

Enterococos resistentes a vancomicina. Un problema emergente en Uruguay

Dres. Cristina Bazet*, Julio Blanco†, Verónica Seija‡,
Rosario Palacio‡

Departamento de Laboratorio de Patología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República Oriental del Uruguay. Laboratorio Central del Hospital Pasteur. Ministerio de Salud Pública. Montevideo, Uruguay

Resumen

En las dos últimas décadas los enterococos han pasado de ser considerados comensales de baja patogenicidad a convertirse en una importante causa de infección intrahospitalaria. Por ser cocos grampositivos, anaerobios facultativos y catalasa negativos, en el pasado se los consideró como pertenecientes al género *Streptococcus*; sin embargo, estudios genéticos marcaron claras diferencias, por lo cual a partir de la década de 1980 se constituyeron como un nuevo género llamado *Enterococcus*. Presentan resistencia antibiótica intrínseca de bajo nivel a betalactámicos y aminoglucósidos. Pueden adquirir resistencia de alto nivel a los mismos grupos de antibióticos y además han adquirido resistencia a glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina). Este se presenta, actualmente, como el gran problema de resistencia emergente en este género, particularmente en *Enterococcus faecium*. Se han reportado siete genotipos de resistencia a glicopéptidos denominados *vanA* a *vanG*, de los cuales hasta el momento sólo dos (*vanA* y *vanB*) tienen impacto clínico por su capacidad de transferencia entre especies y géneros diferentes. Las infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) se producen casi exclusivamente a nivel hospitalario. Los tres primeros casos de este tipo detectados en Uruguay fueron aislados de una colonización urinaria, una infección intraabdominal polimicrobiana y una endocarditis infecciosa. La circulación de cepas de ERV en un centro de salud obliga a implementar medidas de vigilancia activa para identificar los reservorios y así hacer posible las medidas de control de la diseminación cruzada. El objetivo de esta comunicación ha sido la notificación de aislamientos de *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina en nuestro medio, acompañada de una actualización del tema que permite comprender el significado, la trascendencia de lo informado y las medidas de control que se plantean.

Palabras clave: ENTEROCOCCUS - efectos de drogas.
RESISTENCIA A LA VANCOMICINA.

* Profesora Agregada del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica. Repartición Microbiología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

† Profesor Adjunto del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica. Repartición Microbiología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

‡ Asistentes del Departamento de Laboratorio de Patología Clíni-

ca. Repartición Microbiología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dra. Cristina Bazet
Miguel Barreiro 3210. CP 11300. Montevideo-Uruguay.
E-mail: bazet@internet.com.uy

Recibido: 18/3/04.

Aceptado: 22/2/05.

Introducción

Los enterococos han pasado de ser considerados como comensales de baja patogenicidad a convertirse en una importante causa de infección hospitalaria. En Estados Unidos constituyen la tercera causa de infección hospitalaria y de bacteriemia^(1,2). En América Latina, datos del Programa SENTRY de vigilancia de resistencia los ubican en el octavo lugar como causa de bacteriemia y en el cuarto como causa de infección urinaria y de sitio quirúrgico⁽³⁾. En las dos últimas décadas han incrementado su frecuencia de aislamiento así como han ido adquiriendo mecanismos de resistencia a la mayoría de los antimicrobianos disponibles. Como resultado de esto, se han convertido en un reto para quienes se enfrentan al tratamiento de una infección grave causada por estos agentes. La aparición de resistencia a glicopéptidos ha alarmado a la comunidad científica por varias razones. Primero, la resistencia a vancomicina deja pocas opciones terapéuticas para su tratamiento. Segundo, ya se han encontrado aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* que portan el genotipo *vanA* proveniente de *Enterococcus*⁽⁴⁾. Tercero, los estudios epidemiológicos muestran diferentes presiones de selección para la emergencia de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) en Estados Unidos y Europa; sin embargo, en ambos sitios las clonas resistentes muestran la misma rápida diseminación. Por último, el escaso éxito de las medidas de prevención y estrategias para contener la resistencia demuestran la dificultad para limitar el problema una vez establecido^(5,6). La aparición de los tres primeros aislamientos de ERV en nuestro país, nos llevó a realizar una revisión del tema poniendo énfasis en los mecanismos de resistencia, la situación de Uruguay y las medidas necesarias para contener la diseminación de cepas resistentes.

