencia de resistencia transferible en cocos grampositivos, como los enterococos, demandará una mejor vigilancia en el laboratorio y un completo apego a los lineamientos disponibles para prevenir y controlar la diseminación de este tipo de bacterias problema, que frecuentemente provocan infecciones en el ser humano.

Palabras clave: *Enterococcus*, resistencia.

ABSTRACT

The appearance of multiresistant enterococci represent to therapeutic challenge. During the last decade *Enterococcus* species have developed high-level gentamicin resistance, beta-lactamase production, vancomycin and teicoplanin resistance, and high-level ampicillin resistance. The enterococci have become common nosocomial pathogens and problematic community pathogens. *Enterococcus* like *E. faecium* and *E. faecalis* are two of the bacteria that have developed bacterial resistance to almost all available antimicrobial agents. *Enterococcus* has joined methicillin-resistant *Staphylococcus*, penicillin-resistant *Pneumococcus*, vancomycin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*, and vancomycin-resistant *S. aureus* to the new gram-positive problem bacteria, similar to the gram-negative preponderance in the 1970s. The emergence of transferable multiresistance in gram-positive cocci like *Enterococcus* demands better laboratory methods for its detection and a complete adherence to the recommendations for preventing the spread of resistance in bacteria that frequently cause human infections.

Key words: *Enterococcus*, resistance.

INTRODUCCIÓN

Los enterococos son microorganismos grampositivos, anaerobios facultativos, previamente clasificados como estreptococos.¹

El nuevo género *Enterococcus* incorpora a las especies *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. malodoratus*, *E. gallinarum*, *E. hirae*, *E. mundtii*, *E. raffinosus*, *E. solitarius* y *E. pseudoavium*.¹

* Instituto de Patología Infecciosa y Experimental Dr. Francisco Ruiz Sánchez, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Infectología, Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco, México.
Recibido: junio, 1999. Aceptado: agosto, 1999.

La mayor parte de los enterococos tienen una reacción positiva al antisero del grupo D utilizado para clasificar a los estreptococos. En este sistema casi todos los estreptococos reaccionan con los antiseros A, B, C, E, F y G, metodología propuesta en un principio por R. Lancefield¹ para clasificar serológicamente a los estreptococos. Esta clasificación de Lancefield y la sugerida por Sherman en 1937 separaron a los estreptococos en cuatro categorías: piogénicos, viridans, lácticos y enterococos, lo cual fue válido hasta que a través de métodos moleculares de hibridación DNA-DNA y DNA-rRNA se propuso la transferencia de los enterococos a otro género.^{1,2}

El nuevo género, *Enterococcus*, integra a cocos grampositivos que crecen en NaCl al 6.5%, en pH 9.6 y en temperaturas de 10 a 45°C, e incluso algunos pueden vivir 30 minutos a temperaturas de 60°C. Los enterococos hidrolizan esculina en la bilis, así como la L-pirrolidoni-b-naftilamida (PYR).

Los enterococos provocan una variedad de síndromes infecciosos graves y de difícil tratamiento en el ser humano entre los que se incluyen endocarditis, bacteremia, infecciones urinarias, infecciones neonatales, infecciones del sistema nervioso central e infecciones nosocomiales.¹

La resistencia a los antimicrobianos en enterococos no es un problema reciente. Estos microorganismos se caracterizan por tener resistencia intrínseca a los antibióticos betalactámicos, aminoglicósidos, clindamicina y lincomicina descrita en aislamientos realizados en países industrializados, así como en cepas aisladas de regiones primitivas.^{1,3-8}

La resistencia intrínseca a los betalactámicos se debe a una disminución en la afinidad de las llamadas proteínas que ligan penicilinas (PBP); y la resistencia intrínseca a los aminoglicósidos se deriva de una disminución en el ingreso de estos antibióticos.^{1,9}

La resistencia adquirida en los enterococos es un problema emergente de gran importancia. Dicha resistencia es mayor en *E. faecium* y es creciente en los hospitales.⁹⁻¹¹ La resistencia adquirida por los enterococos al cloramfenicol, la clindamicina, la eritromicina y la tetraciclina y la de alto grado ante los aminoglicósidos, así como la producción de betalactamasas por los enterococos y la resistencia a los glicopéptidos (como vancomicina y teicoplanina) ha ocasionado que estos patógenos bacterianos se consideren de suma importancia para el personal de salud encargado del diagnóstico y manejo de estas infecciones.¹²⁻¹⁷

SÍNDROMES INFECCIOSOS PRODUCIDOS POR LOS ENTEROCOCOS

La resistencia intrínseca y la creciente resistencia adquirida a los antimicrobianos en enterococos son características que complican el manejo adecuado de los síndromes producidos por este grupo de bacterias.

