

# Enterococo ¿un patógeno emergente en nuestros hospitales?

M. Carmen Fariñas<sup>a</sup> y Carmen Torres<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.

<sup>b</sup>Área de Bioquímica y Biología Molecular. Complejo Científico Tecnológico. Universidad de La Rioja. Logroño. España.

Los enterococos, particularmente *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, forman parte de la flora normal del tracto gastrointestinal tanto humano como animal y del tracto genitourinario femenino humano. En la última década, estos organismos han adquirido cada vez más importancia como patógenos nosocomiales, a pesar de su baja virulencia<sup>1</sup>. El género *Enterococcus* tiene ciertas características que le facilita la diseminación entre los pacientes hospitalizados: *a*) puede colonizar el tracto gastrointestinal de los trabajadores sanitarios y de los pacientes, proveyendo un reservorio continuo para la diseminación intrahospitalaria; *b*) puede colonizar el ambiente hospitalario y sobrevivir en él por periodos prolongados; *c*) puede contaminar las manos de los trabajadores sanitarios, y sobrevivir en ellas durante más de 60 min; *d*) la resistencia antimicrobiana le permite su supervivencia en un ambiente con alto uso de antibacterianos<sup>2</sup>. En el presente número de EIMC, Zárate et al<sup>3</sup> publican la contaminación ambiental surgida en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de su centro hospitalario como consecuencia de un brote de enterococo resistente a vancomicina (ERV) en la unidad, y sugieren la necesidad de establecer rápidamente medidas de control de la infección ante el primer aislamiento de ERV, sobre todo la descontaminación ambiental, para evitar su transmisión.

Los enterococos son causa frecuente de infección del tracto urinario (ITU) y bacteriemias en los pacientes hospitalizados. En hombres mayores, con enfermedades del tracto urinario, que han tenido cateterización urinaria o algún tipo de instrumentación de las vías urinarias, o recibieron tratamiento con antibióticos, la tasa de ITU causada por enterococos aumenta drásticamente, pues llegan a ser responsables de hasta el 16% de estas infecciones<sup>4</sup>. La incidencia anual de bacteriemias nosocomiales debidas a enterococos es de uno o dos episodios por cada 1.000 pacientes hospitalizados<sup>5,6</sup>. Ocurren principalmente en aquellos pacientes con periodos prolongados de hospitalización que además presentan enfermedades que incluyen: neoplasias, cateterización uretral, dispositivos intravasculares, cirugías recientes, quemaduras y terapia antimicrobiana previa. En las bacteriemias sin endocarditis, el tracto urinario es el origen más común, y es el responsable del 19-43% de los casos. Otros orígenes pueden ser el tracto hepatobiliar y las infecciones intraabdominales<sup>7</sup>. Martínez Odriozola et al<sup>8</sup> en este mismo número de EIMC des-

criben las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de 182 episodios de bacteriemia por enterococo clínicamente significativa acaecidas en 178 pacientes, durante un período de 12 años. El 68% de las bacteriemias fueron de origen nosocomial, y los focos urinario, intraabdominal y cardiovascular fueron las localizaciones más frecuentes. Como era de esperar, *E. faecalis* fue el responsable de la mayoría de los casos (70%). Sin embargo, es de especial interés señalar el aumento de la bacteriemia por *E. faecium* (22%), que además presentaba una resistencia a ampicilina en el 57,5% de los casos. Endocarditis (enterococo es el tercer patógeno causal más frecuente), infecciones intraabdominales y pélvicas, infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones neonatales y pediátricas son otras infecciones en las que enterococo está implicado.

El género *Enterococcus* representa un desafío terapéutico debido a su resistencia intrínseca (de carácter cromosómico y no transferible) a varios antibióticos. La ampicilina y la vancomicina son los tratamientos estándar para los enterococos sensibles. La combinación de ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido es necesaria para alcanzar actividad bactericida para el tratamiento de infecciones enterocócicas graves. Además de la resistencia intrínseca, poseen una gran capacidad de adquisición de otros mecanismos de resistencia y de genes de virulencia, por transferencia de plásmidos o transposones conjugativos, intercambio cromosómico o mutaciones<sup>9</sup>. Es de especial importancia la adquisición de alto nivel de resistencia a aminoglucósidos, así como a penicilina, ampicilina o glucopéptidos, que complica las posibles alternativas de tratamiento y supone la búsqueda de nuevos regímenes terapéuticos<sup>10</sup>.