Ubicación taxonómica, habitat y espectro de infecciones enterocóccicas

Los enterococos son cocos grampositivos, anaerobios facultativos, catalasa negativos y la mayoría aglutinan con anticuerpos específicos para el grupo D de Lancefield. Debido a estas características, durante largo tiempo se los consideró como pertenecientes al género *Streptococcus*; sin embargo, estudios genéticos marcaron claras diferencias con este género, por lo cual a partir de la década de 1980 los enterococos se constituyeron como un nuevo género llamado *Enterococcus* e integrado por 16 especies⁽²⁾. En el hombre la mayoría de las infecciones son producidas por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Las otras especies rara vez están implicadas en la patología infecciosa humana. Son bacterias ubicuas; se encuentran en agua, suelos, alimentos e integran la flora

normal del hombre y de los animales, donde residen en el tracto digestivo y genital. Pueden producir infecciones de origen comunitario pero principalmente son agentes de infecciones hospitalarias. Las infecciones enterocóccicas fueron clásicamente consideradas como de origen endógeno; sin embargo, se ha demostrado también la transmisión cruzada de cepas dentro de un hospital, así como la transmisión interhospitalaria^(7,8). Las infecciones más frecuentes son las urinarias, de sitio quirúrgico, intraabdominales y pélvicas, endocarditis y bacteriemias sin foco aparente. Las infecciones urinarias son raras en jóvenes sanos, ocurren en ancianos, debilitados, cateterizados o tratados previamente, o ambos, con antibióticos (ATB). Cuando se aíslan de procesos abdominales, en general asociados con otros microorganismos, su significación patológica no es clara. Como agentes etiológicos de endocarditis se sitúan en tercer lugar luego de los *Streptococcus* del grupo *viridans* y de los *Staphylococcus spp.*⁽⁹⁾. En un tercio, aproximadamente, de las bacteriemias comunitarias existe compromiso endocárdico, lo cual es una rareza cuando la bacteriemia es de origen hospitalario⁽¹⁰⁾.

Resistencia a los antimicrobianos

Mecanismos de resistencia intrínseca: las escasas opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones graves por *Enterococcus spp.* son debidas en gran parte a la resistencia antibiótica intrínseca o natural que poseen estos microorganismos, la que se puede ver en la tabla 1. La resistencia de bajo nivel a los betalactámicos se debe a la presencia de una proteína fijadora de penicilina (PBP5) de baja afinidad por estos ATB⁽¹¹⁾, y la resistencia de bajo nivel a los aminoglucósidos obedece a que el transporte activo de estos antibióticos en los enterococos es ineficiente por una pobre energización de su membrana citoplasmática⁽¹²⁾. Estos dos tipos de resistencia intrínseca obligan al uso de un ATB activo sobre la pared bacteriana (penicilina, ampicilina o vancomicina) en combinación con un aminoglucósido actuando en forma sinérgica para el tratamiento de infecciones enterocóccicas graves como la endocarditis.

Mecanismos de resistencia adquiridos: a las resistencias intrínsecas se suman los mecanismos de resistencia adquiridos (tabla 1). Es importante tener en cuenta que estos mecanismos de resistencia pueden darse en forma independiente o asociarse en una misma cepa. Describiremos los de mayor relevancia a la hora de elegir la terapéutica. Uno de los primeros descritos fue la resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos. La alta resistencia a la gentamicina es enzimática y cruzada con todos los aminoglucósidos disponibles (amicacina, tobramicina, kanamicina y netilmicina), excepto la estreptomycinina, y se asocia a una pérdida del efecto sinérgico bactericida de la combi-

Tabla 1. Resistencia intrínseca y adquirida de *Enterococcus* a los antibióticos

Resistencia intrínseca
Bajo nivel a betalactámicos: penicilina, ampicilina y piperacilina
Cefalosporinas
Penicilinas resistentes a penicilinasas: oxacilina, dicloxacilina.
Clindamicina
Trimetoprim/sulfametoxazol
Bajo nivel a aminoglucósidos
Resistencia adquirida
Resistencia de alto nivel a betalactámicos
Resistencia de alto nivel a aminoglucósidos
Glicopéptidos
Eritromicina
Tetraciclinas
Fluorquinolonas
Rifampicina
Cloranfenicol
Rifampicina
Nitrofurantoína

nación de gentamicina o ampicilina con un betalactámico⁽¹³⁾. El alto nivel de resistencia a la estreptomycinina puede ser enzimático o por alteración de sitio blanco de acción y sólo afecta a este ATB.

La resistencia adquirida a los ATB betalactámicos se puede deber a dos mecanismos diferentes: por un lado, a la producción de una enzima inactivante de tipo betalactamasa (muy poco frecuente) y, por otro, a la alteración del sitio blanco por sobreproducción de una proteína fijadora de penicilina preexistente de baja afinidad por los betalactámicos (PBP 5). Esto último puede generar un alto nivel de resistencia a betalactámicos reconocible cuando la concentración inhibitoria mínima (CIM) a la penicilina es $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ o cuando la CIM a la ampicilina es $\geq 64 \mu\text{g/ml}$. Cualquiera de estos mecanismos impide la actividad sinérgica entre un aminoglucósido y un betalactámico^(14,15).