Infección nosocomial

Los enterococos resistentes a la gentamicina pueden ser factores que incrementen la morbilidad y mortalidad en pacientes con infecciones nosocomiales.¹⁸ Los enterococos provocan más del 10% de las infecciones

nosocomiales en los países industrializados. En algunos hospitales la resistencia de alto grado a los aminoglicósidos, como la gentamicina, puede llegar a ser superior a 55%.¹⁸ En este tipo de hospitales los enterococos resistentes pueden colonizar diversos sitios anatómicos de los pacientes, las manos del personal de salud y el medio ambiente.¹⁸ Los factores de riesgo inherentes a estos brotes nosocomiales con enterococos resistentes a la gentamicina incluyen principalmente antibioticoterapia previa.¹⁸

Las bacteremias nosocomiales por enterococos son de singular importancia por la relación que tienen con el desarrollo de endocarditis.¹⁹ Por lo general, estas bacteremias son polimicrobianas (42%). El sitio de origen de la bacteremia nosocomial es con frecuencia una infección de herida quirúrgica/quemadura o sepsis intraabdominal. También se relaciona con infección del tracto urinario, catéter intravenoso e infección del tracto biliar.¹⁹ Las endocarditis derivadas de bacteremia nosocomial sólo por enterococos son raras, comparadas con las endocarditis producto de bacteremia comunitaria. La evolución de las bacteremias por enterococos junto con otros microorganismos son más complicadas y se traducen en una mayor mortalidad, en especial si se conjugan con edad avanzada, enfermedad grave y terapia antimicrobiana inadecuada.^{19,20}

Brotes

Además de provocar diversos tipos de infección nosocomial, los enterococos, en especial los resistentes a diversos antimicrobianos (multirresistentes), son responsables de brotes de infecciones nosocomiales.²¹⁻²⁷ Los pacientes afectados son por lo común aquellos que tienen algún factor de riesgo (cuadro 1). Por ejemplo, *E. faecalis* con resistencia alta a la gentamicina ha causado brotes de infección nosocomial en pisos enteros de cirugía y en unidades de quemados.²¹ Los factores de riesgo en esos casos incluyeron tratamiento previo con cefalosporinas o aminoglicósidos, profilaxis preoperatoria con antibióticos, intervención quirúrgica previa y hospitalización prolongada.²¹ En otro reporte, *E. faecalis* resistente a los aminoglicósidos y productor de betalactamasa se diseminó rápidamente dentro de una unidad quirúrgica pediátrica; se consideró como un factor independiente de riesgo la transmisión por las manos de una enfermera portadora (gastrointestinal) del *E. faecalis*.²² En este brote, el control se obtuvo al transferir de trabajo a la enfermera. Otros factores de riesgo concomitantes fueron la estancia

Cuadro 1. Factores de riesgo para infecciones con enterococo resistente a la vancomicina (EVR)

-
- Antibioticoterapia previa:
Vancomicina, ceftazidima, cefalosporinas, aminoglicósidos, ciprofloxacina, aztreonam.
 - Duración de la hospitalización.
 - Enfermedad de base grave.
 - Neutropenia.
 - Hospitalización previa.
 - Colonización intestinal.
 - Días en unidad de cuidados intensivos.
 - Proximidad con otro caso o con personal de salud responsable de otro caso.
-

en la unidad pediátrica y recibir eritromicina y neomicina como profilaxis preoperatoria de cirugía intestinal.²²

Otros brotes nosocomiales se han caracterizado por la resistencia del enterococo a la vancomicina.²³⁻²⁶ En un brote que ocurrió en una unidad de cuidados intensivos médico-quirúrgica, nueve pacientes se infectaron o colonizaron con *E. faecium* resistente a la vancomicina. Los factores de riesgo referidos en este caso fueron tratamiento previo con ceftazidima y un número mayor de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos.²³

En otro brote de duración prolongada (36 meses, 1990-1992) se identificaron 213 aislamientos de enterococo resistente a la vancomicina, de un total de 2,812 aislamientos durante dicho periodo. En este episodio, la resistencia creciente a la vancomicina en *E. faecium* se inició en 1990 (resistencia de 16% en 1990, 38% en 1991, 74% en 1992), sin cambios en la resistencia a la vancomicina en *E. faecalis*. Los factores de riesgo incluyeron cirugía abdominal, uso previo de múltiples antibióticos y exposición previa a la vancomicina.²⁶

En otro reporte se informó que en una unidad de oncología de adultos se aisló *E. faecium* con el gen de resistencia *van A*. En este suceso todos los pacientes con bacteremia tenían un aislamiento resistente en las heces o en cultivo de la región perianal.²⁴ El tratamiento con ampicilina y un aminoglicósido fue ineficaz en cuatro de siete pacientes. La resistencia a la vancomicina y a otros antimicrobianos (como las quinolonas) en *E. faecium* es un fenómeno que puede transferirse a través de la diseminación del gen *van B*, lo cual es un acontecimiento cada día más común.²⁵ En ocasiones, los brotes pueden ser producto de *E. faecium* resis-

te a múltiples antibióticos, lo que complica más aún su manejo.²⁷ La prevalencia de colonización por enterococos resistentes a la vancomicina y su relación con el uso de antibióticos debe ser vigilada en todos los hospitales donde se use la vancomicina sin ningún control,²⁸ con el propósito de prevenir brotes de infección nosocomial causados por esta problemática bacteria.