Hace dos décadas que se detectaron las primeras cepas de ERV en Francia e Inglaterra. A comienzos de la década de 1990, en EE.UU. se observaron brotes nosocomiales monoclonales esporádicos por ERV cuya frecuencia aumentó muy rápidamente, y en la actualidad existe una situación de colonización endémica en la mayor parte de los hospitales, con una prevalencia por ERV en bacteriemias enterocócicas en UCI próxima al 28%<sup>11</sup>. En EE.UU. nunca se ha detectado colonización apreciable por ERV en individuos sanos, animales o medio ambiente. Sin embargo, en Europa se observó, en la década de 1990, una colonización importante por ERV en individuos sanos y en animales<sup>12,13</sup>, que se asoció con el uso de avoparcina (análogo de vancomicina) como promotor del crecimiento animal, por lo que en 1997 se prohibió su uso en la Unión Europea. Esto supuso una disminución en la colonización comunitaria. Durante la última década se describieron brotes nosocomiales e infecciones esporádicas por ERV en Europa, especialmente en unidades de nefrología y hematología,

Correspondencia: Dra. M.C. Fariñas.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Avda. Márques de Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.

Manuscrito recibido el 14-6-2007; aceptado el 20-6-2007.

aunque la prevalencia en general era baja. En los últimos años se está evidenciando un incremento de la resistencia a vancomicina entre los aislados clínicos de *Enterococcus* en Europa, especialmente asociado a la especie *E. faecium*. Así, según datos de 2005 del estudio EARSS (disponible en [http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring\\_reports/](http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/)), se observa un aumento de la resistencia a vancomicina en *E. faecium* en muchos países europeos, aunque existen importantes diferencias geográficas; países como Chipre, Portugal, Irlanda y Grecia presentan prevalencias de ERV superiores al 25% de *E. faecium* causantes de enfermedad invasiva, mientras que en otros países las prevalencias son mucho menores (< 5%). Otros estudios también reflejan que la situación está cambiando en algunos países europeos donde se puede estar produciendo una situación similar a la detectada hace 10 años en EE.UU. con la diseminación de clones de ERV multirresistentes<sup>14,15</sup>.

Publicaciones recientes ponen de manifiesto la emergencia de ERV en algunos hospitales españoles (frecuentemente asociados a brotes epidémicos)<sup>16-25</sup>, mientras que en otros la prevalencia es aún muy baja<sup>26</sup>. Se está observando una mayor implicación de *E. faecium* entre los ERV y una diversificación en el mecanismo de resistencia. Además del mecanismo *vanA* (asociado con alta resistencia a vancomicina y teicoplanina, aunque puede presentar otras manifestaciones fenotípicas)<sup>18,27,28</sup>, empieza a emerger en nuestro país, al igual que en otros países europeos y asiáticos, el mecanismo *vanB2* (baja resistencia a vancomicina y sensible a teicoplanina)<sup>16,20,22,24</sup>. Se ha demostrado la inclusión del cluster *vanB2* en el transposón *Tn5382*, la asociación de dicho transposón con el gen *pbp5* y la cotransferencia de resistencia a vancomicina y ampicilina entre aislados de *E. faecium*<sup>29</sup>.

Las técnicas de MLST han permitido analizar la estructura poblacional de *E. faecalis* y de *E. faecium* y detectar la existencia de complejos clonales de alto riesgo en el medio hospitalario<sup>30,31</sup>. En *E. faecium* se ha observado la existencia de variantes genéticas, específicas de origen, y se ha identificado una subpoblación genéticamente diferente, que corresponde al complejo clonal 17 (CC17), diseminado en países de todos los continentes, y que parece estar especialmente adaptado al medio hospitalario a través de procesos de diversificación genética (mutaciones y, sobre todo, recombinación)<sup>32-34</sup>. Los aislados de *E. faecium* del complejo CC17 podrían ser responsables de la emergencia global de ERV en hospitales y, de hecho, la mayor parte de las cepas de *E. faecium* resistentes a vancomicina implicadas en brotes hospitalarios estudiadas pertenecen a CC17<sup>33,34</sup>, al igual que uno de los brotes de *E. faecium vanB2* descrito en nuestro país<sup>22</sup>. Las características asociadas a CC17 son: resistencia a ampicilina y ciprofloxacina, el gen de virulencia *esp* y, a veces, también *hyl*, y el alelo *purKI*. Algunos autores han evidenciado la diseminación en algunos hospitales de cepas de *E. faecium* del complejo CC17, sensibles a glucopéptidos y resistentes a ampicilina, señalando la posibilidad de que puedan constituir el primer paso para una posterior emergencia de ERV –como ya ocurrió en EE.UU.– y plantean la necesidad de seguir muy de cerca la evolución de este complejo clonal, incluso en áreas con baja prevalencia de ERV<sup>26,32</sup>. En la especie *E. faecalis* también se han identificado dos complejos clonales, denominados CC2 y CC9, que incluyen cepas de origen hospitalario resistentes a vancomicina y causantes