Resistencia a glicopéptidos: la resistencia a vancomicina en enterococos se detectó por primera vez en Inglaterra en el año 1986 y correspondió a un brote de 55 aislamientos en 22 pacientes con insuficiencia renal crónica y falla multiorgánica. Tres meses antes de este brote se había adoptado la terapia empírica con vancomicina más ceftazidime para el manejo de la sepsis sin foco aparente⁽¹⁶⁾. En Estados Unidos los primeros aislamientos resistentes se reportaron en 1987⁽¹⁷⁾, luego siguieron comunicaciones de Asia, Australia y África⁽¹⁸⁾. En América Latina cepas de *E. faecium* resistentes a vancomicina se de-

tectaron por primera vez en 1998 en Brasil y Argentina^(19,20), y más tarde en Colombia⁽²¹⁾. Inicialmente se trató de casos aislados, luego aparecieron brotes⁽²²⁾.

Hasta el momento se han descrito siete genotipos de resistencia a glicopéptidos denominados *vanA* a *vanG*,⁽²³⁻²⁶⁾ de los cuales sólo dos (*vanA* y *vanB*) tienen impacto clínico por su capacidad de transferencia entre especies y géneros diferentes. Las cepas con genotipo *vanA* presentan alto nivel de resistencia a vancomicina y teicoplanina. Esta resistencia es inducible por glicopéptidos, está codificada a nivel de un transposón, Tn1546, frecuentemente localizado en un plásmido⁽²⁷⁾. Las cepas *vanB* presentan resistencia inducible de nivel variable a vancomicina pero permanecen sensibles a teicoplanina. Los determinantes de resistencia *vanB* residen generalmente en el cromosoma aunque también pueden estar localizados en plásmidos y ser transferibles como parte de un gran elemento móvil, quizá relacionado a un transposón conjugativo⁽²⁸⁾. La mayoría de las cepas aisladas en Latinoamérica tienen genotipo *vanA*⁽¹⁹⁻²¹⁾, aunque Chile y Argentina ya reportan también casos *vanB*⁽²⁹⁾.

En lo referente al mecanismo molecular de resistencia, el genotipo más estudiado es *vanA*. En las bacterias sensibles a los glicopéptidos, estos inhiben la síntesis de la pared celular uniéndose a las terminaciones D-Ala-D-Ala del precursor del peptidoglicano, impidiendo su crecimiento. El mecanismo de resistencia en las cepas *VanA* está codificado en siete genes (tres esenciales y cuatro reguladores). La expresión de estos genes, en forma muy esquemática, tiene como resultado final la síntesis de terminaciones D-Ala-D-Lac, las cuales son diferentes a las habituales (D-Ala-D-Ala) y esto impide la unión del glicopéptido a su sitio de unión en el precursor del peptidoglicano⁽²³⁾.

El origen de los genes *van* de resistencia es aún poco conocido. En Estados Unidos, se han encontrado ERV casi exclusivamente en pacientes internados, no encontrándose en individuos sanos, animales de granja o productos alimenticios⁽³⁰⁾. Se presume que en Estados Unidos el importante uso de vancomicina oral⁽³¹⁾ para el tratamiento de la diarrea asociada a ATB, que produce altos niveles de este ATB en el intestino, podría haber provocado la colonización intestinal con especies naturalmente resistentes a los glicopéptidos, lo que podría estar vinculado al origen de la resistencia a glicopéptidos en *Enterococcus*⁽³²⁾.

En cambio, en Europa, donde se utilizó el glicopéptido avoparcina como promotor de crecimiento en la industria animal, se han identificado ERV en el tracto intestinal de individuos sanos así como en animales de granja y alimentos procesados^(33,34), por lo que se presume que una porción sustancial de las colonizaciones por ERV podrían haber ocurrido por contacto con alimentos contaminados.

Cadena de infección

Las infecciones por ERV se producen casi exclusivamente a nivel hospitalario. Es importante conocer la cadena de infección por estos microorganismos para poder implementar las medidas correspondientes a fin de impedir su diseminación. El reservorio de los ERV puede ser humano o ambiental. En el reservorio humano, el más importante es el tracto intestinal. Una vez que se establece la colonización intestinal, esta persiste habitualmente por uno o dos meses aunque puede persistir hasta un año⁽³⁵⁾. Los pacientes colonizados se pueden contaminar a sí mismos, pero la principal fuente de infección son las manos del personal de salud⁽³⁶⁾. Los ERV son recuperados en 10% a 43% de los casos de las manos del personal que tiene a su cargo pacientes colonizados. Además, sobreviven en las manos, con o sin guantes, por aproximadamente 60 minutos luego de la contaminación⁽³⁷⁾.

