



# BOLETIN

## *Instituto de Salud Pública de Chile*

Vol. 3, No. 10, Septiembre 2013.

### **Vigilancia de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina Chile, 2010-2012**

#### **1. Antecedentes**

El género bacteriano *Enterococcus* spp. forma parte de la flora microbiana normal del intestino del hombre, de otros mamíferos, de aves, reptiles e insectos. Está integrado por 23 especies, pero las más frecuentemente aisladas en el hombre son *E. faecalis* y *E. faecium* (1). Son agentes causales de infecciones adquiridas en la comunidad, tales como infecciones del tracto urinario y endocarditis bacteriana e infecciones asociadas a la atención de Salud (IAAS). Entre las localizaciones más frecuentes de IAAS causadas por *Enterococcus* spp. se describen la infección del tracto urinario asociada a catéter urinario, infección del torrente sanguíneo asociada a catéter vascular central e infecciones abdominales asociadas a cirugía (2, 3). Uno de los principales problemas de las infecciones causadas por *Enterococcus* spp. es su manejo terapéutico, porque es resistente de forma natural o intrínseca a todas las cefalosporinas, clindamicina, lincomicina, trimetoprim/sulfametoxazol y aminoglicósidos, tiene alta capacidad para adquirir resistencia frente al reducido número de antimicrobianos útiles contra este agente infeccioso; tales como ampicilina, cloranfenicol, teicoplanina y vancomicina (4, 5, 6). Hacen aún más compleja la situación, su capacidad para colonizar pacientes por largos periodos (incluso años), para sobrevivir en superficies inanimadas como termómetros y esfigmomanómetros, colonizar las manos del personal sanitario, además de transmitir resistencia antimicrobiana, incluyendo la de vancomicina (7). La resistencia de *Enterococcus* spp. a la vancomicina se

encuentra genéticamente codificada en un cromosoma o en un transposón. En este último caso, la resistencia se transfiere por conjugación a otras cepas de *Enterococcus* spp. y a otras cocáceas gram positivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (8).

La transmisión de resistencia a vancomicina desde *Enterococcus* spp. a *S. aureus* representa un problema grave, puesto que *S. aureus* es el agente más frecuentemente asociado a IAAS y dado sus altos niveles de resistencia a cloxacilina, a lo menos el 50% de las infecciones nosocomiales causadas por este microorganismo, deben ser tratadas con vancomicina (9).

*Enterococcus* spp. resistente a vancomicina fue aislado por primera vez en Inglaterra y Estados Unidos, en 1986 y 1989 respectivamente, describiéndose en ambos países un rápido incremento de su incidencia como agente causal de infecciones nosocomiales. De forma consistente se estableció que su emergencia estaba asociada al uso de vancomicina y cefalosporinas (10).

En Chile, las primeras cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina fueron aisladas el año 2000, la mayoría desde pacientes con colonización rectal. Ese mismo año, el Ministerio de Salud implementó la Vigilancia de Prevención y Control de las Infecciones Intrahospitalarias para *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina (Circular 4C/ 28 del 9/05/2000).

Se define como *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (incluye resistencia intermedia y total) a aquella cepa que presenta una concentración inhibitoria mínima (CIM)  $\geq 8$   $\mu\text{g/mL}$  por método de dilución o por epsilometría y/o un halo de inhibición  $\leq 16$  mm por método de difusión en agar (11).

Se describen nueve fenotipos de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, pero los más frecuentemente aislados en el hombre son tres (12):

**Van A:** son cepas que presentan alta resistencia a vancomicina (CIM  $\geq 64$   $\mu\text{g/mL}$ ) y resistencia intermedia o alta a teicoplanina (CIM  $\geq 16$   $\mu\text{g/mL}$ ). Esta resistencia es inducible por bajas concentraciones de

vancomicina y puede ser transferida por *Enterococcus faecalis* a otras cocáceas gram positivas (8).

**Van B:** son cepas que presentan resistencia intermedia a vancomicina (CIM entre 8 y 16  $\mu\text{g/mL}$ ) o alta resistencia (CIM > 32  $\mu\text{g/mL}$ ) y sensibilidad a teicoplanina (habitualmente CIM < 1  $\mu\text{g/mL}$ ). Su base genética puede ser cromosomal o plasmidial (transferible).

**Van C:** son cepas que presentan una resistencia intrínseca de bajo nivel a vancomicina (CIM entre 2 y 32  $\mu\text{g/mL}$ ) y sensibilidad a teicoplanina (CIM  $\leq$  1  $\mu\text{g/mL}$ ). Su base genética es cromosomal. Este gen (*vanC*) está presente de forma constitutiva y es especie específico en *E. gallinarum* (gen *vanC<sub>1</sub>*), *E. casseliflavus* (gen *vanC<sub>2</sub>*) y *E. flavescens* (gen *vanC<sub>3</sub>*).

En este Boletín, se presentan los resultados de laboratorio realizados por el Instituto de Salud Pública de Chile, a las cepas de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina que fueron aisladas desde muestras clínicas.

## **2. Material y Método**

Se estudiaron 2.591 cepas con diagnóstico presuntivo de *Enterococcus* spp. con resistencia intermedia o total a vancomicina, derivadas entre el 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2012, al Laboratorio de Referencia de Cocáceas Gram Positivas del Instituto de Salud Pública (ISP). Estas cepas fueron aisladas en los laboratorios de microbiología del país a partir de muestras clínicas (excluyendo las derivadas de estudios de colonización).