Endocarditis

El manejo de las endocarditis provocadas por enterococos sigue siendo motivo de controversias.^{1,29} Por lo común, su tratamiento se basa en una combinación de antibióticos, aunque algunas pueden responder a la monoterapia antimicrobiana; algunos aminoglicósidos son superiores a otros y se desconoce la duración más adecuada del tratamiento antimicrobiano.³⁰ Las endocarditis causadas por enterococos pueden ocurrir en válvulas naturales o artificiales. La frecuencia y mortalidad es regularmente similar entre las endocarditis de los dos tipos de válvula y la mayor parte (69%) se pueden curar sólo con antibioticoterapia sin requerir intervención quirúrgica.³⁰

Los enterococos se identifican en 5 a 20% de las endocarditis. La mayor parte de los aislamientos son *E. faecalis*, aunque también otras especies pueden causar esta enfermedad.^{1,29} Las endocarditis causadas por enterococos afectan en especial a los individuos mayores de 65 años, y raramente ocurren en sujetos menores de esa edad. Además, pueden desarrollarse en válvulas sin daño previo, y la sola presencia de un enterococo resistente indica la prolongación del tratamiento por lo menos seis semanas más.²⁹

Bacteremia por enterococos

Las bacteremias primarias, es decir, las relacionadas con un catéter intravenoso o intraarterial o cáncer de colon, son el sitio principal de infección grave causada por enterococos. Otras infecciones menos frecuentes relacionadas con bacteremia originada por este patógeno son endocarditis, tromboflebitis séptica, colangitis, pancreatitis, infección urinaria, absceso perinéfrico, infecciones de la piel, las partes blandas, los huesos y las articulaciones, pleuropulmonares y del sistema nervioso central, así como su controvertida participación como patógenos en infecciones intraabdominales y de heridas quirúrgicas.³¹⁻³³

Las bacteremias por enterococos son causadas más frecuentemente por *E. faecalis*, sin embargo en los últimos años se ha dado un incremento persistente y considerable de bacteremias por *E. faecium*.³⁴⁻³⁷ Es

más probable que ocurra la bacteremia por este patógeno en pacientes graves con fiebre e hipotermia o daño multiorgánico (del sistema nervioso central, cardiovascular o pulmonar) que la bacteremia por *E. faecalis* en enfermos con menos complicaciones.³⁴ Los factores de riesgo relacionados con la bacteremia por *E. faecium* que incrementan la mortalidad incluyen adquisición nosocomial, cáncer, neutropenia, insuficiencia renal, terapéutica presente con corticoides y tratamiento previo con antimicrobianos de amplio espectro.³⁴

Con frecuencia la bacteremia por enterococos puede ser causada por una bacteria resistente a los glicopéptidos (como vancomicina) o con nuevos mecanismos de resistencia.³⁵⁻³⁸ La mortalidad derivada de una bacteremia por un enterococo resistente a la vancomicina (EVR) es de 17-100%. En una serie reciente la mortalidad fue de 67%, comparada con 30% en testigos y precedida por el síndrome de sepsis severa y choque séptico.³⁵ Las bacteremias causadas por EVR ocurren, por lo común, en pacientes inmunodeficientes o con trasplante de hígado, y son infecciones con una alta mortalidad cuando la terapéutica antimicrobiana no es adecuada.^{36,39} Los factores de riesgo principales para bacteremia por EVR incluyen días previos con antibioticoterapia, neutropenia, insuficiencia renal y tratamiento previo con vancomicina y metronidazol.³⁷

DETECCIÓN EN EL LABORATORIO

Al igual que para otros tipos de bacterias problema, la identificación rápida y acertada de los *Enterococcus* sp es crucial para controlar y tratar adecuadamente los síndromes infecciosos causados por estas bacterias.⁴⁰⁻⁴⁸ La identificación preliminar se basa en la apariencia en la tinción de Gram, colonias en el cultivo, capacidad para hidrolizar esculina con bilis y crecimiento en NaCl al 6.5%. Sin embargo, algunos enterococos requieren 48 horas de incubación, tiempo inadecuado cuando se trata de un *Enterococcus* o un *Streptococcus* sp. A esto se agrega que los estreptococos del grupo A pueden hidrolizar PYR, problema que posiblemente se solucione con antisero para estreptococo del grupo A negativo, apariencia en la tinción de Gram y una prueba de PYR positiva. Pero aun así algunos *Lactococcus*, *Aerococcus*, *Pediococcus* y *Leuconost* spp pueden provocar confusión al dar positivo en una o más de las pruebas básicas para identificar enterococos. La utilización de siete pruebas de laboratorio: apariencia en la tinción de Gram, antígeno D positivo, reacción de