En cuanto al reservorio ambiental se ha estudiado que durante los brotes de EVR, entre 7% y 30% de las superficies ambientales pueden estar contaminadas (cama del paciente, objetos cercanos y ropa de cama)⁽³⁷⁾. La contaminación aumenta cuando en los pacientes los EVR se recuperan de varios sitios diferentes, cuando tienen diarrea o cuando la densidad de colonización es alta (más de 10.000 microorganismos por gramo)⁽³⁷⁾.

En la cadena de infección no podemos olvidar al huésped susceptible. Los factores de riesgo analizados en la literatura para adquirir una cepa de ERV son variados y pueden responder al uso indiscriminado de ATB o a otras causas no asociadas a los ATB, o ambas, como: estadía hospitalaria prolongada, enfermedad de base severa, hemopatías malignas, proximidad con pacientes colonizados o infectados con ERV⁽³⁸⁾.

Prevención de la diseminación

Una vez detectada la presencia de ERV en un centro de salud se deben implementar medidas de vigilancia activa para identificar los reservorios y así hacer posible las medidas de control. En ese sentido, las recomendaciones del Center for Disease Control (CDC) y The Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)^(5,6), establecen:

- Cultivos de heces o hisopados perirectales de todos los pacientes internados en el servicio en donde se aisló ERV y de todos los pacientes que al ingreso tienen alto riesgo de ser portadores, de manera de identificar a los pacientes colonizados para poder implementar estrictas medidas de aislamiento de contacto.
- Lavado de manos luego de cada contacto con los pacientes.
- Medidas de barrera: se deben usar guantes y sobretú-

nica cada vez que se tome contacto con un paciente colonizado.

- Para prevenir la colonización por ERV: restringir el uso de ATB con escasa actividad sobre enterococos como las cefalosporinas, en especial las de tercera y cuarta generación. Para prevenir la colonización persistente, evitar el uso de ATB antianaeróbicos.
- Complementar las medidas citadas con políticas de educación del personal de salud.

Opciones terapéuticas en ERV

Son pocos los ATB activos contra ERV ya que, en general, estas cepas presentan además resistencia de alto nivel a betalactámicos y aminoglucósidos. Las opciones terapéuticas han incluido fármacos tales como: cloranfenicol, rifampicina, tetraciclinas y novobiocina, tanto en monoterapia como en tratamientos combinados con variados resultados. Recientemente se han introducido en el mercado dos antibióticos con actividad exclusivamente sobre bacterias grampositivas: quinupristin-dalfopristin y linezolid. El primero es una combinación de dos estreptograminas con actividad sobre *E. faecium* pero sin actividad sobre *E. faecalis*, que es naturalmente resistente a esta combinación. Ya se han descrito cepas de *E. faecium* resistentes a este fármaco⁽³⁹⁾. El linezolid es una oxazolidinona que inhibe la síntesis proteica en una etapa precoz de la replicación bacteriana. Es activo sobre ERV y *S. aureus* meticilino y vancomicina resistente y se caracteriza por su buena penetración tisular⁽⁴⁰⁾. Ya se han reportado fallas terapéuticas debido, en algunos casos, a la aparición de resistencia⁽⁴¹⁾. Estos dos nuevos fármacos tienen el inconveniente de ser bacteriostáticos. El linezolid se encuentra actualmente disponible en nuestro país.

Situación en Uruguay

En nuestro país los primeros datos de resistencia en *Enterococcus* (1989) documentaron la presencia de resistencia de alto nivel a la gentamicina en 13% de los aislamientos urinarios⁽⁴²⁾. A partir de 1991 se realizó la vigilancia de mecanismos de resistencia adquiridos, detectándose resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos en forma creciente y sin evidencia de resistencia a vancomicina⁽⁴³⁾. A partir del año 1996 en el Hospital Pasteur se vigilan los mecanismos de resistencia adquiridos en las cepas aisladas en ese centro; los datos aparecen en la tabla 2. Hasta el año 2000 no habían sido reportadas cepas de ERV⁽⁴⁴⁾.

Casos clínicos

A continuación se comentan las historias clínicas de los

tres primeros aislamientos de *E. faecium* resistentes a la vancomicina en nuestro país, provenientes dos de ellos del Hospital Pasteur y uno del Hospital de Clínicas.

Caso N° 1: paciente masculino de 58 años, fumador, asmático, portador de cardiopatía hipertensiva con varias internaciones previas. Ingresó el 13 de diciembre de 2000 por eventración estrangulada y fue intervenido quirúrgicamente de urgencia en el Hospital Pasteur. En el posoperatorio desarrolló una neumonía de origen nosocomial y una gastroenterocolitis por lo que ingresó a unidad de cuidado intensivo (UCI). Durante la internación recibió los siguientes ATB: metronidazol, ciprofloxacina y ceftazidime. En la UCI presentó buena evolución. La parálisis mostró: reactantes de fase aguda negativos y examen de orina sin elementos de alteración. El día previo al alta se aisló en urocultivo de control: recuento bacteriano de 100.000 ufc/ml de *E. faecium* resistente a vancomicina. El perfil de resistencia de esta cepa se puede ver en la tabla 3.