### **Confirmación de Género y Especie**

Se realizó mediante tinción de Gram, prueba de catalasa, pirrolidoniil arilamidasa (PYR), crecimiento en cloruro de sodio 6,5%, crecimiento en bilis esculina, hidrólisis arginina, acidificación arabinosa, reducción telurito, piruvato y movilidad (13).

### **Susceptibilidad a los Antimicrobianos**

Se determinó susceptibilidad por técnica de difusión en agar, método Kirby Bauer modificado, frente a los siguientes antimicrobianos: ampicilina, eritromicina, gentamicina alto nivel, rifampicina, teicoplanina, vancomicina, linezolid, cloranfenicol (sólo en cepas aisladas en sangre y líquidos de cavidades estériles), ciprofloxacino, tetraciclina y nitrofurantoina. Los últimos tres antimicrobianos se evaluaron sólo en cepas aisladas de muestras de orina.

Aquellas cepas de *Enterococcus* spp. que presentaron resistencia intermedia o total a vancomicina fueron estudiadas por técnica de dilución en agar para determinar su CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) frente a vancomicina y teicoplanina. Se preparó una suspensión bacteriana en caldo Mueller Hinton a la concentración Mac Farland 0.5 que se diluyó 1:10 en solución salina estéril. La suspensión bacteriana obtenida se inoculó con replicador de Steers en placas de agar Mueller Hinton preparadas con ambos antimicrobianos a distintas concentraciones. Los valores de referencia utilizados para establecer

la categoría de susceptibilidad por ambas técnicas corresponden a los establecidos por el CLSI 2013 y se presentan a continuación.

***Enterococcus* spp. Categorías de Susceptibilidad por Técnica Difusión en Agar.**

Antimicrobianos	Rangos de Interpretación (mm)		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Ampicilina	≥17	-	≤16
Eritromicina	≥23	14-22	≤13
Cloranfenicol*	≥18	13-17	≤12
Gentamicina alto nivel	≥10	7-9	≤6
Teicoplanina	≥14	11-13	≤10
Vancomicina	≥17	15-16	≤14
Linezolid	≥23	21-22	≤20
Ciprofloxacino**	≥21	16-20	≤15
Tetraciclina**	≥19	15-18	≤14
Nitrofurantoína**	≥17	15-16	≤14
Rifampicina	≥20	17-19	≤16

\*Evaluado en cepas aisladas de sangre y líquidos de cavidades estériles.

\*\*Evaluado en cepas aisladas de orina.

Fuente:Tabla 2D *Enterococcus* spp. M02 y M07, CLSI 2013.

***Enterococcus* spp. Categorías de Susceptibilidad por Técnica Dilución en Agar.**

Antimicrobianos	Rangos de Interpretación (ug/ml)		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Vancomicina	≤4	8-16	≥32
Teicoplanina	≤8	16	≥32

Fuente:Tabla 2D *Enterococcus* spp. M02 y M07, CLSI 2013.

**Genotipificación de Resistencia a Glicopéptidos (Van)**

Se realizó la genotipificación a 2.336 cepas de *Enterococcus* spp. con resistencia intermedia o total a vancomicina y teicoplanina, mediante la técnica de Reacción de Polimerasa en Cadena, conforme a protocolos internacionales estandarizados y validados por el Instituto de Salud Pública (14, 15, 16).

### **Análisis de los Datos**

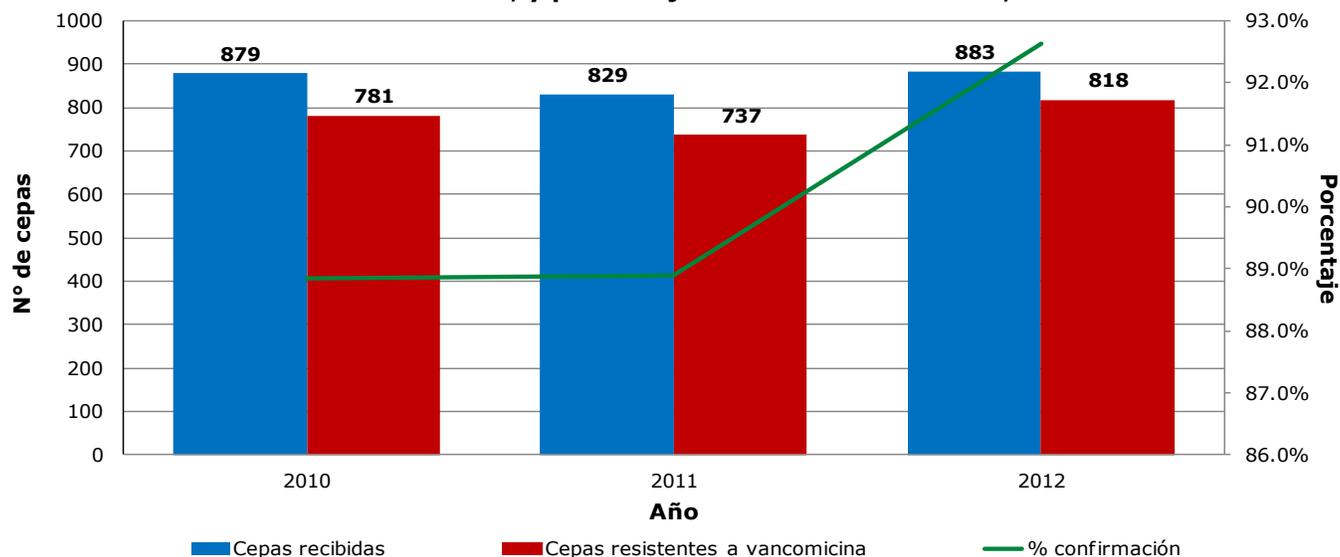
Los datos obtenidos se capturaron y procesaron en el programa Excel 2007 y el software estadístico Stata 11. Para el análisis se seleccionó una cepa por paciente. En aquellos casos en que la cepa se aisló en más de una muestra clínica, se seleccionó la aislada desde la muestra con mayor valor diagnóstico. Todas aquellas cepas que fueron aisladas desde hisopados rectales y puntas de catéter no se incluyeron en el presente boletín.

