

Curso sepsis grave: capítulo 10

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)
[Organigrama](#)
[Política de privacidad](#)
[Derechos de copia](#)

Secciones:

[Enlaces](#)
[Archivo](#)
[Club de lectura](#)
[Pautas de actuación](#)
[Debates](#)
[Casos clínicos](#)
[Arte y Medicina](#)

Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)
[REMI 2002, Vol 2](#)
[REMI 2003; Vol 3](#)
[REMI 2004; Vol 4](#)
[Índice temático](#)
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.
[Compruébelo aquí.](#)

Revista Electrónica de Medicina Intensiva
Artículo nº C10. Vol 4 nº 9, septiembre 2004.

[[Anterior](#)] [[Arriba](#)] [[Siguiente](#)]

Autor: José Barberán López



Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por enterococo

[HTML imprimible] [PDF] [Evaluación]
[\[Curso en Internet de sepsis grave\]](#)

1. Introducción

Muchas cosas han cambiado en los más de cien años transcurridos desde el descubrimiento del enterococo como colonizador del intestino humano (1899). Inicialmente en 1930 fue adscrito al género *Streptococcus* (grupo D de la clasificación de Lancefield), por su similitud morfológica (cocos grampositivos con crecimiento en cadenas), pero unas cinco décadas después en 1984 se creó el género *Enterococcus* gracias al conocimiento de las particularidades de sus ácidos nucleicos por biología molecular, lo cual puede explicar las importantes diferencias entre ambos géneros (localización en la flora normal, significado clínico y patrones de sensibilidad). A lo largo de estos años se han identificado numerosas especies (Tabla I), aunque la mayoría de las infecciones en el ser humano están producidas solamente por dos: *Enterococcus faecalis* (90%) y *Enterococcus faecium* (10%) de más difícil manejo por sus resistencias [1, 2].

Tabla I: *Enterococcus spp.*

<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. pseudoavium</i>
<i>F. faecium</i>	<i>E. hirae</i>	<i>E. columbae</i>
<i>E. durans</i>	<i>E. mundii</i>	<i>E. saccharolyticus</i>
<i>E. avium</i>	<i>E. raffinosus</i>	<i>E. dispar</i>
<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. solitarius</i>	<i>E. sulfureus</i>
<i>E. malodoratus</i>	<i>E. cecorum</i>	<i>E. seriolyticus</i>
<i>E. flavescens</i>	...	

Así mismo, durante estos años los enterococos han dejado de ser unos microorganismos meramente comensales y de escasa patogenicidad, para convertirse por detrás de *Escherichia coli* de forma general y de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus spp* en las unidades de cuidados intensivos, en unos de los principales agentes causales de las infecciones nosocomiales, algunas muy graves como la bacteriemia y la endocarditis [2, 3, 4]. No obstante, su significación clínica no está totalmente aclarada en las de etiología polimicrobiana. La mayor parte de los enterococos que causan infección son de origen endógeno a partir de la flora del propio paciente, como ocurre tras la cirugía o manipulaciones en el tracto intestinal. Pero cada vez es más frecuente la diseminación nosocomial interpersonal, principalmente a través de las manos del personal sanitario y la manipulación de material contaminado, como se ha podido comprobar en el estudio de los brotes detectados, sobre todo, en unidades de cuidados intensivos. Este modo de transmisión supone una amenaza para la diseminación de cepas multirresistentes. Diferentes estudios clínico-epidemiológicos han detectado algunos factores de riesgo independientes para el desarrollo de infecciones enterocócicas nosocomiales, entre los que destacan: la antibioterapia previa con cefalosporinas de tercera generación, la duración de la hospitalización, la enfermedad subyacente grave, la cirugía, el uso de procedimientos instrumentales invasores y la recepción de

los pacientes en unidades de cuidados intensivos [5].

Otra de las características del enterococo son las sobreinfecciones o infecciones que aparecen durante o al poco tiempo de un tratamiento con antibióticos no activos sobre él, como ocurre con las cefalosporinas de tercera generación o fluorquinolonas [6].

