

Tratamiento de las infecciones por enterococo

J. A. Girón-González y R. Pérez-Cano

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción

El género *Enterococcus* está constituido al menos por doce especies de cocos anaerobios facultativos, entre las cuales destacan *E. faecalis* y *E. faecium*. Su reservorio natural es el tracto gastrointestinal de mamíferos, aunque puede detectarse en el suelo, agua o alimentos. Los enterococos causan diferentes tipos de infección, tales como las del tracto urinario, bacteriemias, endocarditis, meningitis, infecciones intraabdominales (bilíares o peritoneales) y de úlceras de decúbito o isquémicas. Actualmente es una de las principales causas de infección nosocomial¹.

Los enterococos, como grupo, presentan resistencia innata a cefalosporinas, aztreonam, penicilinas antiestafilocócicas (como la cloxacilina), clindamicina e *in vitro*, a trimetoprim-sulfametoxazol. Hasta finales de 1980 las infecciones graves por enterococo fueron tratadas eficazmente con combinaciones de un betalactámico (penicilina o ampicilina) y estreptomina o gentamicina (a pesar de la resistencia de los mismos a concentraciones bajas del aminoglucósido) merced al efecto sinérgico de la combinación; en enfermos con hipersensibilidad a betalactámicos éstos eran sustituidos por vancomicina. En años recientes los enterococos han adquirido resistencias a los antibióticos previos y a muchos otros²:

1) La resistencia a concentraciones elevadas de estreptomina y de gentamicina (concentración mínima inhibitoria [CMI] > 2.000 µg/ml) conlleva la eliminación de la sinergia esperada entre el aminoglucósido y penicilina o vancomicina, con lo cual, salvo raras excepciones, se pierde la posibilidad de contar con un régimen auténticamente bactericida en casos de infecciones graves, tales como la endocarditis³.

2) La resistencia a betalactámicos puede ocurrir mediante dos mecanismos: a) producción de betalactamasas, descrita fundamentalmente en la especie *E. faecalis*. La resistencia a betalactamasas no se detecta con los inóculos estándar, siendo necesario el estudio directo con cefalosporinas cromogénicas (nitrocefina)⁴, y b) presencia en la pared celular de una proteína de unión a penicilina (PBP) de baja afinidad (PBP5), descrita fundamentalmente en cepas de *E. faecium*⁵.

3) El mayor problema es el de la resistencia de los enterococos a vancomicina debido a un grupo de ge-

nes que codifican un precursor alternativo de la pared celular, al cual es incapaz de unirse o se une con baja afinidad la vancomicina, o bien dichos genes eliminan a los precursores de la pared a los que se une la vancomicina. Las cepas resistentes se clasifican en función de los fenotipos que presentan (vanA, vanB, vanC, vanD, vanE), diferenciadas entre sí en función del nivel de resistencia a vancomicina, susceptibilidad a teicoplanina y capacidad de inducción de la resistencia tras exposición a vancomicina⁶. Los enterococos resistentes a vancomicina (ERV) plantean problemas para el tratamiento, puesto que la resistencia suele ser detectada en las cepas de *E. faecium* con resistencia asociada a ampicilina. Estas cepas son típicamente resistentes a otros antibióticos, como eritromicina, tetraciclina, fluorquinolonas y rifampicina, y son resistentes a altas concentraciones de aminoglucósidos.

Epidemiología de la infección por enterococos resistentes

Las infecciones clínicamente aparentes suelen seguir a la colonización y es probable que todos los enfermos infectados hayan sido colonizados previamente. El factor de riesgo para la colonización o infección por enterococos resistentes más consistente es el tratamiento previo con antibióticos, especialmente vancomicina y cefalosporinas. El uso de fármacos anaerobios (metronidazol, clindamicina, imipenem) también parece contribuir a la colonización/ infección por enterococos resistentes, probablemente a través de la alteración de la flora intestinal normal⁷. Por otro lado, el riesgo de adquisición nosocomial de enterococos resistentes se incrementa a medida que lo hace el tiempo de hospitalización⁷. Un grupo de especial interés son los individuos institucionalizados en residencias o centros de cuidados mínimos, en los que la frecuencia de colonización por enterococos resistentes es muy alta (en una serie hasta el 45% de los admitidos), y en los que el uso de antibióticos previos y la colonización de úlceras de decúbito es frecuente⁸.

Control de la infección por enterococos resistentes

La descripción de epidemias y la capacidad de los enterococos resistentes para transferir genes de resistencia a otros organismos (por ejemplo, a *Staphylococcus aureus*, un germen notablemente más virulento) ha incrementado la importancia de los mecanismos de control hospitalario de esta infección. Más aún, se ha comprobado que, en compara-

Correspondencia: J. A. Girón-González.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Puerta del Mar.
Avda. Ana de Viya, 21.
11009 Cádiz.