de brotes hospitalarios<sup>31</sup> y que se han considerado de alto riesgo por su especial adaptación al medio hospitalario y su amplia dispersión geográfica<sup>34</sup>. Otros complejos clonales podrían estar emergiendo en Centroeuropa, como CC87 en cepas ERV tipo VanA y VanB<sup>35</sup>. En un trabajo publicado en este número de EIMC<sup>36</sup> se ha demostrado que la mayoría de los aislados de *E. faecalis* resistentes a vancomicina implicados en brotes hospitalarios en España pertenecen a los complejos CC2 o CC9, y se han observado también estos complejos clonales en aislados de *E. faecalis* hospitalarios sensibles a vancomicina en un hospital con baja prevalencia de ERV. La existencia de ciertos complejos clonales endémicos en hospitales en los que aún la prevalencia de ERV es baja puede servir de sustrato para la posterior adquisición de resistencia a vancomicina, como ya se ha comentado con *E. faecium* y CC17. Éstos pueden evolucionar de manera independiente en cada ambiente dependiendo de la disponibilidad de material genético y de la presión selectiva ejercida<sup>36</sup>.

Los enterococos han pasado de ser meros comensales de la microbiota intestinal del hombre y de estar ocasionalmente implicados en infecciones, a ser considerados un patógeno nosocomial de primer orden con una importancia creciente. Además, la adquisición de mecanismos de resistencia a muchos de los antibióticos que pueden suponer una alternativa terapéutica y la posibilidad de compartir dichos mecanismos con otros patógenos como *Staphylococcus aureus* acrecienta el interés y la necesidad de su control. Los avances en el conocimiento de la epidemiología clínica y molecular y de los mecanismos de resistencia, el uso racional de los antibióticos y el desarrollo de nuevos antimicrobianos son piezas clave para abordar este problema de forma eficiente.

## Bibliografía

1. Moellering RC. Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. Clin Infect Dis. 1992;14:1173-6.
2. Huycke MM, Sahn DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. Emerg Infect Dis. 1998;4:239-49.
3. Zárate MS, Gales A, Jordá-Vargas L, Yahni D, Relloso S, Bonvehi P, et al. Contaminación ambiental durante un brote de enterococo resistente a vancomicina en un hospital de Argentina. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25:500-4.
4. Lindsay E, Nicolle MD, the SHEA Long-Term-Care Committee. Urinary tract infections in long-term-care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:167-75.
5. Landry SL, Kaiser DL, Wenzel RP. Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteremia: a controlled study. Am J Infect Control 1989;17:323-9.
6. Pallarés R, Barberá MJ, Guillaumont J. Bacteriemia enterocócica nosocomial. Rev Clin Esp. 1995;195:12-5.
7. Álvarez Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Alcalá MA, Blanco A. Enterococcal infections in critically ill patients admitted to ICU. Med Clin (Barc). 2003;121:281-6.
8. Martínez Odriozola P, Muñoz Sánchez J, Gutiérrez Macías A, Arriola Martínez P, Montero Aparicio A, Ezpeleta Baquedano C, et al. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:495-9.
9. Mundy LM, Sahn DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev. 2000;13:513-22.
10. Gavalda J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med. 2007;146:574-9.
11. System NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1982 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control. 2004;32:470-85.