### **3. Resultados Vigilancia de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina**

De las 2.591 cepas estudiadas, en 2.336 (90,2%) se confirmó la resistencia a vancomicina. En la figura 1 se presenta la distribución de las cepas recibidas y confirmadas como resistentes a vancomicina y, el porcentaje de confirmación por año.

La cantidad de cepas recibidas por año fue similar, aunque en el año 2012 el número de cepas recibidas y confirmadas fue mayor en relación a los dos años anteriores, 6,5% y 11% respectivamente; además el porcentaje de confirmación fue superior en este último año (92,6%) con relación a los años 2010 y 2011 (88,9%).

**Figura 1: Distribución anual de cepas de *Enterococcus* spp. recibidas, confirmadas resistentes a vancomicina, y porcentaje de confirmación. Chile, 2010 - 2012.**



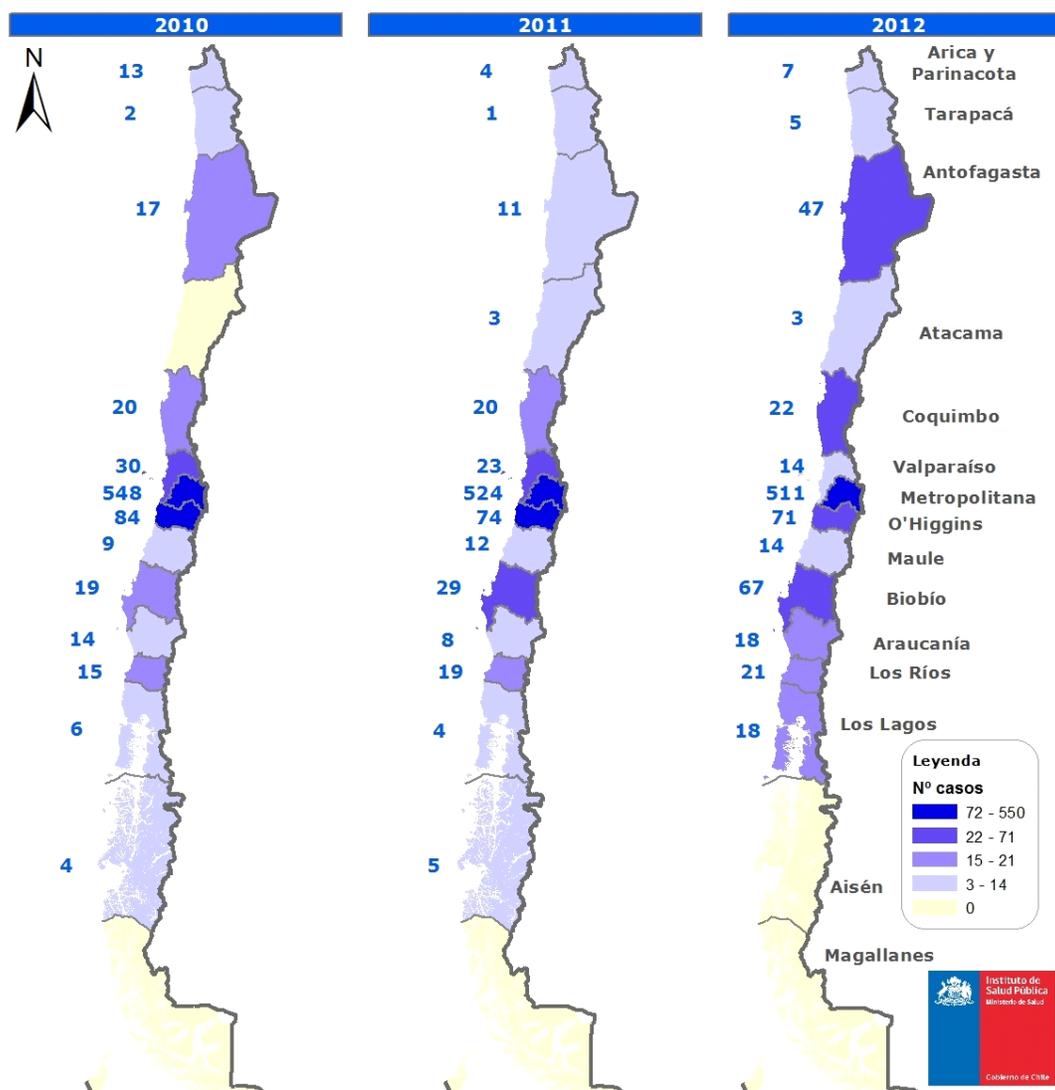
Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cocáceas Gram Positivas. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

