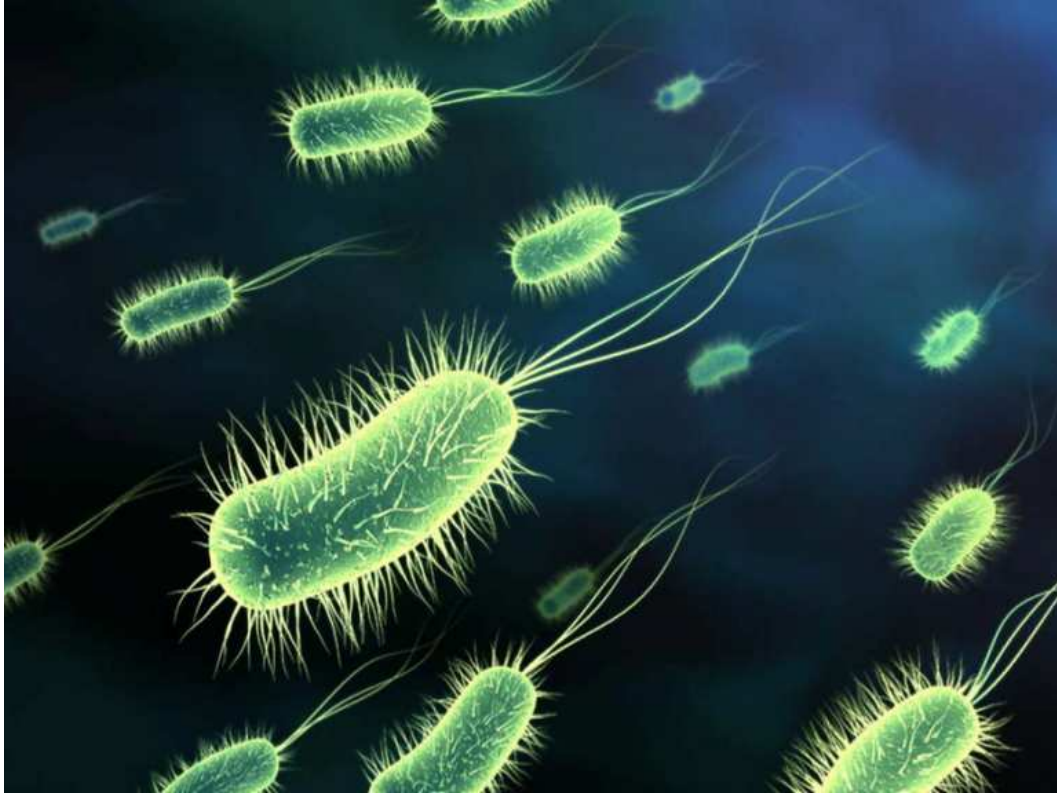


Infecciones por *Enterococcus* spp resistentes a Vancomicina



Epidemiología nosocomial de los enterococos resistentes a Vancomicina (VRE)

Preámbulo.-

El Sistema de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales en USA consideraba ya en el año 1991 que los enterococos representaban la segunda causa de infección nosocomial en el quinquenio 1986↔1991.

De manera retrospectiva, durante los últimos 20 años, un número creciente de cepas de *Enterococcus faecium*, microorganismo mucho menos común que *Enterococcus faecalis* en los fómites clínicos, ha mutado hacia cepas resistentes a antibióticos β -lactámicos y aminoglucósidos. En estas especies, la elevada resistencia hacia los antibióticos β -lactámicos está mediada por la sobreproducción de dianas biológicas, más que por la modificación estructural de las mismas.

Las primeras infecciones por Enterococos Resistentes a Vancomicina (VRE, de su acrónimo en inglés) fueron descritas en 1988; y pronto se demostró un mecanismo de resistencia mediado por plásmidos. Desde entonces, el número de VRE ha aumentado sin cesar, siendo más frecuente en USA que en Europa (>10% de todas las cepas enterocócicas en USA, *versus*, <4% en Europa, según los datos más recientes publicados en la literatura).

