

# Enterococos Vancomicina Resistentes (EVR)

Especialistas invitados

**Dr. Horacio Lopardo**

Hospital de Pediatría “Prof Dr. Juan P. Garrahan”

**Bioq. Paula Gagetti**

INEI - ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”

# En esta presentación tendremos...

---

- ✓ Infecciones por enterococos.
- ✓ Vigilancia de portación de EVR.
- ✓ Muestras adecuadas para la búsqueda de EVR.
- ✓ Medios de cultivo.
- ✓ Pruebas para la identificación.
- ✓ Datos importantes.
- ✓ Resistencia antibiótica.
- ✓ Bibliografía.

# Infecciones por enterococos

---

1899 Thiercelin = flora intestinal habitual.

1899 Mac Callum y Hastings = endocarditis fatal por enterococo hemolítico y gelatinasa positivo.

Endocarditis + Infección urinaria + Infecciones polimicrobianas de origen endógeno.

1930-80 Aumentó su presencia intrahospitalaria.

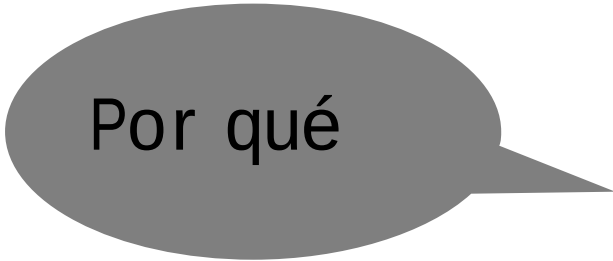
1987 Se demostró su transmisión horizontal.

Actualmente = 2° ó 3° germen en infección hospitalaria.

# Vigilancia de EVR

---

La vigilancia activa (de todos los pacientes con factores de riesgo) para la detección de portación, es costosa y a veces operativamente imposible.



Por qué

En algunos centros todos los pacientes tienen factores de riesgo.

La detección de un paciente portador, obliga al aislamiento del mismo o a la cohortización.

# Vigilancia activa

---

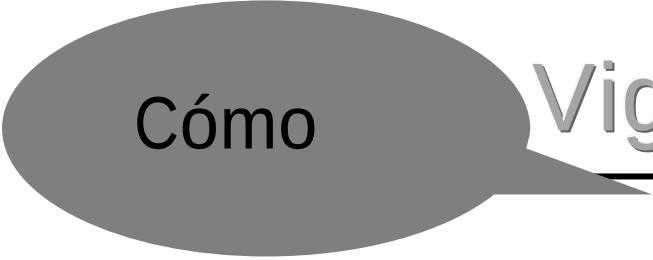
A quién

A todos los pacientes, al ingreso.

Repetir los estudios cada siete días.

Antes de un transplante.

Si no se puede → **optar por vigilancia pasiva**

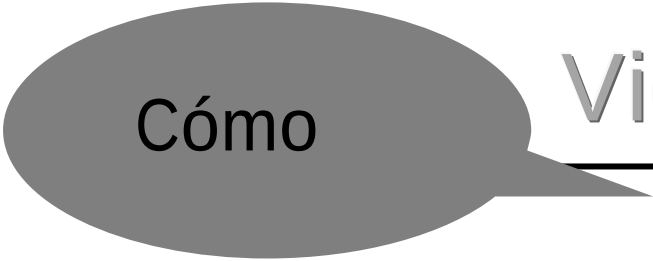


Cómo

## Vigilancia pasiva

---

- Cultivar sólo pacientes con antecedentes de portación o contacto con EVR.
- Hacer cortes de prevalencia de todo el hospital espaciados en el tiempo (anuales o bianuales).
- Aprovechar los coprocultivos destinados al estudio de *Campylobacter* spp. para el aislamiento de EVR.
- Identificación de portadores que se reinternan, preferentemente por control informático.