Correo electrónico: joseantonio.giron@uca.es

Aceptado para su publicación el 10 de abril de 2003.

ción con enterococos susceptibles a vancomicina, la infección por ERV se asocia a incrementos en la mortalidad, necesidad de ingreso en UCI y de cirugía, aumento de estancia hospitalaria y del coste de la infección⁹. Las recomendaciones para prevenir la propagación de ERV, que pueden ser aplicadas al resto de enterococos resistentes a alguno de los anteriores antibióticos, son las que se indican en la **tabla 1**^{10,11}.

Tratamiento

Como previamente comentábamos, el tratamiento de elección de las infecciones por enterococos sin resistencia demostrada consiste en ampicilina o amoxicilina aisladas; en caso de infecciones urinarias no complicadas o en caso de infecciones sistémicas, combinaciones de penicilina o ampicilina y estreptomina o gentamicina han sido consideradas (**tabla 2**). La aparición de resistencias a diferentes fármacos y, fundamentalmente a ERV, ha motivado modificaciones en el tratamiento previo.

La nitrofurantoína puede ser usada en infecciones urinarias no complicadas, incluyendo aquellas causadas por ERV, asociadas o no a la presencia de sonda urinaria, y combinada con rifampicina en el tratamiento de la prostatitis crónica, aunque la resolución completa de la misma sólo se consigue tras retirada de la sonda¹². Los datos sobre la eficacia de las fluorquinolonas son limitados y contradictorios, de tal modo que no están actualmente recomendadas en el tratamiento empírico de dichas infecciones. La fosfomicina (3 g en una sola dosis, vía oral) es útil para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas por enterococo¹³.

La situación es más difícil en el caso de infecciones enterocócicas graves, fundamentalmente bacterie-

mias con o sin endocarditis (**tabla 2**). Algunas de las bacteriemias enterocócicas pueden no requerir tratamiento específico dirigido frente a enterococo; estas circunstancias son:

- 1) Detección en un hemocultivo aislado.
- 2) Paciente estable sin signos de sepsis.
- 3) Infección polimicrobiana con inclusión concomitante de otros gérmenes más virulentos.
- 4) Infección asociada a catéter, siempre y cuando se retire éste y no existan focos metastásicos.

Se recomienda, por el contrario, tratamiento frente a enterococo cuando existe una bacteriemia clínicamente significativa, entendida como dos o más hemocultivos positivos o un solo hemocultivo positivo acompañado de signos de sepsis o de otro cultivo a partir de una localización usualmente estéril en el que crezca enterococo^{14,15}.

La mayoría de cepas de *E. faecalis* y algunas de las de *E. faecium* vancomicinresistentes son susceptibles a las concentraciones de ampicilina que se consiguen *in vivo* incrementando la dosis de este betalactámico. Se considera resistencia a ampicilina cuando la CMI es mayor de 16 mg/ml; sin embargo, pueden conseguirse concentraciones estables superiores a 100-150 µg/ml con altas dosis del antibiótico (18-30 g/día). De ahí que se considere que los enterococos que presentan una CMI ≤ 64 µg/ml de ampicilina puedan ser inhibidas incrementando la dosis del fármaco¹⁶.

La teicoplanina, otro glicopéptido como la vancomicina, es útil frente a los ERV productores de genes vanC (fundamentalmente *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*, causantes de raras infecciones en humanos y habitualmente susceptibles a ampicilina) y vanB (aunque es posible el desarrollo de resistencia a teicopla-

TABLA 1
Medidas de control de la colonización/infección por enterococos resistentes a vancomicina

Medida de control	Comentarios
Uso prudente y adecuado de vancomicina	Se consideran usos inapropiados de la misma Profilaxis quirúrgica rutinaria Tratamiento de infecciones en las que no se detectan organismos resistentes a beta-lactámicos Tratamiento de individuos con fiebre cuya única evidencia de la implicación de grampositivos es un hemocultivo aislado positivo para estafilococo coagulasa negativo Profilaxis rutinaria de niños de bajo peso Tratamiento de la colonización con <i>Staphylococcus aureus</i> meticilinresistente Tratamiento de inicio de la colitis inducida por antibióticos Uso tópico con vancomicina
Educación de profesionales sanitarios sobre epidemiología, relevancia clínica y costes de la colonización/infección por estos gérmenes Mejoras en la detección de la colonización/infección de los enterococos resistentes por el laboratorio Aislamiento de los casos detectados	Precauciones generales para evitar el contagio por medios indirectos Uso de guantes y lavado de manos con antisépticos tras la retirada de los mismos Deben emplearse estetoscopios y manguitos de presión exclusivos en la zona de aislamiento Todas las superficies de la habitación deben ser desinfectadas de modo regular Se recomienda eliminar el aislamiento cuando al menos tres muestras de heces demuestran la ausencia de enterococos resistentes

Modificada de Hospital Infection Control Practices Advisory Committee¹⁰ and Byers KE, et al¹¹.