Las infecciones que con más frecuencia produce *Enterococcus spp* son sin duda las urinarias, sobre todo las secundarias a cateterización y/o instrumentación del tracto urinario, donde ocupa un lugar preferente. Aunque no es habitual son la fuente más común de bacteriemia. El enterococo también suele formar parte de la etiología polimicrobiana de las infecciones intraabdominales (peritonitis y abscesos) y pélvicas, donde algunos autores cuestionan su acción patógena por su baja tasa de mortalidad, formación de abscesos y bacteriemia, y la curación con antibióticos sin actividad frente a él; no obstante se recomienda su cobertura si existe comorbilidad importante. Algo parecido sucede en la participación en infecciones mixtas como la de la herida quirúrgica y las úlceras por presión y las de los pies de los diabéticos. La bacteriemia nosocomial es la tercera causa de infección enterocócica y la que más ha aumentado en los últimos años. Suele ser secundaria a infecciones urinarias, de catéteres intravasculares e intraabdominales, aunque también puede partir de otras localizaciones. Raramente se acompaña de endocarditis (1 de cada 50 casos), pero tiene una elevada mortalidad. La endocarditis es generalmente subaguda y afecta a válvulas nativas. La meningitis es poco común y se asocia con intervenciones neuroquirúrgicas. Las infecciones respiratorias tan frecuentes en las unidades de cuidados intensivos muy raramente son enterocócicas [7].

2. Resistencias a antibióticos

Unas de las principales características de los enterococos son las resistencias intrínsecas a los antibióticos (cefalosporinas, penicilinas isoxazólicas, cotrimoxazol, y de bajo nivel a la clindamicina y aminoglucósidos) y la capacidad de adquirirlas durante el tratamiento, lo cual condiciona el tratamiento de las infecciones graves que produce (Tabla II) [1].

Tabla II: Resistencia a antibióticos de *Enterococcus spp*.

Intrínseca	Adquirida
Betalactámicos	Betalactámicos
Aminoglucósidos	Aminoglucósidos
Clindamicina	Glucopéptidos
Fluorquinolonas	Fluorquinolonas
Cotrimoxazol	Tetraciclinas
	Cloranfenicol
	Rifampicina

2.1 Resistencias a los betalactámicos

Los antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana (betalactámicos y glucopéptidos), que son bactericidas, se comportan frente a *Enterococcus spp* como inhibidores del crecimiento. Y los aminoglucósidos para mantener su actividad bactericida sobre este microorganismo necesitan concentraciones mucho más altas que las que se pueden alcanzar con dosis terapéuticas. Esta es la razón, por la que para conseguir el efecto bactericida necesario en el tratamiento de las infecciones enterocócicas graves (endocarditis y meningitis) se requiere la sinergia de su combinación. Los antibióticos que actúan en la pared bacteriana favorecen la penetración bacteriana de los aminoglucósidos, con lo que se consigue el efecto bactericida perseguido.

La resistencia de *Enterococcus spp* a los betalactámicos se lleva a cabo por tres mecanismos: alteración de las PBP (protein binding penicillin), producción de betalactamasas y tolerancia. La resistencia intrínseca se debe a la presencia e hiperproducción de PBP de bajo peso molecular (especialmente PBP-5), que tienen una menor afinidad por los betalactámicos. *Enterococcus spp* es intrínsecamente resistente a las cefalosporinas y moderadamente sensible a las penicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y a los carbapenémicos. Esta resistencia es más llamativa en

E. faecium [6]. Las resistencias a ampicilina mediadas por modificaciones en la PBP son excepcionales en *E. faecalis* [8].

La producción de betalactamasas es un mecanismo de resistencia adquirido, descrito por primera vez en 1983. Está codificado por plásmidos, se transmite fácilmente por conjugación a otras cepas de *Enterococcus spp* y suele estar asociado a resistencia de alto nivel a aminoglucósidos. Uno de los peligros que entraña es la posibilidad de transmisión a otros cocos grampositivos por transposición, ya que los genes responsables pueden estar insertados en el cromosoma. Los enterococos productores de betalactamasas son sensibles a penicilinas unidas a inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-clavulánico y ampicilina-sulbactam) y a imipenem [9].

El fenómeno de la tolerancia no es necesariamente intrínseco sino más bien adquirido, y supone que para que el betalactámico ejerza su acción letal necesita concentraciones al menos 32 veces más altas que la CMI. Es el mecanismo responsable de la necesidad de la asociación de un aminoglucósido para lograr un efecto bactericida.

2.2 Resistencia a los aminoglucósidos

Los enterococos presentan una resistencia intrínseca de bajo nivel a los aminoglucósidos debido a alteraciones en el transporte o en la permeabilidad de la membrana interna, que se solventa con la combinación de un betalactámico.