Muy probablemente los VRE se han diseminado fuera del ámbito hospitalario y han llegado a ser parte de la flora intestinal normal. Parte del problema es

consecuencia de la aprobación en numerosos países de los glucopéptidos como aditivos en los piensos animales.

Mecanismos moleculares de la resistencia de enterococos a Vancomicina.-

Vancomicina y Teicoplanina, dos antibióticos glucopeptídicos de elevado peso molecular, bloquean la terminación de la pared celular de las bacterias Gram positivas: interaccionan con el extremo C-terminal del dímero peptídico “D-Alanil-D-Alanina” del pentapéptido precursor en la síntesis del peptidoglucano. Como resultado de esta inhibición, no se concluye de manera correcta la polimerización normal del peptidoglucano, que constituye el armazón químico de la pared celular en las bacterias Gram positivas. Más específicamente, la presencia de los antibióticos glucopeptídicos inhiben las reacciones de transglucosilación y transpeptidación.

En los enterococos resistentes a Vancomicina (VRE), los datos preliminares indicaban la presencia de un grupo de genes localizados en un [transposón](#) que eran responsables de la resistencia inducible.

Pero existe también una resistencia constitutiva que es la constituida por genes integrados en el genoma bacteriano: fenotipos [vanA](#) y [vanB](#).

Estos dos fenotipos principales ([vanA](#) y [vanB](#)), que dan lugar a resistencia de alto y bajo nivel respectivamente a la Vancomicina, han sido identificados principalmente en *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*.

El fenotipo [vanA](#), de amplia difusión mundial, se define por una resistencia inducible (se desencadena por la presencia del antibiótico), y afecta tanto a la Vancomicina como a la Teicoplanina.

El fenotipo [vanB](#) codifica una resistencia variable frente a Vancomicina, pero los enterococos continúan siendo sensibles frente a Teicoplanina.

El fenotipo [vanC](#) da lugar a una resistencia intrínseca, constitutiva o inducible, que se hace evidente en muchas cepas de [Enterococcus gallinarum](#), [E.casseliflavus](#) y [E.favescens](#). Los enterococos que expresan este fenotipo de resistencia bacteriana son relativamente resistentes frente a Vancomicina, pero sensibles frente a Teicoplanina.

Los fenotipos [vanA](#) y [vanB](#) comparten los mecanismos de resistencia: los dos genes codifican enzimas estrechamente relacionadas que catalizan la formación de enlaces tipo “éster” entre D-alanina y “D-2-hidroxiácidos”, dando lugar al dipéptido “D-Alanil-D-Lactato” que reemplaza al dipéptido fisiológicamente normal (D-Alanil-D-Alanina). El dipéptido “D-Ala-Lac” reemplaza al dipéptido fisiológico, de tal manera que la síntesis del peptidoglucano puede concluir. El nuevo dipéptido “D-Ala-D-Lac” tiene una mínima afinidad por los glucopéptidos; y los enterococos que expresan dichos fenotipos se tornan resistentes.

Tratamiento de las infecciones por Enterococcus spp resistentes a Vancomicina.-

El tratamiento de las infecciones enterocócicas sistémicas se fundamenta en los efectos sinérgicos de un antibiótico que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana (β lactámico o glucopéptido) + aminoglucósido. El grado de resistencia de los enterococos a la Gentamicina es fundamental para predecir el

éxito del tratamiento. Se debe tener en cuenta que en algunas zonas, hasta el 70% de todas las cepas de enterococos son resistentes a la Gentamicina.

La triple terapia, que asocia β lactámico, glucopéptido y aminoglucósido, ha demostrado su efectividad tanto “in vitro”, como en modelos animales con endocarditis en los que se han aislado cepas enterococos con un fenotipo de resistencia vanA (fenotipo que codifica una elevada resistencia a la Amoxicilina, pero no a los aminoglucósidos).