Bilis-esculina positiva, crecimiento en caldo con NaCl al 6.5%, susceptibilidad a la vancomicina, gas de la glucosa y prueba de PYR positiva, diferenciará la mayor parte de los *Enterococcus* de *Lactococcus* y *Leuconost*. Más adelante, por medio de pruebas bioquímicas con manitol, sorbitol, glucosa y arginina pueden identificarse las diferentes especies del género *Enterococcus*.^{40,42} Pero a pesar de esta metodología, detectar la resistencia, en especial a la vancomicina, es un reto para el laboratorio de microbiología.^{41,43-47} A partir de 1989, los puntos de corte modificados para interpretar las pruebas de difusión con disco ayudaron a resolver parcialmente el problema.⁴¹ Otros métodos incluyen sistemas automatizados⁴³ y nuevos puntos de corte.⁴⁵

Los laboratorios de microbiología clínica deben tener la metodología básica para detectar la resistencia a los antimicrobianos, en especial a la vancomicina, en estos tiempos de multirresistencia en enterococos.^{44,46,47} En países industrializados como Estados Unidos, un número importante de laboratorios no detectaron la resistencia aun con el uso de diferentes sistemas automatizados para detectarla en enterococos, que incluían Vitek, MicroScan, Unisept, Autobac, MicroMedia y pruebas de difusión en disco.⁴⁴ En relación con la resistencia a la vancomicina en el laboratorio, un método reconocido es utilizar agar Mueller-Hinton o agar cerebro-corazón, este último con 6 mcg/ml de vancomicina; al parecer es el mejor método, a pesar de requerir más tiempo que otras opciones.^{46,47} Los enterococos pueden ser resistentes a la penicilina y ampicilina por la producción de proteína de unión a la penicilina de baja afinidad y, menos frecuente, por la producción de betalactamasas. Estas cepas productoras de betalactamasas se pueden detectar en el laboratorio a través del disco de nitrocefina.¹ La resistencia a concentraciones altas de aminoglicósidos se identifican utilizando inicialmente discos de gentamicina de 120 microgramos y estreptomina de 300 microgramos y, en caso de existir resistencia, se puede confirmar con pruebas de dilución en agar o caldo, con concentraciones de gentamicina de 500 mcg/ml en caldo y 2,000 mcg/ml en agar.

RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

La resistencia intrínseca que los *Enterococcus* sp tienen ante los antibióticos betalactámicos y los aminoglicósidos dio lugar a nuevas alternativas terapéuticas a partir

Cuadro 2. Evolución histórica de la resistencia a los antimicrobianos en enterococos

Año	Suceso
1970	Resistencia de alto grado a los aminoglicósidos.
1982	Resistencia a la ampicilina.
1983	Producción de betalactamasas.
1987	Primer brote de infección por enterococos productores de betalactamasas.
1986-1988	Resistencia a los glicopéptidos.
1989	Resistencia elevada a la penicilina y ampicilina.

de la década de 1970.⁴⁹⁻⁵³ El gran impulso se dio en la búsqueda de sinergia entre los antibióticos betalactámicos y los aminoglicósidos.^{49,50} Pero pronto se descubrieron nuevos mecanismos de resistencia, aun para combinaciones de antibióticos (cuadro 2). En un reporte de 1980 se describe una falla terapéutica con ampicilina y gentamicina en el tratamiento de una endocarditis por *E. faecalis*. El microorganismo resistió a la penicilina-ampicilina más gentamicina, pero fue sensible a la combinación de alguno de estos betalactámicos con la tobramicina. La explicación de esa resistencia se derivó de la disminución en la penetración de la gentamicina, pero no para la tobramicina con penicilina.⁵¹

Otros sucesos ocurrieron con rapidez. En 1983 se describió por primera vez resistencia de alto grado a la gentamicina en Estados Unidos: se aislaron nueve *E. faecalis* con resistencia a todos los aminoglicósidos, resistencia que fue transferible por conjugación.⁵² Un año después se informó de la resistencia a la estreptomina en enterococos en los ribosomas.⁵³

En la década de 1980, se reconoció también la producción de betalactamasas por parte de los enterococos.⁵⁴ La betalactamasa producida por los enterococos tiene similitudes con la de los estafilococos, ya que trabaja mejor contra las penicilinas, las ampicilinas y las ureidopenicilinas; tiene acción moderada contra la ticarcilina y no tiene efectos contra las cefalosporinas, el imipenem o las penicilinas (como meticilina).⁵⁵ La producción de betalactamasas por los enterococos no es inducible, como en los estafilococos. La actividad de la betalactamasa producida por los enterococos se inhibe por la acción de los inhibidores de betalactamasas, como clavulanato, sulbactam o tazobactam. Los

enterococos productores de betalactamasas se han reportado en infecciones aisladas, al igual que en brotes nosocomiales importantes.^{22,25} En el primer brote de infecciones por enterococos productores de betalactamasa reportado en la literatura,²² una cantidad importante de pacientes (>75%) fueron colonizados en sus heces con este tipo de bacteria. Estos enterococos tenían además resistencia alta a la gentamicina.