Caso N° 2: paciente masculino de 60 años, portador de insuficiencia renal crónica desde hacía 20 años. Estuvo en hemodiálisis durante cinco años, luego recibió trasplante renal funcionando por 13 años y en los dos últimos años se encontraba en plan de diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA). Ingresó el 9 de mayo de 2003 al Hospital de Clínicas con diagnóstico de arteriopatía obstructiva crónica con infección en dedo de pie izquierdo, realizándose by pass aorto-bifemoral con amputación del dedo el 17 de mayo de 2003. Por mala evolución sufrió amputaciones infracondílea y supracondílea sucesivas en miembro inferior izquierdo. Ingresó a UCI el día 13 de junio de 2003 por isquemia progresiva de su miembro inferior izquierdo y enterorragia con repercusión hemodinámica. Recibió desde su ingreso múltiples ATB que incluyeron cefazolina, ceftazidime, piperacilina/tazobactam y, en UCI, imipenem más vancomicina con el planteo de sepsis a punto de partida de infección de partes blandas. Luego de una mejoría transitoria instaló nuevas disfunciones debidas a presun-

Tabla 2. Vigilancia de resistencia en especies de *Enterococcus*. Hospital Pasteur 1996-1999

	<i>E. faecalis</i> n: 197		<i>E. faecium</i> n: 43	
CIM	nR*	(%R)	nR*	(%R)
Estreptomina \geq 2000 μ g/ml	81	(41)	14	(32,5)
Gentamicina \geq 500 μ g/ml	56	(29)	9	(21)
Ampicilina \geq 16 μ g/ml	3	(1,5)	21	(49)

CIM: concentración inhibitoria mínima; * número de aislamientos resistentes; † porcentaje de aislamientos resistentes

Tabla 3. Perfil fenotípico y genotípico de las tres cepas *Enterococcus faecium* estudiadas

Casos clínicos	Especie	Sitio de aislamiento	CIM Vancomicina μ g/ml	Sensibilidad teicoplanina	CIM Ampicilina μ g/ml	Presencia de resistencia de alto nivel a gentamicina	Fenotipo de resistencia a glicopéptidos	Genotipo de resistencia a glicopéptidos (laboratorio de referencia)
N° 1	<i>E. faecium</i>	Urocultivo	>256	Resistente	128	S	Van A	van A (Instituto Adolfo Luz San Pablo)
N° 2	<i>E. faecium</i>	Líquido de DPCA y peritoneal	>256	Resistente	256	S	Van A	van A (Instituto Malbran Buenos Aires)
N° 3	<i>E. faecium</i>	Hemocultivos	>256	Resistente	64	S	Van A	van A (Instituto Malbran Buenos Aires)

CIM: concentración inhibitoria mínima; DPCA: diálisis peritoneal crónica ambulatoria

to foco intraperitoneal. Se sustituyó la DPCA por hemodiálisis, se realizó laparotomía exploradora que mostró exudado seropurulento y pseudomembranas a nivel peritoneal con tracto digestivo íntegro. El 18 de junio de 2003 sufrió agravación de la funcionalidad renal con shock y falleció. En los estudios microbiológicos del líquido de DPCA, del líquido peritoneal y del catéter peritoneal se aislaron, *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* multirresistentes. Las características de la cepa de ERV se pueden ver en la tabla 3.

Caso N° 3: paciente masculino de 69 años, portador de insuficiencia renal crónica en hemodiálisis desde el año 2002. Antecedente de endocarditis infecciosa sobre válvula mitral en enero de 2003. El 18 de junio de 2003 se colocó catéter doble luz yugular izquierdo (por trombosis de fístula arterio-venosa), el cual fue retirado a las 72 horas por fiebre y escalofríos. El cultivo de dicho catéter y hemocultivos concomitantes desarrollaron *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. El 25 de junio de 2003 ingresó a UCI del Hospital Pasteur por fiebre y chuco intradiálisis. Se le realizó ecocardiograma transesofágico (ETE) donde apareció imagen pequeña en aurícula derecha que se interpretó como probable vegetación, a valorar en la evolución. En válvula aórtica insuficiencia de grado leve sin vegetaciones. El 4 de julio de 2003 fue dado de alta de UCI. En la evolución recibió inicialmente cefradina, asociada luego con ciprofloxacina y vancomicina. A los 20 días reinstaló fiebre, aumentó el soplo, la leucocitosis pasó de 9.000 mm³ a 17.000 mm³, presentó velocidad de eritrosedimentación (VES) de 133 mm y dolores óseos en columna lumbar. Se solicitó tomografía axial computarizada (TAC) que mostró absceso del psoas que se drenó y del cual no se recuperaron microorganismos. Se le realizó nuevo ETE que mostró insuficiencia aórtica severa y masa sugestiva de vegetación en válvula aórtica. Continuaba imagen en aurícula derecha. Se le solicitaron nuevos hemocultivos (tres series). Se aisló *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en todas las botellas (tabla 3). Con el diagnóstico de endocarditis infecciosa por enterococos resistentes a la vancomicina falleció el 29 de agosto de 2003.