### ***Enterococcus* spp. resistente a vancomicina por Región y Servicio de Salud.**

La procedencia de las 2.336 cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina recibidas en el ISP entre 2010 y 2012, por Región fue la siguiente: Región Metropolitana (67,8%), Región del Libertador Bernardo O'Higgins (9,8%), Región del Biobío (4,9%) y otras regiones (17,5%).

Al realizar el análisis por Servicios de Salud la distribución fue la siguiente: Metropolitano Sur (15,2%), Metropolitano Occidente (14,7%), Metropolitano Sur Oriente (14,2%), del Libertador Bernardo O'Higgins (9,0%) y otros Servicios de salud (46,9%) (figura 2 y tabla 1).

Figura 2: Distribución anual de *Enterococcus* resistente a Vancomicina, por Región. Chile, 2010 - 2012.



Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cocáceas Gram Positivas. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

**Tabla 1: Cepas de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina, por Región, Servicio de Salud, y año. Chile, 2010 - 2012.**

Región	Servicio de Salud	Año			Total SS		Total Región	
		2010	2011	2012	n	%	n	%
		n	n	n				
Arica y Parinacota	Arica	13	4	7	<b>24</b>	<b>1.0%</b>	<b>24</b>	<b>1.0%</b>
Tarapacá	Iquique	2	1	5	<b>8</b>	<b>0.3%</b>	<b>8</b>	<b>0.3%</b>
Antofagasta	Antofagasta	16	9	46	<b>71</b>	<b>3.0%</b>	<b>75</b>	<b>3.2%</b>
	Privados	0	2	1	<b>3</b>	<b>0.1%</b>		
	Otros	1	0	0	<b>1</b>	<b>0.0%</b>		
Atacama	Atacama	0	3	3	<b>6</b>	<b>0.3%</b>	<b>6</b>	<b>0.3%</b>
Coquimbo	Coquimbo	20	20	21	<b>61</b>	<b>2.6%</b>	<b>62</b>	<b>2.7%</b>
	Privados	0	0	1	<b>1</b>	<b>0.0%</b>		
Valparaíso	Aconcagua	0	3	1	<b>4</b>	<b>0.2%</b>	<b>67</b>	<b>2.9%</b>
	Valparaíso San Antonio	4	5	5	<b>14</b>	<b>0.6%</b>		
	Viña del Mar Quillota	21	6	6	<b>33</b>	<b>1.4%</b>		
	Privados	1	1	1	<b>3</b>	<b>0.1%</b>		
	Otros	4	8	1	<b>13</b>	<b>0.6%</b>		
Metropolitana	M. Central	22	15	48	<b>85</b>	<b>3.6%</b>	<b>1583</b>	<b>67.8%</b>
	M. Norte	3	3	5	<b>11</b>	<b>0.5%</b>		
	M. Occidente	82	116	145	<b>343</b>	<b>14.7%</b>		
	M. Oriente	63	41	40	<b>144</b>	<b>6.2%</b>		
	M. Sur	143	157	54	<b>354</b>	<b>15.2%</b>		
	M. Sur Oriente	98	88	146	<b>332</b>	<b>14.2%</b>		
	Privados	51	47	31	<b>129</b>	<b>5.5%</b>		
Otros	86	57	42	<b>185</b>	<b>7.9%</b>			
Lib. B. O'Higgins	L. B. O'Higgins	72	68	70	<b>210</b>	<b>9.0%</b>	<b>229</b>	<b>9.8%</b>
	Privados	0	0	1	<b>1</b>	<b>0.0%</b>		
	Otros	12	6	0	<b>18</b>	<b>0.8%</b>		
Maule	Maule	9	12	14	<b>35</b>	<b>1.5%</b>	<b>35</b>	<b>1.5%</b>
Biobío	Biobío	4	0	0	<b>4</b>	<b>0.2%</b>	<b>115</b>	<b>4.9%</b>
	Concepción	1	2	36	<b>39</b>	<b>1.7%</b>		
	Ñuble	7	5	13	<b>25</b>	<b>1.1%</b>		
	Talcahuano	7	21	16	<b>44</b>	<b>1.9%</b>		
	Privados	0	1	0	<b>1</b>	<b>0.0%</b>		
	Otros	0	0	2	<b>2</b>	<b>0.1%</b>		
Araucanía	Araucanía Sur	14	8	18	<b>40</b>	<b>1.7%</b>	<b>40</b>	<b>1.7%</b>
Los Ríos	Valdivia	15	19	21	<b>55</b>	<b>2.4%</b>	<b>55</b>	<b>2.4%</b>
Los Lagos	Reloncaví	5	3	17	<b>25</b>	<b>1.1%</b>	<b>28</b>	<b>1.2%</b>
	Osorno	0	1	0	<b>1</b>	<b>0.0%</b>		
	Privados	1	0	0	<b>1</b>	<b>0.0%</b>		
	Otros	0	0	1	<b>1</b>	<b>0.0%</b>		
Aisén	Aisén	4	5	0	<b>9</b>	<b>0.4%</b>	<b>9</b>	<b>0.4%</b>
<b>Total</b>		<b>781</b>	<b>737</b>	<b>818</b>	<b>2336</b>		<b>2336</b>	

Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile, 2013.