Otra triple terapia que combina “Ceftriaxona + Vancomicina (o Teicoplanina) + Gentamicina” ha demostrado ser bactericida frente a muchas cepas VRE.

En los enterococos con fenotipos de resistencia vanB, siempre que el enterococo no haya adquirido un elevado grado de resistencia a los aminoglucósidos, la asociación “Teicoplanina + aminoglucósido” resulta ser una excelente alternativa.

Otra triple terapia asocia “Ciprofloxacino + Rifampicina + Gentamicina”. Esta asociación suele ser bastante efectiva en VRE donde *Enterococcus faecium* es el agente causal, incluso cuando existe una elevada resistencia a la Amoxicilina.

Recientemente, se ha ensayado con éxito la actividad bactericida sinérgica que se obtiene con la asociación de una “cefalosporina (Ceftriaxona o Cefotaxima) + Fosfomicina” en modelos experimentales animales con endocarditis por *Enterococcus faecium* con un elevado grado de resistencia a la Vancomicina.

Synercid® (Quinupristina, mesilato~Dalfopristina, mesilato) es otra alternativa muy eficaz frente a los VRE.

Como resumen de las alternativas a las infecciones por VRE

- 1) Portador en heces de VRE sin infección sistémica
 - a) Lavado de manos de los trabajadores sanitarios.
 - b) Aislamiento de los pacientes.
 - c) Erradicación entérica con quimioterápicos adecuados.
- 2) Infección sistémica (bacteriemia, endocarditis) debida a VRE (fenotipo de resistencia vanB).
 - a) Moderado grado de resistencia a Amoxicilina:
 - i) Ampicilina + Gentamicina
 - b) Elevado grado de resistencia a Amoxicilina:
 - i) Teicoplanina + Gentamicina (u otro aminoglucósido en función del patrón de resistencia).
 - ii) Teicoplanina + Amoxicilina + Gentamicina (u otro aminoglucósido según patrón de resistencia).
- 3) Infección sistémica (bacteriemia, endocarditis) debida a VRE (fenotipo de resistencia vanA).
 - a) Susceptible a Amoxicilina

- i) Amoxicilina + Gentamicina (u otro aminoglucósido en razón de su sensibilidad al aminoglucósido).
- b) Susceptibilidad intermedia a la Amoxicilina
 - i) Amoxicilina + Gentamicina
 - ii) Amoxicilina + Teicoplanina + Gentamicina
- c) Elevada resistencia a la Amoxicilina
 - i) Amoxicilina + Teicoplanina + Estreptomicina
 - ii) Ceftriaxona + Vancomicina (o Teicoplanina) + Gentamicina
 - iii) Cefotaxima (o Ceftriaxona) + Fosfomicina
 - iv) Ciprofloxacino + Gentamicina ± Fosfomicina
- d) Synercid® (Quinupristina, mesilato~Dalfopristina, mesilato)

Bibliografía.-

- Landman D, Quale JM. Management of infections due to resistant enterococci: a review of therapeutic options. [J Antimicrob Chemother 1997; 40: 161–70.](#)
- Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. [Am J Med 1997; 102: 284–93.](#)
- Antony SJ. Multidrug-resistant enterococci: the dawn of a new era in resistant pathogens. [J Natl Med Assoc 1998; 90: 537–40.](#)
- Moellering RC. Vancomycin-resistant enterococci. [Clin Infect Dis 1998; 26: 1196–9.](#)
- Linden PK, Miller CB. Vancomycin-resistant enterococci: the clinical effect of a common nosocomial pathogen. [Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 33 \(2\): 113–20.](#)
- Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. [N Engl J Med 2000; 342: 710–21.](#)
- Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. [Clin Infect Dis 2001; 33: 210–19.](#)
- Linden PK. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. [Drugs 2002; 62: 425–41.](#)
- Auckland C, *et al.* Linezolid-resistant enterococci: report of the first isolates in the United Kingdom. [J Antimicrob Chemother 2002; 50: 743–6.](#)

Zaragoza, a 2 de marzo de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
 Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
 Zaragoza