Hemos revisado tres casos clínicos diferentes, donde se aisló ERV con significado patogénico muy distinto. En el primer caso el paciente no presentó sintomatología general ni urinaria. Por lo tanto, y de acuerdo con la clasificación del CDC modificada por Wong, se consideró como una colonización urinaria, definida como bacteriuria mayor a 10.000 ufc/ml sin sintomatología y examen de orina normal⁽⁴⁵⁾. Este hallazgo determinó la búsqueda de colonización fecal por ERV en otros pacientes de la UCI durante seis meses, no encontrándose portadores de ERV y tampoco otros aislamientos de ERV en el Hospital Pasteur

hasta el año 2003⁽⁴⁶⁾. Por tanto, se trató de una colonización del tracto urinario donde no fue necesario tratamiento específico. En el segundo caso el paciente presentó una peritonitis de causa poco clara, donde la cepa de *Enterococcus faecium* participó formando parte de una flora polimicrobiana endógena. Es de destacar que el rol del enterococo en infecciones polimicrobianas de origen abdominal está aún en discusión, habiendo trabajos que muestran que la evolución de los pacientes no depende del tratamiento específico de este microorganismo⁽²⁾. Sin embargo, recientemente se considera que en determinadas situaciones, por ejemplo, pacientes con peritonitis posoperatoria de origen nosocomial, pacientes inmunocomprometidos que han recibido ATB de amplio espectro que seleccionan enterococos, o pacientes con riesgo de endocarditis, se beneficiarían si el plan ATB incluye cobertura específica para enterococos⁽⁴⁷⁾.

El tercer caso se trata de una infección significativa como la endocarditis infecciosa donde el enterococo tiene un papel etiológico indudable y que obliga, en todos los casos, al tratamiento específico.

Comentarios y conclusiones

Las infecciones por *Enterococcus* resistentes a glicopéptidos están asociadas a mayor gravedad y alta mortalidad. Este género constituye un gran reservorio de genes de resistencia y el hecho de que sean bacterias menos virulentas que otras no deja de inquietar, ya que la adquisición de genes de virulencia también es posible.

La evidencia de la circulación en el medio de especies de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina constituye un problema a enfrentar en forma multidisciplinaria por todo el equipo de salud: clínicos, microbiólogos, infectólogos, administradores de salud y personal de enfermería. En los laboratorios de microbiología se debe implementar la adecuada detección de los mecanismos de resistencia que pueden tener este tipo de microorganismos. Para ello se debe contar con adecuados métodos de identificación hasta nivel de especie y métodos para determinar CIM a vancomicina, teicoplanina, ampicilina y gentamicina. En presencia de una cepa resistente a la vancomicina es imprescindible su confirmación molecular, por lo cual sería deseable contar con un centro de referencia nacional donde se realizara este tipo de estudios moleculares. Al confirmarse la presencia de una cepa de enterococo resistente a la vancomicina en un centro de salud, se deben instrumentar las medidas de contención, screening de colonización intestinal, precauciones de contacto de los pacientes colonizados o infectados, restricción del uso de ATB inductores y educación del personal con la participación de todos los involucrados. Estas medidas han probado ser efectivas para contener la colonización o infección

cruzada por estos microorganismos, o ambos. De todas formas, en centros donde no se han encontrado aún cepas de ERV sería aconsejable implementar un screening de colonización intestinal en aquellos pacientes con factores de riesgo. Cada institución a través de su comité de infecciones debería evaluar el costo-beneficio de este tipo de acciones.

Summary

Enterococcus were normally considered bacterium of low pathogenicity; in the last two decades they have been increasingly determined as an important cause of hospital-acquired infection.

In the past they were categorized as *Streptococcus* because they are Gram-positive cocci, facultative anaerobes and catalase-negative; however, genetic studies indicated that they belonged to a new gender, *Enterococcus*. They show intrinsic low antibiotic resistance to beta-lactams and aminoglycosides. They could become resistant to the same groups of antibiotics and have become resistant to glycopeptides (vancomycin and teicoplanine) which is the main problem of this gender, especially for *Enterococcus faecium*.

Seven resistant-glycopeptide genotypes named vanA to vanG were reported, so far only vanA y vanB have clinical impact because of their capacity of transfer among different species and gender. Vancomycin-resistant *Enterococcus* infection (ERV) are produced almost exclusively in hospitals. The first three cases detected in Uruguay were isolated from an urinary colony, a multibacterial intraabdominal infection and an infective endocarditis. The circulation of VRE strains in a health center demands the implementation of vigilance policies in order to identify the reservoir and set control measures against cross-transmission.