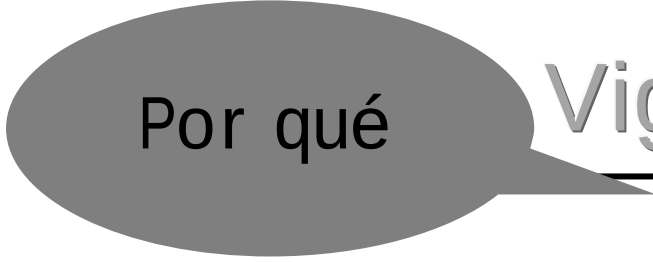


Cómo

## Vigilancia pasiva

---

- Determinación de la sensibilidad para todos los enterococos aislados de materiales clínicos, sean significativos o no
- Cultivos de prevalencia en áreas de riesgo, por ejemplo terapia intensiva (optativo)
- Cultivos a pacientes de la misma sala de un portador de ERV



Por qué

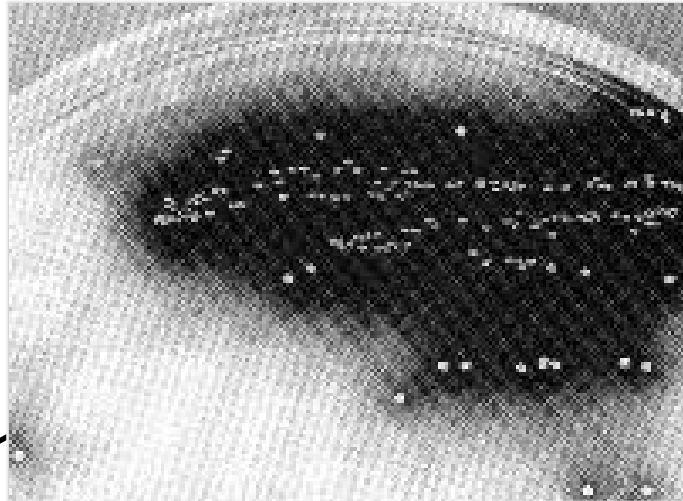
## Vigilancia de EVR

---

- Los hospitales que no vigilan tienen mayor riesgo de bacteriemias por EVR (aproximadamente el doble).
- En los hospitales que no vigilan la diseminación intrahospitalaria es muy superior.
- Mayor mortalidad y mayor recurrencia en bacteriemias por EVR que por EVS (sensible a vancomicina).
- Mayor costo en días de internación y antibióticos más caros.

# Medios de cultivo para búsqueda de portadores

**Agar bilis  
esculina  
+ azida +  
6µg/ml de  
VAN (ABEA)**



También  
se puede  
aprovechar  
una muestra  
de materia  
fecal

Sin desarrollo de  
colonias o colonias  
color del medio



**No portador de EVR**

Detección de  
colonias negras



**Posible portador de EVR**

# Posible portador EVR

---

Colonias negras en ABEA

Caldo tioglicolato  
(18 - 24 hs)

cadenas en el Gram

Estría en Agar Sangre con disco  
de VAN de 30 µg (18 - 24 hs)  
VAN (vancomicina) R

PYR + (15 min)

**INFORMAR A LA SALA**

# Identificación ???

---

- Continuar la identificación a nivel de género (CINa, LAP) y especie :

Arginina

Manitol

Arabinosa

Telurito

Alfa-metilglucósido

Movilidad (entre porta y cubre a 4hs o en medio SIM)

Pigmento

Si se escapa de los patrones de la tabla 1, completar la identificación con sacarosa, rafinosa, sorbitol, sorbosa, piruvato de sodio

# ENTEROCOCOS

## IDENTIFICACION A NIVEL DE ESPECIE

| <u>PRUEBA</u> ➡        | ARG | MAN | ARA | TEL | MGP | MOV | PIG |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <i>E.faecalis</i>      | +   | +   | -   | +   | -   | -   | -   |
| <i>E.faecium</i>       | +   | +   | +   | -   | -   | -   | -   |
| <i>E.gallinarum</i>    | +/- | +   | +   | -/+ | +   | +   | -   |
| <i>E.casseliflavus</i> | +/- | +   | +   | -/+ | +   | +   | +   |
| <i>E. mundtii</i>      | +   | +   | +   | -   | -   | -   | +   |
| <i>Lactococcus</i>     | +   | +   | -   | -   | -   | -   | -   |

**TABLA 1**

# Datos importantes

---

Las pruebas de identificación, para darlas como negativas se deben incubar hasta 5 días.