Con el uso de aminoglucósidos se han seleccionado cepas con resistencia de alto nivel a estos fármacos (CMI \geq 2000 $\mu\text{g/ml}$) por dos mecanismos: 1) modificación enzimática del antibiótico, de codificación plasmídica y muy frecuente; y 2) alteraciones en los ribosomas, de naturaleza cromosómica y poco frecuente en clínica. Ambas vías de resistencia fueron inicialmente detectadas frente a la estreptomina, y más tarde en 1979 sólo por modificación enzimática frente a la gentamicina, sobre todo por la enzima bifuncional APH (2 $'$)-AAC (6 $'$), que también confiere resistencia de alto nivel frente a tobramicina, kanamicina y en menor grado a amikacina y netilmicina. En España las tasas de resistencia de alto nivel frente a estreptomina y gentamicina son del 30-68% y del 9-40%, respectivamente [1].

2.3 Resistencia a los glucopéptidos

La resistencia a la vancomicina en los enterococos fue descrita por primera vez en Europa en 1986, casi treinta años después de su introducción clínica. Estas cepas producen un depsipéptido D-alanil-D-lactato que se incorpora al precursor del peptidoglicano al que los glucopéptidos no se pueden unir para bloquear la biosíntesis de la pared celular. Se han descrito cinco fenotipos de resistencia, aunque sólo tres tienen una repercusión clínica significativa: VanA, VanB y VanC, cuyas características se pueden observar en la tabla III [10].

Tabla III: Fenotipos de resistencia de *Enterococcus* a glucopéptidos

	VanA	VanB	VanC
Microorganismo	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>
Vancomicina	Alta ≥ 64 mcg/ml	Moderada 32-256 mcg/ml	Baja 8-32 mcg/ml
Teicoplanina	Alta ≥ 16 mcg/ml	Rara $\leq 0,5$ mcg/ml	Rara $\leq 0,5$ mcg/ml
Transferible	Sí	Sí	No

La aparición de enterococos resistentes a glucopéptidos (ERG) se ha relacionado en Europa y Japón con la administración de avoporcina a animales y con el aumento del uso de la vancomicina debido a su mejor tolerabilidad por la purificación de la formulación, la elevación de las tasas de *S. aureus* resistentes a meticilina, su administración oral para el tratamiento de colitis por *Clostridium difficile*, y la aparición de resistencias de *Enterococcus spp* a betalactámicos y aminoglucósidos; la

hospitalización prolongada recibiendo antibióticos; enfermedades de base graves; la inmunodepresión; y la cirugía abdominal [10]. La presión antibiótica selectiva también favorece la aparición y extensión de los ERG, específicamente las cefalosporinas de amplio espectro, otros betalactámicos y otros antibióticos con actividad anaerobica. En este sentido los modelos experimentales sugieren que las cefalosporinas predisponen la colonización, y los antibióticos anaerobicas la persistencia [11].

Esta resistencia ha alcanzado una gran relevancia en EEUU, donde aproximadamente la mitad de las cepas de *Enterococcus spp* la presenta, que llega a afectar al 95% de los *E. faecium* [12]. Afortunadamente en la actualidad en nuestro país no supera el 5%, aunque la amenaza de incremento existe. La resistencia de los enterococos a los glucopéptidos ha traído dos consecuencias clínicas importantes: dificultades terapéuticas y riesgo de diseminación entre ellos y a otros patógenos como *Staphylococcus aureus*.

3. Tratamiento de las infecciones enterocócicas

La elección de los antibióticos depende de la sensibilidad, de la distinción entre colonización e infección y de la localización y gravedad de la infección. Es necesario conocer la sensibilidad a la penicilina o ampicilina, incluido la producción de betalactamasas, si existen resistencias de alto nivel a los aminoglucósidos (gentamicina y estreptomina, ya que puede existir a uno u otro o a los dos), y el comportamiento frente a la vancomicina y otros antibióticos como quinolonas, doxiciclina, cloramfenicol, nitrofurantoina, linezolid y quinupristina/dalfopristina [10, 13, 14].

En los casos en que se considere la existencia de infección, la siguiente decisión es la elección entre un tratamiento bacteriostático con un solo antibiótico, o bactericida con una combinación [10, 13, 14].

Pueden tratarse con monoterapia las infecciones del tracto urinario, peritonitis e infecciones de la herida quirúrgica:

- La ampicilina es la primera elección.
- Los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) son la alternativa en caso de alergia o resistencia de alto nivel a la penicilina, como suele suceder con *E. faecium*.
- Otras opciones son cotrimoxazol, fosfomicina, nitrofurantoina o una fluorquinolona de 3ª generación como levofloxacino.