TABLA 2
Tratamiento de las infecciones enterocócicas sistémicas

Resistencia a antibióticos	Tratamiento indicado	Tratamiento alternativo	Comentarios
Ausente	Penicilina G (18-30 MU/ día) o ampicilina (12 g/ día) + gentamicina (1-1,5 mg/ kg/ 8 horas)	Si hipersensibilidad a betalactámicos, vancomicina (30 mg/ kg/ día, hasta 2 g/ día en dos dosis) + gentamicina (1-1,5 mg/ kg/ 8 horas)	La gentamicina debe administrarse en dosis divididas; la administración en una sola dosis diaria no mantiene la dosis necesaria para inhibir al enterococo
CMI de gentamicina y estreptomina > 2.000 µg/ml	Penicilina G (18-30 MU/ día o ampicilina (12 g/ día)	Si hipersensibilidad a betalactámicos, vancomicina (30 mg/ kg/ día, hasta 2 g/ día en dos dosis)	Valorar la sensibilidad a estreptomina y el efecto sinérgico con betalactámicos
No resistencia a penicilina Producción de betalactamasa No resistencia a gentamicina	Ampicilina/ sulbactam (3 g/ 6 horas) + gentamicina (1-1,5 mg/ kg/ 8 horas)	Ampicilina/ sulbactam (3 g/ 6 horas) + vancomicina (30 mg/ kg/ día, hasta 2 g/ día en dos dosis)	Puede requerirse reemplazo valvular en casos de endocarditis
CMI de ampicilina > 64 µg/ml. No resistencia a gentamicina	Vancomicina (30 mg/ kg/ día, hasta 2 g/ día en dos dosis) + gentamicina (1-1,5 mg/ kg/ 8 horas)		
Resistencia a penicilina/ ampicilina, altas concentraciones de aminoglucósidos y a vancomicina	Valorar teicoplanina + gentamicina en cepas vanB Linezolid (600 mg/ 12 h) o quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/ kg/ 8 h)	Doxiciclina o cloranfenicol ± otros fármacos	En investigación: evernimicina, quinupristina-dalfopristina + ampicilina, daptomicina, LY333328

Modificada de Murray BE⁶.

nina tras exposición repetida de la cepa a teicoplanina). Los ERV productores de vanA son resistentes a teicoplanina¹⁷.

Algunas cepas de *E. faecium* resistentes a betalactámicos y vancomicina pueden ser inhibidas *in vitro* por la combinación de dichos fármacos; asimismo se observa una disminución del tamaño de las vegetaciones en la endocarditis experimental tratada con esta combinación, aunque emergen subpoblaciones de enterococos resistentes a la misma durante la terapia¹⁸. Los datos que se poseen acerca de la combinación ampicilina-imipenem en este grupo de gérmenes son asimismo prometedores *in vitro*, pero carecemos de confirmación *in vivo*. Por otro lado, aunque se han publicado casos aislados sobre la eficacia de algunas fluorquinolonas (moxifloxacino, clinafloxacin, gemifloxacino, sitafloxacino), combinadas con otros fármacos, sobre las infecciones graves por ERV, los estudios en animales de experimentación no han conseguido determinar la combinación o dosis adecuadas para impedir la emergencia de cepas resistentes¹⁹. El cloranfenicol es un fármaco a considerar en el caso de infecciones serias por ERV; sin embargo, existen pocos estudios controlados al respecto²⁰.

Entre los nuevos fármacos con actividad frente a ERV destacan el linezolid y la combinación quinupristina-dalfopristina. El linezolid (600 mg/ 12 horas) es un antibiótico de la familia de las oxazolidinonas, con actividad frente a la mayoría de bacterias grampositivas, incluyendo *E. faecalis* y *E. faecium* resistentes a vancomicina. El antibiótico es bacteriostático frente a dichas especies; a pesar de ello se han descrito sorprendentes resoluciones de meningitis por *E. faecium* o infecciones relacionadas con catéteres intravasculares. La posibilidad de ser administrado oralmente permite su uso en infecciones que requie-

ren períodos prolongados de tratamiento, sin las complicaciones de la terapia intravenosa²¹.