Hay cepas de *E. faecium* manitol negativas pero ninguna ha dado negativa la prueba de arginina.

Se debe confirmar la resistencia a vancomicina y se debe determinar la sensibilidad a teicoplanina por dilución en medio líquido o por E-test. Esto es imprescindible en cepas que den algún halo en la prueba de difusión.

# Resistencia antibiótica

---

PROBAR PARA TRATAMIENTO: PEN o AMP,  
LIN, Q&D, VAN, GEN(HL), STR(HL).

PROBAR POR RAZONES EPIDEMIOLOGICAS:

CLO, ERY, TET, RIF.

PROBAR PARA IU:

CIP, LEV, NIT, TET.

# Resistencia antibiótica

---

## **RESISTENCIA A GLUCOPEPTIDOS**

EL ALFABETO VAN: vanA, vanB, vanC, vanD, vanE, vanG

**Van A** Peptidoglucano d-Lac R a VAN inducible

**Van B** Peptidoglucano d-Lac R a VAN inducible y constitutiva

Transferibles y con consecuencias epidemiológicas graves

**Van C** Peptidoglucano d-Ser R a VAN inducible y constitutiva

Natural, no transferible y sin consecuencias epidemiológicas graves

# Resistencia antibiótica

---

## FENOTIPOS DE RESISTENCIA A GLUCOPEPTIDOS

|              | CIM (µg/ml) |          |                                                                                                                 |
|--------------|-------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | VAN         | TEI      |                                                                                                                 |
| <b>Van A</b> | 64 - >1024  | 16 - 512 | <i>E. faecium, E. faecalis, E. gallinarum, E. casseliflavus/ flavescens, E. raffinosus, E. avium, E. durans</i> |
| <b>Van B</b> | 4 - 1024    | 0.25 - 2 | <i>E. faecium, E. faecalis, E. gallinarum, E. durans</i>                                                        |
| <b>Van C</b> | 2 - 32      | 0.12 - 2 | <i>E. gallinarum, E. casseliflavus/flavescens</i>                                                               |
| <b>Van D</b> | 64 - 256    | 4 - 64   | <i>E. faecium, E. faecalis</i>                                                                                  |
| <b>Van E</b> | 16          | 0.5      | <i>E. faecalis</i>                                                                                              |
| <b>Van G</b> | 12 - 16     | 0.5      | <i>E. faecalis</i>                                                                                              |

# Resistencia antibiótica

---

## ¿QUE MICROORGANISMOS TENEMOS QUE VIGILAR?

|                                           |                                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Van A</b>                              | <i>E. faecium, E. faecalis, E. gallinarum, E. casseliflavus/ flavescens, E. raffinosus, E. avium, E. durans</i> | <b>SI</b> |
| <b>Van B</b>                              | <i>E. faecium, E. faecalis, E. gallinarum, E. durans</i>                                                        | <b>SI</b> |
| <b>Van C</b>                              | <i>E. gallinarum, E. casseliflavus/flavescens</i>                                                               | <b>NO</b> |
| <b>Van D, E, G</b>                        | <i>E. faecium, E. faecalis</i>                                                                                  | <b>NO</b> |
| <b>Microorganismos naturalmente VAN-R</b> | <i>Leuconostoc, Pediococcus, especies de Lactobacillus, Weissella confusus</i>                                  | <b>NO</b> |