12. Robredo B, Singh KV, Baquero F, Murray BE, Torres C. Vancomycin-resistant enterococci isolated from animals and food. *Intern J Food Microbiol.* 2000;54:197-204.
13. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis.* 2001; 1:314-25.
14. Goossens H, Jabes D, Rossi R, Lammens C, Privitera G, Courvalin P. European survey of vancomycin-resistant-enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51 Suppl 3:iii5-12.
15. Sader HS, Streit JM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centers: results of the daptomycin surveillance programme (2002-2004). *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:844-52.
16. Álvarez MJ, Marco F, Torres C, López M, Sáenz Y, Almela M, et al. Caracterización genotípica de un brote intrahospitalario por *Enterococcus faecium* resistente a glucopéptidos. Congreso SEIMC, A Coruña, Mayo 2007, abst. 58.
17. Del Campo R, Tenorio C, Zarazaga M, Gómez-Lus R, Baquero F, Torres C. Detection of a single *vanA*-containing *Enterococcus faecalis* clone in hospitals in different regions of Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:735-48.
18. Francia MV, Calvo J, García C, Ugalde E, Monteagudo I, Campo-Esquisabel AB, et al. Glicopeptide-resistant *Enterococcus faecium* in Spain with *vanA* genotype and apparent teicoplanin susceptibility. ECCMID 2006. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11 Suppl 2:228 (abst. P772).
19. Labvayru C, Mantecón MA, Ortega M, Rodríguez E, Megías G, García M, et al. Brote de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en un servicio de cirugía general. Congreso SEIMC, A Coruña, mayo 2007, abst. 59.
20. Lorenzo-Díaz F, Delgado T, Reyes-Darias JA, Flores C, Méndez-Álvarez S, Villar J, Sierra A, et al. Characterization of the first *VanB* vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated in a Spanish Hospital. *Current Microbiol.* 2004;48:199-203.
21. Maciá MD, Juan C, Oliver A, Hidalgo O, Pérez JL. Caracterización molecular de un brote por *Enterococcus faecalis* resistente a los glucopéptidos en una unidad de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23: 460-3.
22. Nebreda T, Oteo J, Aldea C, García Estébanez C, Gastelu-Iturri J, Bautista V, et al. 2007. Hospital dissemination of a clonal complex 17 *vanB2*-containing *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother.* (doi:10.1093/jac/dkm022).
23. Peset V, Sola C, Sánchez E, Sarrión A, Pérez-Bellés C, Vindel A, et al. Epidemiological, microbiological, clinical, and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant *Enterococcus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:742-9.
24. Torres C, Escobar S, Portillo A, Torres L, Rezusta A, Ruiz-Larrea F, et al. Detection of clonally-related *vanB2*-containing *Enterococcus faecium* strains in two Spanish hospitals. *J Med Microbiol.* 2006;55:1237-43.
25. Velasco D, Pérez S, Domínguez MA, Villanueva S, Bou G. Description of a nosocomial outbreak of infection caused by a *vanA*-containing strain of *Enterococcus faecalis* in A Coruña, Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2004; (doi: 10.1093/dkh190).
26. Coque TM, Willems R, Fortun J, Top J, Diz S, Loza E, et al. Population structure of *Enterococcus faecium* causing bacteremia in a Spanish University Hospital: Setting the scene for a future increase in vancomycin resistance? *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2693-700.
27. Naas T, Fortineau N, Snanoudj R, Spicq C, Durribach A, Nordmann P. First nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* expressing a *VanD*-like phenotype associated with a *vanA* genotype. *J Clin Microbiol.* 2005;43:3642-9.
28. Courvalin P. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl:S25-34.
29. Hanrahan J, Hoyer C, Rice LB. Geographic distribution of a large mobile element that transfers ampicillin and vancomycin resistance between *Enterococcus faecium* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1349-51.
30. Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1963-71.
31. Ruiz-Garbajosa P, Bonten MJ, Ashley Robinson D, Top J, Nallapareddy SR, Torres C, et al. A Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecalis* reveals hospital-adapted genetic complexes in a background of high rates of recombination. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2220-8.
32. Top J, Willems R, Blok H, De Regt M, Jalink K, Troelstra A, et al. Ecological replacement of *Enterococcus faecalis* by multiresistant clonal complex 17 *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:316-9.
33. Willems R, Top J, San Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:821-8.
34. Leavis HL, Bonten MJM, Willems R. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Current Op Microbiol.* 2006;9:454-60.
35. Kawalec M, Pietras Z, Danilowicz E, Jakubczak A, Gniadkowski M, Hryniewicz W, et al. Clonal structure of *Enterococcus faecalis* isolated from Polish hospitals: characterization of epidemic clones. *J Clin Microbiol.* 2007;45:147-53.
36. Ruiz-Garbajosa P, Coque TM, Cantón R, Willems R, Baquero F, del Campo R. Los complejos clonales de alto riesgo CC2 y CC9 están ampliamente representados en cepas hospitalarias de *Enterococcus faecalis* aisladas en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(8):505-10.