### ***Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina por Especie.**

De las 2.336 cepas estudiadas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, el 99% correspondió a la especie *Enterococcus faecium*. Le siguieron en frecuencia: *E. gallinarum* (0,4%), *E. faecalis* (0,3%), *E. casseliflavus* (0,3%) y *E. raffinosus* (0,04%). Este último solo se observó el año 2011 (tabla 2).

**Tabla 2: Cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a Vancomicina, por especie y año. Chile, 2010 - 2012.**

Especie	2010		2011		2012		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E. faecium</i>	777	99.5%	728	98.8%	807	98.7%	<b>2312</b>	<b>99.0%</b>
<i>E. gallinarum</i>	1	0.1%	2	0.3%	6	0.7%	<b>9</b>	<b>0.4%</b>
<i>E. faecalis</i>	1	0.1%	5	0.7%	2	0.2%	<b>8</b>	<b>0.3%</b>
<i>E. casseliflavus</i>	2	0.3%	1	0.1%	3	0.4%	<b>6</b>	<b>0.3%</b>
<i>E. raffinosus</i>	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%	<b>1</b>	<b>0.0%</b>
Total	781	100%	737	100%	818	100%	<b>2336</b>	<b>100%</b>

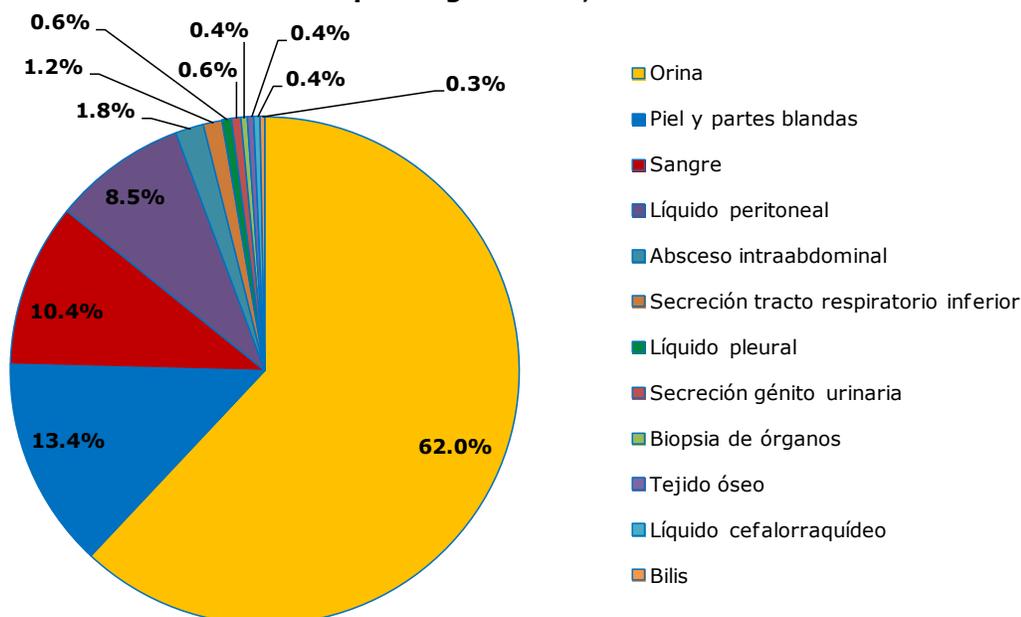
Nota: n: frecuencia absoluta, %: porcentaje.

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cocáceas gram positivas. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

### ***Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina según origen de la muestra.**

De las 2.336 cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina aisladas de muestras clínicas, 1.448 (62%) correspondieron a muestras de orina; 314 (13,4%) a muestras de piel y tejidos blandos; 244 (10,4%) a muestras de sangre, 198 (8,5%) a líquido peritoneal y 41 (1,8%) abscesos intraabdominales. Las restantes muestras clínicas desde donde se realizaron los aislamientos se presentan en la tabla 3 y figura 4. En la categoría "biopsias de órganos" se incluyeron 9 aislamientos correspondientes a: páncreas (6 cepas), hígado (2 cepas), y pulmón (1 cepa).