# Resistencia antibiótica

---

## ALTO NIVEL DE RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCOSIDOS (HLR)

Provoca pérdida del efecto sinérgico con  $\beta$ -lactámicos y glicopéptidos

**ENZIMAS INACTIVANTES:** Plasmídicas o Constitutivas

**PROTECCION RIBOSOMAL:** Resistencia absoluta

|                                | STR | GEN | KAN |
|--------------------------------|-----|-----|-----|
| ANT 3'<br>Protección ribosomal | R   | S   | S   |
| AAC (6'') – I / APH (2') - III | S   | R   | R   |
| APH (3') – III *               | S   | S   | R   |

\* No hay sinergia con AKN aunque in vitro no se observe HLR

# Bibliografía

- 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.
- Carvalho M, Teixeira LM, Facklam RR. Use of tests for acidification of methyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside and susceptibility to efrotomycin for differentiation of strains of *Enterococcus* and some related genera. J Clin Microbiol 1998; 36: 1584-1587.
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev. 2000; 13: 686-707.
- Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, Banks SE Jr, Steinhauer JR, Smith AM, et al. Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. J Hosp Inf. 2003; 53: 159-171.
- Chen D K, Pearce L, McGeer A, Low D E , Willey B M Evaluation of D-Xylose and 1% Methyl--D-Glucopyranoside fermentation tests for distinguishing *Enterococcus gallinarum* from *Enterococcus faecium*. J. Clin. Microbiol. 2000; 38: 3652-3655.
- Chuard C, Reller L B Bile-esculin test for presumptive identification of enterococci and streptococci: effects of bile concentration, inoculation technique, and incubation time. J. Clin. Microbiol. 1998; 36: 1135-1136.
- Coque TM, Tomayko JF, Ricke SC, Okhuysen PC, Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40:2605-2609.
- Corso A, Faccone D, Gagetti P, Togneri A, Lopardo H, Melano R, et al. First report of vanA *Enterococcus gallinarum* dissemination within an intensive care unit in Argentina. Int J Antimicrob Agents. 2004; 25:51-56.
- Corso A, Gagetti P, Rodríguez M, Melano R, Ceriana P, Faccone D, Galas M , “VRE Argentinian Collaborative Group”. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Argentina. Int J Infect Dis. En prensa.
- Eliopoulos G M, Wennersten C B Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin combined with other antibiotics against vancomycin-resistant enterococci. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 1319-1324.

# Bibliografía

- Elizaga M L, Weinstein R A, Hayden M K Patients in long-term care facilities: a reservoir for vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis. 2002; 34: 441-446
- Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 1619-1628.
- Lopardo H, Corso A, Gagetti P, Carbonaro M, Andi6n E, Ruvinsky S, et al..Prevalence studies of vancomycin-resistant enterococci (VRE) for monitoring a passive surveillance program in a pediatric hospital. En: Sriprakash K (ed) Streptococci: New insights into an old enemy. ICS 1289. International Congress series, Elsevier, 2006
- Marín 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: 235-236.
- Miranda G, Corso A, Melano R, Arismendi P, Rodríguez M, Garbervetsky L. Primer aislamiento de *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente con genotipo *vanB* en la Argentina: presentación de dos casos. Rev Arg Microbiol. 2003; 35: 41-44.
- Price CS., Paule S, Noskin GA and Peterson LR. Active surveillance reduces the incidence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. Clin Infect Dis. 2003; 37: 921-928.
- Salgado and Farr. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. ICHE 2003; 24: 690-8
- Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JAA, Meis JFG, Voss A, and the European VRE Study Group. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19: 816-822.
- Teixeira LM, Facklam RR. *Enterococcus*. En: Murray P.R. et al. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. P.422-433, ASM Press, Washington DC, EEUU, 2003.
- Togneri A, Corso A, Gonzalez J, Lopardo H, Podestá L, Gagetti P, Perez M, Rodríguez V, Rodríguez M, Ríos, Dinerstein E. Analisis clínico-epidemiológico de la portación intestinal de enterococos resistentes a vancomicina en una unidad de terapia intensiva. Rev Arg Microbiol.. 2005; 37: 26-33.