A partir del final de la década de 1980 y durante el decenio de 1990, se desarrolló el problema de los enterococos resistentes a los glicopéptidos (como la vancomicina y la teicoplanina).^{1,10} La resistencia a los glicopéptidos en algunos enterococos se describió en 1969 y en 1973, aunque hubo dudas en cuanto a si estos aislamientos eran realmente enterococos u otro tipo de bacteria con resistencia intrínseca a la vancomicina.⁵⁶ La resistencia a la vancomicina y teicoplanina transmitida por plásmidos fue descrita en dos aislamientos clínicos de enterococos realizados en Francia en 1986.⁵⁶ La resistencia a este grupo de antibióticos puede ser de dos tipos: la llamada resistencia a la vancomicina de alto grado (CIM para vancomicina \geq 64 microgramos por mililitro y para teicoplanina \geq 16), transferible, es inducida por la vancomicina y la teicoplanina y puede encontrarse en *E. faecium* y *E. faecalis*; el otro tipo de resistencia es la de bajo grado (CIM para vancomicina de 16-32 microgramos por mililitro y de 0.5 para teicoplanina), la cual no es transferible y sólo es inducida por la vancomicina.^{10,57}

Los enterococos resistentes a los glicopépticos sustituyen a un precursor del peptidoglicán (d-Ala-d-Ala) por d-Ala-d-Lac, que es sintetizado a través de una ligasa (VanA) y una dehidrogenasa (VanH), material genético de resistencia mediado por un transposón (Tn1546). Esta sustitución impide la unión de los glicopéptidos a los componentes de la pared celular, permitiendo la polimerización del peptidoglicán y la formación de pared celular normal.⁵⁸ La transferencia de estos genes de resistencia de enterococos a otro tipo de bacterias es un problema inminente, con la consecuente aparición de resistencia en patógenos sensibles.⁵⁶⁻⁵⁹

En los últimos años la resistencia a la vancomicina se ha relacionado con resistencia a la penicilina y problemas para seleccionar el tratamiento adecuado para los pacientes infectados con alguna de las variedades de resistencia encontradas en enterococos,⁶⁰⁻⁶⁷ así como con alta resistencia a los aminoglicósidos en la comunidad y nuevos cambios en las proteínas que ligan penicilina.⁶⁸⁻⁷⁰

TRATAMIENTO

Es obvio, ante los cambios tan dramáticos ocurridos en la resistencia de enterococos a diferentes antibióticos, el hecho de identificar rápida y acertadamente a estos microorganismos, así como individualizar el tratamiento con base en los resultados de pruebas de susceptibilidad *in vitro*.⁷¹⁻⁷⁴

La terapéutica de infecciones causadas por bacterias resistentes a los aminoglicósidos es limitada, pero puede iniciarse con ampicilina a dosis de 12-16 g/día durante 8 a 12 semanas. El tratamiento con vancomicina o teicoplanina es menos efectivo, ya que estos antibióticos son bacteriostáticos y no bactericidas. En tanto, el manejo combinado con ampicilina y un aminoglicósido puede intentarse con tobramicina o amikacina cuando el enterococo es resistente a la gentamicina.

El tratamiento de infecciones por enterococos resistentes a las penicilinas y a la vancomicina, pero susceptibles a los aminoglicósidos, sólo puede hacerse con combinaciones de antimicrobianos en las que se incluyan penicilina a dosis alta y un aminoglicósido, ampicilina a dosis altas y un aminoglicósido o teicoplanina y un aminoglicósido cuando exista susceptibilidad a este glicopéptido. En ocasiones, ante resistencia alta a la ampicilina, vancomicina y teicoplanina, se pueden utilizar las combinaciones de ciprofloxacina y gentamicina, ciprofloxacina y rifampicina o tratamiento triple con ciprofloxacina, gentamicina y rifampicina o vancomicina, ampicilina y gentamicina.

Cuando el enterococo produce betalactamasas y resiste los aminoglicósidos, el tratamiento puede ser con ampicilina y un inhibidor de las betalactamasas.

El manejo de la infección por enterococos resistentes a las penicilinas, glicopéptidos y aminoglicósidos es extremadamente difícil y sólo puede intentarse con antibióticos como cloramfenicol, doxiciclina en combinación con rifampicina o vancomicina o con los nuevos antibióticos como las oxazolidinonas.⁷⁴ En infecciones por enterococo del tracto urinario se puede utilizar nitrofurantoina, ya que la resistencia de la bacteria a este compuesto es menor a 10%. Por lo general, existe susceptibilidad *in vitro* para trimetoprim/sulfametoxazol en enterococos; sin embargo, suele ser ineficaz su actividad *in vivo*, ya que estas bacterias utilizan fuentes exógenas de folatos y pueden bloquear la actividad de estos antibióticos.