**Figura 4: Distribución de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina por origen. Chile, 2010 - 2012.**



Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cocáceas Gram Positivas. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

**Tabla 3: Distribución anual de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina por origen. Chile, 2010-2012.**

Muestra Clínica	Año						Total	
	2010		2011		2012		n	%
Absceso intraabdominal	13	1.7%	14	1.9%	14	1.7%	<b>41</b>	<b>1.8%</b>
Bilis	5	0.6%	2	0.3%	1	0.1%	<b>8</b>	<b>0.3%</b>
Biopsia de órganos	5	0.6%	0	0.0%	4	0.5%	<b>9</b>	<b>0.4%</b>
Tejido óseo	5	0.6%	1	0.1%	4	0.5%	<b>10</b>	<b>0.4%</b>
Líquido cefalorraquídeo	4	0.5%	2	0.3%	3	0.4%	<b>9</b>	<b>0.4%</b>
Líquido peritoneal	75	9.6%	61	8.3%	62	7.6%	<b>198</b>	<b>8.5%</b>
Líquido pleural	5	0.6%	1	0.1%	8	1.0%	<b>14</b>	<b>0.6%</b>
Orina	485	62.1%	443	60.1%	520	63.6%	<b>1448</b>	<b>62.0%</b>
Sangre	75	9.6%	82	11.1%	87	10.6%	<b>244</b>	<b>10.4%</b>
Piel y partes blandas	102	13.1%	109	14.8%	103	12.6%	<b>314</b>	<b>13.4%</b>
Secreción génito urinaria	3	0.4%	7	0.9%	4	0.5%	<b>14</b>	<b>0.6%</b>
Secreción tracto respiratorio inferior	4	0.5%	15	2.0%	8	1.0%	<b>27</b>	<b>1.2%</b>
<b>Total</b>	<b>781</b>	<b>100.0%</b>	<b>737</b>	<b>100.0%</b>	<b>818</b>	<b>100.0%</b>	<b>2336</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cocáceas Gram Positivas. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

### **Susceptibilidad Antimicrobiana de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina.**

De las 2.336 cepas de *Enterococcus* spp. con resistencia intermedia o total a vancomicina, el 95% presentó una CIM  $\geq$  128 ug/mL; el 4,3% una CIM de 64 ug/mL y el 0,7% restante una CIM en el rango 8 a 32 ug/mL.

De las 2.336 cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, 1.709 (73,2%) fueron resistentes y 627 ( 26,8%) sensibles a teicoplanina. De las cepas resistentes, el 53,4% presentó una CIM  $\geq$  128 y el 46,6% una CIM en el rango 32 a 64 ug/mL.

#### **Cepas aisladas en muestras de orina:**

Se detectaron altos niveles de resistencia antimicrobiana en cepas de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina aisladas desde muestras de orina. Sobre el 99% de las cepas analizadas fueron resistentes a ampicilina y ciprofloxacino; más del 95% resistentes a nitrofurantoína; 73% a teicoplanina; 37,5% a tetraciclina y el 0,1% fue resistente a linezolid (tabla 4).

**Tabla 4: Resistencia antimicrobiana de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina aislado de muestras de orina, por año. Chile, 2010 - 2012.**

Antimicrobiano		2010	2011	2012	Total
Vancomicina	% R	99.2%	99.5%	99.8%	99.5%
	% I	0.8%	0.5%	0.2%	0.5%
	n	485	443	520	1448
Teicoplanina	% R	77.7%	69.5%	71.5%	73.0%
	% I	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	n	485	443	520	1448
Ampicilina	% R	99.8%	99.3%	99.4%	99.5%
	% I	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	n	485	443	520	1448
Rifampicina	% R	99.2%	99.3%	98.9%	99.1%
	% I	0.4%	0.2%	0.2%	0.3%
	n	485	443	520	1448
Gentamicina alto nivel	% R	58.8%	67.0%	66.5%	64.1%
	% I	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	n	485	443	520	1448
Nitrofurantoína	% R	94.5%	94.1%	96.5%	95.1%
	% I	1.1%	0.7%	1.4%	1.1%
	n	474	426	490	1390
Ciprofloxacino	% R	99.6%	98.8%	99.4%	99.3%
	% I	0.0%	0.5%	0.2%	0.2%
	n	474	428	491	1393
Tetraciclina	% R	41.4%	43.0%	29.1%	37.5%
	% I	0.2%	0.2%	0.0%	0.1%
	n	474	428	491	1393
Linezolid	% R	0.0%	0.2%	0.0%	0.1%
	% I	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	n	485	443	520	1448

Nota: %R, %I: porcentaje de cepas resistentes, porcentaje de cepas con sensibilidad intermedia, n: total cepas analizadas.

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cocáceas Gram Positivas. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013

### **Cepas aisladas desde muestras clínicas distintas de orina:**

Sobre el 97% de las cepas fueron resistentes a ampicilina, eritromicina y rifampicina, el 73,4% fue resistente a teicoplanina, el 58,6 % a gentamicina alto nivel y el 0,2% a linezolid. La susceptibilidad al cloranfenicol se evaluó en 424 cepas aisladas de sangre y líquidos de cavidades estériles, el porcentaje de resistencia (intermedia y total) fue de 8,2%.

**Tabla 5: Resistencia antimicrobiana de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina aislado de muestras distintas de orina, por año. Chile, 2010 - 2012.**

Antimicrobiano		2010	2011	2012	Total
Vancomicina	% R	99.7%	99.7%	99.3%	99.5%
	% I	0.3%	0.3%	0.7%	0.5%
	n	296	294	298	888
Teicoplanina	% R	78.7%	74.2%	67.5%	73.4%
	% I	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	n	296	294	298	888
Ampicilina	% R	99.0%	98.3%	97.7%	98.3%
	% I	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	n	296	294	298	888
Eritromicina	% R	98.0%	99.0%	96.3%	97.7%
	% I	0.7%	0.3%	1.3%	0.8%
	n	296	294	298	888
Rifampicina	% R	99.3%	99.0%	97.3%	98.5%
	% I	0.0%	0.0%	0.3%	0.1%
	n	296	294	298	888
Gentamicina alto nivel	% R	56.4%	63.6%	55.7%	58.6%
	% I	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	n	296	294	298	888
Cloranfenicol	% R	4.5%	10.6%	5.4%	6.8%
	% I	2.3%	0.7%	1.3%	1.4%
	n	133	142	149	424
Linezolid	% R	0.7%	0.0%	0.0%	0.2%
	% I	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	n	296	294	298	888

Nota: %R, %I: porcentaje de cepas resistentes, porcentaje de cepas con sensibilidad intermedia, n: total cepas analizadas.