La mezcla de dos fármacos de la familia de las estreptograminas, quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/ kg/ 8 h), primariamente bacteriostáticos, ha demostrado igualmente su utilidad en el tratamiento de *E. faecium* resistente a vancomicina (pero no de *E. faecalis*, cuya resistencia intrínseca a la combinación está ligada a una bomba que elimina la dalfopristina del interior de la bacteria). Dicha combinación es más potente que la suma de las actividades de los componentes por separado y puede ser activa aun cuando exista resistencia a uno de los dos componentes de la mezcla. Se han descrito cepas de *E. faecium* con resistencia adquirida frente a quinupristina-dalfopristina; la adición de doxiciclina y/o rifampicina a la misma reduce la emergencia de cepas resistentes e incrementa la tasa de curaciones²².

La duración del tratamiento no es conocida, pero se estima entre 7 y 10 días, aunque debe estar modulada por la situación evolutiva de la infección, y así se considera que debe extenderse el tratamiento a 4-6 semanas si:

- 1) El foco primario de infección requiere tratamiento prolongado, como sucede con la osteomielitis.
- 2) Existen dos o más hemocultivos positivos y el foco primario de infección no está identificado, sobre todo en los casos de bacteriemia extrahospitalaria en la que el riesgo de endocarditis es mayor. Sorprendentemente las bacteriemias asociadas a endocarditis son más frecuentes entre las de adquisición extrahospitalaria (12%-35%) que entre las nosocomiales (1%).
- 3) El enterococo crece en dos o más hemocultivos, el enfermo presenta enfermedad valvular previa y existe un catéter intravascular o un foco extracardiaco de infección aun cuando la ecocardiografía inicial no detecte vegetaciones endocárdicas. En estos ca-

sos se recomienda repetir la ecocardiografía a las dos semanas; si persiste sin datos de endocarditis, en casos de enterococo no resistente, se suprime el aminoglicósido y se mantiene por vía oral el betalactámico (amoxicilina) dos semanas más.

4) En casos de endocarditis el tratamiento se mantiene 4 semanas si los síntomas tienen una duración menor de tres meses, y 6 semanas si es superior a este período²³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 2002;30:2462-7.
2. Murray BE. The life and times of the enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:46-65.
3. Caballero-Granado FJ, Cisneros JM, Luque R, Torres-Tortosa M, Gamboa F, Díez F, et al. Comparative study of bacteremias caused by *Enterococcus* spp. With and without high level resistance to gentamicin. *J Clin Microbiol* 1998;36:520-5.
4. Murray BE. β -lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2355-9.
5. 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 β -lactam resistance. *J Infect Dis* 1998;178:159-63.
6. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000;342:710-20.
7. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001;135:175-83.
8. Elizaga ML, Weinstein RA, Hayden MK. Patients in long-term facilities: a reservoir for vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;3:441-6.
9. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozzafari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2002;162:2223-8.
10. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:105-13.
11. Byers KE, Durbin LJ, Simonton MB, Anglim AM, Adal KA, Farr BM. Disinfection of hospital rooms contaminated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:261-4.
12. Taylor SE, Paterson DL, Yu VL. Treatment options for chronic prostatitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:798-800.
13. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997;53:637-56.
14. Noskin GA, Peterson LR, Warren JR. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: acquisition and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;20:296-301.
15. Montecalvo MA, Shay DK, Patel P, Tacsá L, Maloney SA, Jarvis WR, et al. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 1996;156:1458-62.
16. Dodge RA, Daly JS, Davaro R, Glew RH. High-dose ampicillin plus streptomycin for treatment of a patient with severe infection due to multi-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1997;25:1269-70.
17. Aslangul E, Baptista M, Fantin B, Depardieu F, Arthur M, Courvalin P, et al. Selection of glycopeptide-resistant mutants of VanB type *Enterococcus faecalis* BM4281 *in vitro* and in experimental endocarditis. *J Infect Dis* 1997;175:598-605.
18. Caron F, Pestel M, Kitzis MD, Lemeland JF, Humbert G, Gutmann L. Comparison of different β -lactam-glycopeptide-gentamicin combinations for an experimental endocarditis caused by a highly β -lactam-resistant and highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *J Infect Dis* 1995;171:106-12.
19. Zaman MM, Landman D, Burney S, Quale JM. Treatment of experimental endocarditis due to multidrug resistant *Enterococcus faecium* with clinafloxacin and penicillin. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:127-32.
20. Lautenbach E, Schuster MG, Bilker WB, Brennan PJ. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Clin Infect Dis* 1998;27:1259-65.
21. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138:135-42.
22. Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis* 2003;36:473-81.
23. Maki DG, Agger WA. Enterococcal bacteremia: clinical features and the risk of endocarditis, and management. *Medicine (Baltimore)* 1988;57:248-69.