Cuadro 3. Prevención y control de la transmisión nosocomial de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV)

- Notificar al personal de salud del área donde ocurrió el aislamiento (EVR).
- Informar al personal de salud involucrado las políticas para manejar a los pacientes colonizados o infectados con EVR.
- Establecer procedimientos y resultados.

CONTROL Y PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR ENTEROCOCOS CON MULTIRRESISTENCIA

La problemática terapéutica ocasionada por la resistencia intrínseca y adquirida por *Enterococcus* sp se complicó a partir de 1989, cuando se detectó un incremento rápido en la colonización e infección nosocomial por enterococos resistentes a la vancomicina.^{13,75} La resistencia inducida por el contacto previo con la vancomicina ocurre durante el uso oral o parenteral de la vancomicina y después del uso profiláctico, empírico o dirigido. La utilización inadecuada de la vancomicina, así como de otros antibióticos en los hospitales, es un factor que participa en la aparición de resistencia a la vancomicina.⁷⁶⁻⁸⁰

Cuando se detecta resistencia a la vancomicina en bacterias grampositivas, como enterococos, se deben instrumentar las medidas existentes para prevenir y controlar la transmisión nosocomial de estos patógenos. Los tres puntos básicos (cuadro 3) son: 1. Comunicar al personal de salud cualquier aislamiento individual o brote; 2. Educar sobre las políticas de pacientes colonizados o infectados; y 3. Establecer un sistema particular de vigilancia.⁷⁵ Los pacientes colonizados o infectados deben ser aislados y manejarse con guantes y bata (cuadro 4). De la misma manera como se eduque al personal de salud involucrado en el manejo de un paciente infectado o colonizado, debe instruirse al paciente, a sus familiares y al personal de salud que continuará el tratamiento ambulatorio (cuadro 5).

Cuadro 4. Medidas de aislamiento para prevenir la transmisión del paciente por enterococos resistentes a la vancomicina (EVR)

- Cuarto privado.
- Uso de guantes (limpios y no estériles) al entrar al cuarto.
- Bata: a) contacto extremo, b) incontinente, c) diarrea, secreciones, colostomía.
- Retirar la bata y los guantes antes de salir del cuarto y lavarse las manos con jabón antiséptico.
- Uso personal de termómetro y estetoscopio.
- Cultivos rectales a otros pacientes cercanos.

Cuadro 5. Otras medidas para prevenir y controlar la transmisión de enterococos resistentes a la vancomicina (EVR)

- Búsqueda de pacientes recientemente infectados o colonizados con EVR.
- Decidir cuándo el paciente infectado o colonizado con EVR puede prescindir de las medidas de aislamiento.
- Seguimiento prolongado al salir del hospital de los colonizados con EVR.

CONCLUSIONES

Las infecciones causadas por enterococos son por lo regular graves y difíciles de tratar por la resistencia intrínseca, adquirida y la multirresistencia que estas bacterias tienen ante múltiples antimicrobianos.

El personal de los laboratorios de microbiología clínica tiene que estar alerta para identificar correctamente el género y la especie de estos patógenos gram-positivos, así como para reconocer rápidamente la resistencia a los antimicrobianos comúnmente usados para su tratamiento.

En los últimos 30 años los enterococos evolucionaron para convertirse en una de las primeras bacterias patógenas del ser humano, para las cuales no se cuenta con un tratamiento adecuado disponible en la actualidad (cuadro 2).

Los enterococos multirresistentes no son un fenómeno exclusivo nosocomial, ya que pueden afectar dramáticamente a la comunidad, al personal no dedicado a la salud y a los animales.^{11,15,68,81,82}

El tratamiento de las infecciones causadas por los enterococos dependerá, por lo tanto, de la resistencia detectada, ya que la terapéutica es diferente cuando el enterococo es resistente sólo a los aminoglicósidos, a la penicilina o a la vancomicina, al igual que cuando es susceptible a los aminoglicósidos, produce betalactamasas o es resistente a la vancomicina, a la penicilina y a los aminoglicósidos.

Para finalizar sólo resta destacar que cuando el problema de resistencia en enterococos aparezca en un hospital, debe considerarse como una emergencia y será indispensable ajustarse a las normas básicas para controlarlo y evitar su diseminación.