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cóccas Gram Positivas. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013

En el presente análisis de susceptibilidad a los antimicrobianos se incluyeron 15 cepas pertenecientes al genotipo *vanC* caracterizado por su resistencia intrínseca o natural a la vancomicina (9 cepas de *E. gallinarum* y 6 cepas de *E. casseliflavus*).

Se identificaron 3 aislamientos de *Enterococcus faecium* resistente a linezolid (2 cepas aisladas de absceso intraabdominal y 1 cepa de orina) por técnica de difusión en agar. Cabe destacar que la resistencia a linezolid obedece a mutaciones en la región central del dominio V del ARN ribosomal de la fracción 23 S, siendo la más importante la que ocurre en la posición 2576 donde hay un cambio de Guanina por Uracilo (G2576U). Dicha mutación puntual se confirmó en el Laboratorio de Genética Molecular del Instituto de Salud Pública mediante secuenciamiento automático de la fracción 23S del ARN ribosomal.

## Susceptibilidad Antimicrobiana de *Enterococcus* spp. aisladas de muestras de orina resistentes a Vancomicina, por Especie.

La tabla 6 muestra los resultados del análisis de susceptibilidad antimicrobiana por especie, en cepas aisladas de muestras de orina.

**Tabla 6: Resistencia antimicrobiana de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina aislado de muestras de orina, por especie. Chile, 2010 - 2012.**

Antimicrobiano		<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. faecalis</i>
Vancomicina	% R	99.6%	2/2	4/5
	% I	0.4%	0/2	1/5
	n	1441	2	5
Teicoplanina	% R	73.1%	0/2	4/5
	% I	26.9%	0/2	1/5
	n	1441	2	5
Ampicilina	% R	100.0%	0/2	0/5
	% I	0.0%	0/2	0/5
	n	1441	2	5
Rifampicina	% R	99.2%	1/2	4/5
	% I	0.3%	0/2	0/5
	n	1441	2	5
Gentamicina alto nivel	% R	64.2%	0/2	3/5
	% I	0.0%	0/2	0/5
	n	1441	2	5
Nitrofurantoína	% R	95.5%	0/2	0/5
	% I	1.0%	0/2	1/5
	n	1384	2	5
Ciprofloxacino	% R	99.4%	2/2	3/4
	% I	0.1%	0/2	1/4
	n	1387	2	4
Tetraciclina	% R	37.3%	2/2	4/4
	% I	0.1%	0/2	0/4
	n	1385	2	4
Linezolid	% R	0.1%	0/2	0/5
	% I	0.0%	0/2	0/5
	n	1441	2	5

Nota: %R, %I: porcentaje de cepas resistentes, porcentaje de cepas con sensibilidad intermedia, n: total cepas analizadas.

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cocáceas Gram Positivas.

Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013

Las opciones terapéuticas frente a una infección urinaria causada por *E. faecium* resistente a vancomicina son muy escasas ya que sobre el 95% de las cepas también fueron resistentes a ampicilina, nitrofurantoína y ciprofloxacino y sobre el 60% a gentamicina alto nivel y teicoplanina.

Linezolid y tetraciclina cuya resistencia fue 0,1% y 37,4% respectivamente serían las únicas alternativas dentro de los antimicrobianos evaluados. En este estudio se analizaron 5 cepas de *E. faecalis* resistentes a vancomicina, aisladas

de orina. Todas fueron sensibles a ampicilina, constituyendo por tanto este antibiótico una buena alternativa terapéutica.

La tabla 7 muestra los resultados del análisis de susceptibilidad antimicrobiana por especie, en cepas aisladas de muestras clínicas distintas de orina.

**Tabla 7: Resistencia antimicrobiana de de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina aislado de muestras distintas de orina, por especie. Chile, 2010 - 2012.**

Antimicrobiano		<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. raffinosus</i>
Vancomicina	% R	99.5%	7/7	3/3	6/6	1/1
	% I	0.5%	0/7	0/3	0/6	0/1
	n	871	7	3	6	1
Teicoplanina	% R	74.4%	0/7	3/3	0/6	1/1
	% I	0.0%	0/7	0/3	0/6	0/1
	n	871	7	3	6	1
Ampicilina	% R	100.0%	1/7	0/3	0/6	1/1
	% I	0.0%	0/7	0/3	0/6	0/1
	n	871	7	3	6	1
Eritromicina	% R	99.1%	1/7	3/3	0/6	1/1
	% I	0.2%	0/7	0/3	5/6	0/1
	n	871	7	3	6	1
Rifampicina	% R	99.4%	2/7	2/3	4/6	1/1
	% I	0.0%	0/7	1/3	0/6	0/1
	n	871	7	3	6	1
Gentamicina alto nivel	% R	59.1%	1/7	3/3	0/6	1/1
	% I	0.0%	0/7	0/3	0/6	0/1
	n	871	7	3	6	1
Cloranfenicol	% R	7.0%	0/4	0/1	0/1	0/1
	% I	1.4%	0/4	0/1	0/1	0/1
	n	417	4	1	1	1
Linezolid	% R	0.2%	0/7	0/3	0/6	0/1
	% I	0.0%	0/7	0/3	0/6	0/1
	n	871	7	3	6	1