The objective of the paper is to notify Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates, and a review of the issue in order to understand its significance and transcendence as well as the eventual control measures to be implemented.

Résumé

Au cours des deux dernières décades, les *Enterococcus* ont abandonné leur catégorie de commensales à basse pathogénicité pour devenir une cause importante d'infection nosocomiale. Étant de coques Gram positifs, anaérobies facultatifs et catalase négatifs, ils ont jadis été considérés comme appartenant au genre *Streptococcus*; cependant, à partir des années 80, ils constituent un nouveau genre nommé *Enterococcus*. Ils ont une résistance antibiotique intrinsèque de bas niveau aux B-

lactamines et aux aminoglycosides. Ils peuvent être résistants aux mêmes groupes d'antibiotiques et ont d'ailleurs acquis une résistance aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Cela constitue le grand problème de résistance émergente dans ce genre, particulièrement en *Enterococcus faecium*. On a reporté sept génotypes de résistance à glycopeptides nommés vanA à vanG, dont seulement deux (vanA et vanB) ayant un impact clinique par leur capacité de transférence parmi des espèces et des genres différents. Les infections par *Enterococcus* résistants à la vancomycine (ERV) se produisent presque uniquement à niveau hospitalier. Les trois premiers cas de ce type repérés en Uruguay, ont été isolés d'une colonisation urinaire, une infection intra-abdominale polymicrobienne et une endocardite infectieuse. La circulation de cèpes de ERV dans un centre de santé oblige à adopter des mesures de surveillance active afin d'identifier les réservoirs et rendre ainsi possibles les mesures de contrôle de dissémination croisée. Le but de cette communication a été le rapport d'isolements d' *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine en Uruguay, accompagné d'une actualisation du thème qui permet de comprendre le sens, l'importance du rapport et les mesures de contrôle ici exposées.

Bibliografía

1. **Moellering RC.** Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992; 14(6): 1173-6
2. **Murray BE.** The life and times of the *Enterococcus*. Clin Microbiol Rev 1990; 3(1): 46-65.
3. **Sader HS.** Resistencia antimicrobiana en Latinoamérica: ¿cómo estamos? Rev Chilena Infectol 2002; 19(suppl 1): S5-S13.
4. **Sievert DM, Boulton ML, Stoltman G, Johnson D, Stobierski MG, Downes FP, et al.** *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(26): 565-7.
5. **Hospital Infection Control Practices Advisory Committee.** Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16(2): 105-13.
6. **Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al.** SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24(5): 362-86.
7. **Zervos MJ, Dembiski S, Mikesell T, Schaberg DR.** High level resistance in *Streptococcus faecalis*: risk factors and evidence of exogenous acquisition of infection. J Infect Dis 1986; 153(6): 1075-83.
8. **Murray BE, Singh KV, Markowitz SM, Lopardo HA, Patterson JE, Zervos MJ, et al.** Evidence of clonal spread of a single strain of beta-lactamase producing *Enterococcus (Streptococcus) faecalis* to six hospitals in five states. J Infect Dis 1991; 163(4): 780-5.
9. **Maki DG, Agger WA.** Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis and management. Medicine (Baltimore) 1988; 67(4): 248-69.
10. **Graninger W, Ragette R.** Nosocomial bacteremia due to