REFERENCIAS

1. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. Clin Microbiol Rev 1990;3:46-65.
2. Sherman JM. The *Streptococci*. Bacteriol Rev 1937;1:3-97.
3. 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.
4. 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.
5. Eliopoulos GM, Wennersten C, Moellering RC Jr. Resistance to beta-lactam antibiotics in *Streptococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1982;22:295-301.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Grayson ML, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Ruoff KL, De Girolami PC, Ferraro MJ, et al. Increasing resistance to beta-lactam antibiotics among clinical isolates of *Enterococcus faecium*: A 22-year review at one Institution. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:2180-4.
10. Courvalin P. Resistance of *Enterococci* to glycopeptides. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2291-6.
11. Gordon S, Swenson JM, Jill BC, Pigott NE, Facklam RR, Enterococcal Study Group, 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.
12. Moellering RC Jr. Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992;14:1173-8.
13. MMWR. Nosocomial *Enterococci* resistant to vancomycin, United States, 1989-1993. Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:597-9.
14. Murray BE. Vancomycin-resistant *Enterococci*. Am J Med 1997;102:284-93.
15. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant *Enterococci*. Emerg Infect Dis 1998;4:37-47.
16. Moellering RC Jr. Vancomycin-resistant *Enterococci*. Clin Infect Dis 1998;26:1196-9.
17. Moellering RC Jr. Problems with antimicrobial resistance in gram-positive. Clin Infect Dis 1998;26:1177-8.
18. Zervos MJ, Kauffman CA, Therasse PM, Bregman AG, Mikesell TS, Schaberg DR. Nosocomial infection by gentamicin-resistant *Streptococcus faecalis*: An epidemiologic study. Ann Intern Med 1987;106:687-91.
19. Maki DG, Agger WA. Enterococcal bacteremia: Clinical features, the risk of endocarditis, and management. Medicine (Baltimore) 1988;67:248-69.
20. Gullberg RM, Homann SR, Phair JP. Enterococcal bacteremia: Analysis of 75 episodes. Rev Infect Dis 1989;11:74-85.
21. Zervos MJ, Dembinski S, Mikesell T, Schaberg DR. High-level resistance to gentamicin in *Streptococcus faecalis*: Risk factors and evidence for exogenous acquisition of infection. J Infect Dis 1986;153:1075-83.
22. Rhinehart E, Smith N, Wennersten C, Gorss E, Freeman J, Eliopoulos GM, et al. Rapid dissemination of beta-lactamase-

- producing aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecalis* among patients and staff on an infant and toddler surgical ward. *N Engl J Med* 1990;323:1814-8.
23. Livornese LL Jr, Dias S, Samel C, Romanowski B, Taylor S, May P, *et al.* Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 1992;117:112-6.
24. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C, Carbonaro C, Tenover FC, Issah A, *et al.* Outbreak of vancomycin, ampicillin, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1363-7.
25. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Servos MJ, Potter-Bynoe G, Sherman CB, *et al.* Outbreak of multi-drug resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994;32:1148-53.
26. Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, Herrington JA, Gianarkis DG, Thurberg BE, *et al.* Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococci*. *J Clin Microbiol* 1993;31:1280-5.
27. 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.
28. Tokars JI, Satake S, Rimland D, Carson L, Miller ER, Millum E, *et al.* The prevalence of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* at a veterans affairs institution. *Infect Control Hosp. Epidemiol* 1999;20:171-5.
29. Megran DW. Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992;15:63-71.
30. Rice LB, Calderwood SB, Eliopoulos GM, Farber BF, Karchmer AW. Enterococcal endocarditis: A comparison of prosthetic and native valve disease. *Rev Infect Dis* 1991;13:1-7.
31. 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.
32. Stevenson KB, Murray EW, Sarubbi FA. Enterococcal meningitis: Report of four cases and review. *Clin Infect Dis* 1994;18:233-9.
33. Nichols RE, Muzik AC. Enterococcal infections in surgical patients: The mystery continues. *Clin Infect Dis* 1992;15:72-76.
34. Noskin GA, Peterson LR, Warren JR. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: Acquisition and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;20:296-301.
35. Edmond MB, Ober JF, Dawson JD. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: Natural history and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1996;23:1234-9.
36. 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.
37. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: Risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:318-23.
38. 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.
39. Papanicolaou GA, Meyer RR, Meyer J, Mendelson MH, Tou W, Emre S, *et al.* Nosocomial infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: Risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis* 1996;23:760-6.
40. Facklam RR, Collins MD. Identification of *Enterococcus* species isolated from human infection by a conventional test scheme. *J Clin Microbiol* 1989;27:731-4.
41. Swenson JM, Hill BC, Thornsberry C. Problems with the disk diffusion test for detection of vancomycin resistance in *Enterococci*. *J Clin Microbiol* 1989;27:2140-2.
42. Ruoff KL, De la Maza L, Murtagh MJ, Spargo JD, Ferraro MJ. Species identities of *Enterococci* isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1990;28:435-7.
43. Sahn DF, Olsen L. *In vitro* detection of enterococcal vancomycin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1846-8.
44. Tenover FC, Tokars J, Swenson J, Paul S, Spitalny K, Jarvis WR. Ability of clinical laboratories to detect antimicrobial agent-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993;31:1695-9.
45. Swenson JM, Ferraro MJ, Sahn DF, Charache P, Tenover FC. National Committee for Clinical Laboratory Standards Working Group on *Enterococci*: New vancomycin disk diffusion breakpoints for *Enterococci*. *J Clin Microbiol* 1992;30:2525-8.
46. Swenson JM, Clark NC, Ferraro MJ, Sahn DF, Doern G, Pfaller MA, *et al.* Development of a standardized screening method for detection of vancomycin-resistant *Enterococci*. *J Clin Microbiol* 1994;32:1700-4.
47. Edberg SC, Hardalo CJ, Kontnick C, Campbell S. Rapid detection of vancomycin-resistant. *J Clin Microbiol* 1994;32:2182-4.
48. Satake S, Clark N, Rimland D, Nolte FS, Tenover FC. Detection of vancomycin-resistant *Enterococci* in fecal samples by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1997;35:2325-30.
49. Moellering RC Jr, Weinberg AN. Studies on antibiotic synergism against enterococci. II. Effect of various antibiotics on the uptake of 14 C-Labelled streptomycin by *Enterococci*. *J Clin Invest* 1971;50:2580-4.
50. Krogstad DJ, Korfhagen TR, Moellering RC Jr, 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.
51. 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.
52. Mederski-Samoraj BD, Murray BE. High-level resistance to gentamicin in clinical isolates of *Enterococci*. *J Infect Dis* 1983;147:751-7.
53. Eliopoulos GM, Farber BF, Murray BE, Wennersten C, Moellering RC Jr. Ribosomal resistance of clinical enterococcal isolates to streptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:398-9.
54. 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.
55. Murray BE. b-lactamase-producing *Enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2355-9.
56. 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.

57. Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Courvalin P. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:10-15.
58. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in *Enterococci*. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1563-71.
59. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992;72:195-8.
60. Handwerger SD, Pearlman C, Altarac D, McAuliff V. Concomitant high-level vancomycin and penicillin resistant in clinical isolates of *Enterococci*. Clin Infect Dis 1992;14:655-61.
61. Shlaes DM, Etter L, Gutmann L. Synergistic killing of vancomycin-resistant *Enterococci* of classes A, B, and C by combinations of vancomycin, penicillin, and gentamicin. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:776-9.
62. Cercenado E, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Moellering RC Jr. Absence of synergistic activity between ampicillin and vancomycin against highly vancomycin-resistant *Enterococci*. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2526-8.
63. Yao JDC, Thauvin-Eliopoulos C, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr. Efficacy of teicoplanin in two dosage regimens for experimental endocarditis caused by a β -lactamase-producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:827-30.
64. Lavoie SR, Wong ES, Coudron PE, Williams DS, Markowitz SM. Comparison of ampicillin-sulbactam with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to a β -lactamase-producing, highly gentamicin-resistant isolate of *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1447-51.
65. Hayden MK, Koenig GI, Trenholme GM. Bactericidal activities of antibiotics against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* blood isolates and synergistic activities of combinations. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1225-9.
66. Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, Sahn DF. *In vitro* development of teicoplanin resistant in a vanB *Enterococcus faecium* isolate. J Infect Dis 1993;167:1224-7.
67. Gutmann L, Al-Obeid S, Billot-Klein D, Guerrier ML, Collatz E. Synergy and resistance to synergy between β -lactam antibiotics and glycopeptides against glycopeptide-resistant strains of *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:824-9.
68. 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.
69. Signoretti C, Boaretti M, Canepari P. Cloning, sequencing and expression in *Escherichia coli* of the low-affinity penicillin-binding protein of *Enterococcus faecalis*. FEMS Microbiol Lett 1994;123:99-106.
70. 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.
71. Norris A, Reilly JP, Edelstein PH, Brennan PJ, Schuster MG. Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. Clin Infect Dis 1995;20:1137-44.
72. Schmit JL. Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review. Clin Infect Dis 1992;15:302-6.
73. Eliopoulos GM, Wennersten CB, Cole G, Moellering RC Jr. *In vitro* activities of new oxazolidinone antimicrobial agents against *Enterococci*. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1745-7.
74. Moellering RC Jr. A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria. Ann Intern Med 1999;130:155-7.
75. 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.
76. Ena J, Dick RW, Jones RN, Wenzel RP. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. A 10-year study. JAMA 1993;269:598-602.
77. Sinkowitz RL, Keyserling HI, Walker TJ, Jarvis WR. The epidemiology of vancomycin usage at a childrens hospital, 1993-1995. J Pediatr Infect Dis 1997;16:485-9.
78. Jarvis WR. Epidemiology, appropriateness, and cost of vancomycin use. Clin Infect Dis 1998;26:1200-3.
79. Perl TM. The threat of vancomycin resistance. Am J Med 1999;106 (5a):26s-37s.
80. Armstrong-Evans M, Litt M, McArthur MA, Willey B, Cann D, Liska S, et al. Control of transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a long-term-care facility. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:312-7.
81. Murray BE, Singh KV, Markowitz SM, Lopardo HA, Patterson JE, Zervos MJ, et al. Evidence for clonal spread of a single strain of β -lactamase-producing *Enterococcus (Streptococcus) faecalis* to six hospitals in five states. J Infect Dis 1991;163:780-8.
82. Van den Bogaard AE, Jensen LB, Stobberingh EE. Vancomycin-resistant *Enterococci* in turkeys and farmers. N Engl J Med 1997;337:1558-9.