La terapia combinada está indicada en la endocarditis y la meningitis, permaneciendo la duda sobre la bacteriemia, aunque se prefiere en pacientes críticos. La endocarditis debe tratarse durante 4 semanas, y se prolongará a 6 si antes del comienzo del tratamiento la sintomatología se ha prolongado más de 3 meses, la endocarditis es sobre válvula protésica o ha habido una recaída. En la meningitis la duración del tratamiento es de 2 a 3 semanas [15].

- Penicilina o ampicilina más gentamicina es actualmente la primera elección.
- Vancomicina es la alternativa si hay alergia a la penicilina.
- En caso de resistencia de alto nivel a gentamicina o estreptomina se sustituye por el otro.
- Si la resistencia es a ambos aminoglucósidos, se recomienda ampicilina en infusión continua durante 8 a 12 semanas, siendo necesario la retirada valvular en algunos pacientes.
- En infecciones por *E. faecium* con resistencia de alto nivel a penicilina (CMI > 16-32 µg/ml), ésta se debe sustituir por vancomicina.
- En ERG sensibles a penicilina, como suele ocurrir en muchas cepas de *E. faecalis*, ésta sustituye a la vancomicina.

- En enterococos resistentes a glucopéptidos y con resistencia de alto nivel a la penicilina como ocurre con facilidad en *E. faecium* se barajan varias alternativas: 1) la asociación de vancomicina con penicilina o ampicilina, de efecto bacteriostático; 2) la triple combinación de vancomicina, ampicilina y gentamicina, que ha demostrado ser bactericida en el modelo animal; 3) teicoplanina más gentamicina, en el fenotipo VanB; y 4) los modernos fármacos, aunque poco experimentados, linezolid y quinupristina/ dalfopristina (sólo en *E. faecium*), cuya actividad es bacteriostática [15].
- En enterococos productores de betalactamasas la penicilina se puede sustituir por vancomicina o por penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas, aunque con estos últimos hay poca experiencia en endocarditis.
- En casos de multirresistencia el tratamiento se basará en las pruebas de sensibilidad y en la experiencia clínica.

4. Bibliografía

1. Murray BE. The life and times of the enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3:46-65.
2. Moellering RC Jr: Emergence of enterococcus as a significant pathogen. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1173-1178.
3. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Proyecto EPINE: 10 años (1990-1999). [\[Enlace\]](#)
4. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermeo B, Cerda E y grupo de estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2001. *Med Intensiva* 2003; 27: 13-23.
5. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91: 72S-75S.
6. Pallares R, Pujol M, Pena C, Ariza J, Martín R, Gudiol F. Cephalosporins as a risk factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1581-1586.
7. Lewis CM, Zervos MJ. Clinical manifestations of enterococcal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 111-117.
8. Fontana R, Cerini R, Longoni P, Grossato A, Canepari P. Identification of a streptococcal penicillin-binding protein that reacts very slowly with penicillin. *J Bacteriol* 1983; 155: 1343-1350.
9. Murray BE, Mederski-Samoraj B. Transferable β -lactamase: A new mechanism for in vitro penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*. *J Clin Invest* 1983; 72: 1168-1171.
10. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 210-219.
11. Rice LB. Emergence of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 183-187.
12. Segal-Maurer S, Urban C, Rahal JJ. Current perspectives on multidrug-resistant bacteria: epidemiology and control. *Infect Dis Clin North America* 1996; 10: 939-957.
13. Landman D, Quale JM. Management of infections due to resistant enterococci: a review of therapeutic options. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997; 40: 161-170.

14. Levison ME, Mallela S. Increasing Antimicrobial Resistance: Therapeutic Implications for Enterococcal Infections. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2: 417-423.
15. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 346-364.

José Barberán López
Hospital Gómez Ulla, Madrid
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Septiembre 2004.

Palabras clave: Enterococo, Control de infecciones, Resistencia a antibióticos, Cuidados Intensivos.

Busque en REMI con Google:

[Envía tu comentario para su publicación](#)

© REMI, [http:// remi.uninet.edu](http://remi.uninet.edu)

[webmaster: remi@uninet.edu](mailto:webmaster:remi@uninet.edu)
última modificación: 18/09/2004