- Enterococcus faecalis* without endocarditis. Clin Infect Dis 1992; 15(1): 49-57.
11. **Rybkine T, Mainardi JL, Sougakoff W, Collatz E, Gutmann L.** Penicillin-binding protein 5 sequence alterations in clinical isolates of *Enterococcus faecium* with different levels of beta-lactam resistance. J Infect Dis 1998; 178(1): 159-63.
 12. **Bryan LE, Van den Elzen HM.** Effects of membrane-energy mutations and cations on streptomycin and gentamicin accumulation by bacteria: a model for entry of streptomycin and gentamicin in susceptible and resistant bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1977; 12(2): 163-77.
 13. **Patterson JE, Zervos MJ.** High level gentamicin resistance in *Enterococcus*: microbiology, genetic basis and epidemiology. Rev Infect Dis 1990; 12(4): 644-52.
 14. **Murray BE.** Beta-lactamase producing enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36(11): 2355-9.
 15. **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(9): 1980-3.
 16. **Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC.** Vancomycin resistant enterococci. Lancet 1988; 1(8575-6): 57-8.
 17. **Sahm DF, Kissinger J, Gilmore MS, Murray PR, Mulder R, Solliday J, et al.** In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33(9): 1588-91.
 18. **Boyce JM.** Vancomycin-resistant enterococcus. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(2): 367-84.
 19. **Dalla Costa LM, Souza DC, Martins LT, Zanella RC, Brandilone MC, Bokerman S, et al.** Vancomycin resistant *Enterococcus faecium*: first case in Brazil. Braz J Infect Dis 1998; 2(3): 160-3.
 20. **Marin ME, Mera JR, Arduino RC, Correa AP, Coque TM, Stambouliau D, et al.** First report of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated in Argentina. Clin Infect Dis. 1998; 26(1): 235-6.
 21. **Panesso D, Ospina S, Robledo J, Vela MC, Pena J, Hernández O, et al.** First characterization of a cluster of VanA-type glycopeptide resistant *Enterococcus faecium*, Colombia. Emerg Infect Dis 2002; 8(9): 961-5.
 22. **Zanella RC, Brandilone MC, Bokermann S, Almeida SC, Valdelaro F, Vitorio F, et al.** Phenotype and genotype characterization of VanA *Enterococcus* isolated during the first nosocomial outbreak in Brazil. Microb Drug Resist 2003; 9(3): 283-91.
 23. **Woodford N, Johnson A, Morrison D, Speller DC.** Current perspectives on glycopeptide resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8(4): 585-615.
 24. **Perichon B, Reynolds P, Courvalin P.** VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM4339. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41(9): 2016-8.
 25. **Fines M, Perichon B, Reynolds P, Sahm D, Courvalin P.** VanE, a new type of acquired glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(9): 2161-4.
 26. **McKessar SJ, Berry AM, Bell JM, Turnidge JD, Paton JC.** Genetic characterization of *vanG*, a novel vancomycin resistance locus of *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(11): 3224-8.
 27. **Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P.** Characterization of Tn1546 a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium*. BM4147. J Bacteriol 1993; 175(1): 117-27.
 28. **Quintiliani R, Evers S, Courvalin P.** The *vanB* gene confers various levels of self-transferable resistance to vancomycin in enterococci. J Infect Dis 1993; 167(5): 1220-3.
 29. **Miranda G, Corso A, Melano R, Arismendi P, Rodríguez M, Garbervetsky L.** First isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with *vanB* genotype in Argentina: presentation of two cases. Rev Argent Microbiol 2003; 35(1): 41-4.
 30. **Coque TM, Tomayko JF, Ricke SC, Okhyusen PC, Murray BE.** Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40(11): 2605-9.
 31. **Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI.** Historical yearly usage of vancomycin (letter to editor). Antimicrob Agents Chemother 1998; 42(5): 1303-4.
 32. **Rice LB.** Emergence of vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis 2001; 7(2): 183-7.
 33. **Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerum AM, Bager F.** Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. Emerg Infect Dis 1999; 5(3): 329-35.
 34. **Devriese L, Ieven M, Goossens H, Vandamme P, Pot B, Hommez J, et al.** Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40(10): 2285-7.
 35. **Lai KK, Fontecchio SA, Kelley AL, Melvin ZS, Baker S.** The epidemiology of fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18(11): 762-5.
 36. **Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, van Voorhis J, Matushek M, Slaughter S, et al.** Epidemiology of colonization of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1996; 348(9042): 1615-9.
 37. **DeLisle S, Perl TM.** Vancomycin-resistant enterococci. Chest 2003; 123(5 Suppl): 504S-18S.
 38. **Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG.** Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13(4): 686-707.
 39. **Mensa J, García-Vázquez E, Vila J.** Macrólidos, estólidos y estreptograminas. Enf Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 200-8.
 40. **Pigrau C.** Oxazolidonas y glicopéptidos. Enf Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 157-65.
 41. **Potoski B, Mangino JE, Goff DA.** Clinical failures of linezolid and implications for the clinical microbiology laboratories. Emerg Infect Dis 2002; 8(12): 1519-20.
 42. **Pedreira W, Sáenz C, Varela A.** Resistencia bacteriana en *Enterococcus*. Resultados preliminares. Encuentro Nacional de Microbiólogos, 1. Montevideo, Noviembre 1989.
 43. **Quintana A, Rodríguez G, Jorge L, Seija V.** Nuevos mecanismos de resistencia antibiótica en *Enterococcus spp*: situación epidemiológica en el Uruguay. Arch Med Interna 1994; 3: 113-6.
 44. **Bazet C, Elicabe M, Velázquez JL, Viña L, Silveira P.** Resistencia del género *Enterococcus*, vigilancia epidemiológica. Rev Urug Patol Clin 2000; 33: 83-4.
 45. **Wong AH, Wenzel R, Edmond MB.** Epidemiology of bacteriuria caused by vancomycin resistant enterococci, a retrospective study. Am J Infect Control 2000; 28(4): 277-81.
 46. **Bazet C, Soca A, Bono C, Velázquez JL, Bentancourt S.** Bacteriuria por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Rev Urug Patol Clin 2001; 34: 23-34.
 47. **Harbarth S, Uckay I.** Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23(2): 73-7.