Nota: %R, %I: porcentaje de cepas resistentes, porcentaje de cepas con sensibilidad intermedia, n: total cepas analizadas.

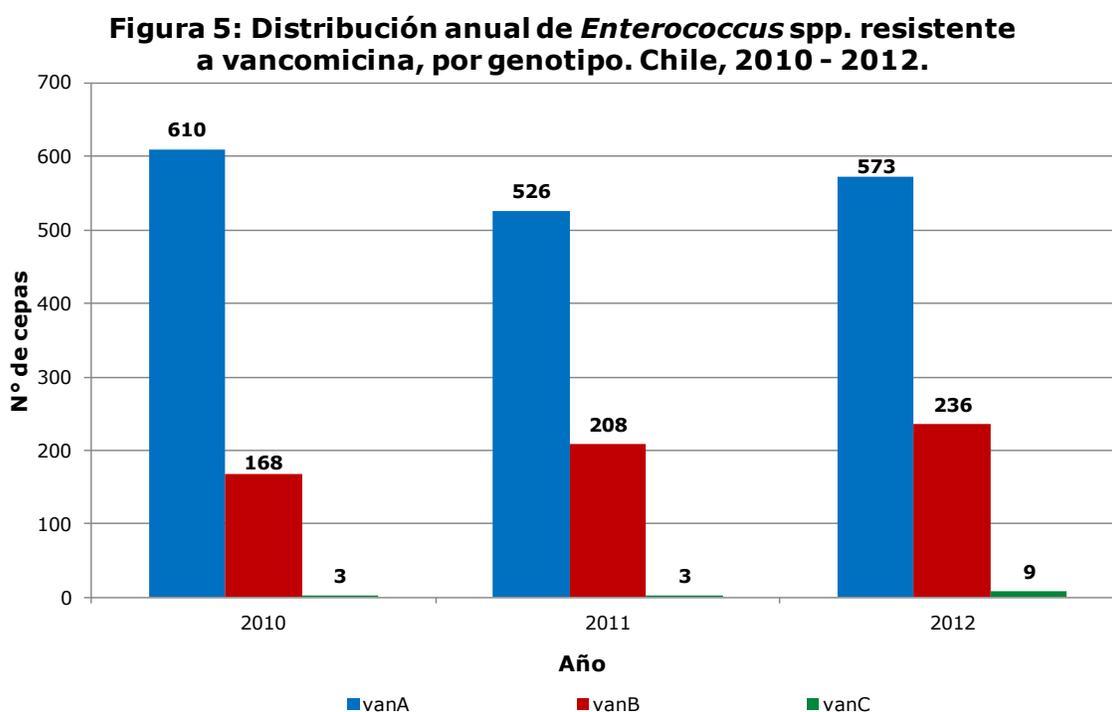
Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cocáceas Gram Positivas. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013

Las opciones terapéuticas para las infecciones no urinarias causadas por *E. faecium* resistente a vancomicina son muy limitadas. Sobre el 99% de las cepas evaluadas fueron resistentes a ampicilina, eritromicina y rifampicina. El 59% fue resistente a gentamicina alto nivel y el 74,4% fue resistente a teicoplanina. Las únicas alternativas terapéuticas dentro de las evaluadas serían linezolid y cloranfenicol con 0,2% y 8,4% de resistencia respectivamente.

### Genotipificación de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina.

Las 2.336 cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina analizadas correspondieron a los siguientes genotipos: *vanA* (73,2%), *vanB* (26,2%) y *vanC* (0,6%).

La figura 5 muestra la distribución de los genotipos de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina aislados por año, observándose un incremento del genotipo B.



Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Cocáceas Gram Positivas. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

#### 4. Conclusiones

Entre los años 2010 – 2012 se recibieron en el Laboratorio de Referencia del ISP, 2.591 cepas de *Enterococcus* spp. presuntamente resistentes a vancomicina, aisladas desde muestras clínicas, excluyendo estudio de colonización, procedentes desde los laboratorios de microbiología del país. Del total de cepas enviadas, 2.336 (90,2%) fueron confirmadas resistentes a vancomicina. En el año 2012 se obtuvo el mayor porcentaje de confirmación (92,6%), probablemente como consecuencia del aprendizaje logrado por los profesionales de microbiología en la pesquisa de la resistencia de este agente infeccioso.

El 67,8% de las cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina fueron enviadas por laboratorios de microbiología de la Región Metropolitana, principalmente de los Servicios de Salud Metropolitano Sur, Occidente y Sur Oriente y el 32,2% por laboratorios de otras regiones, principalmente Región del Libertador Bernardo O'Higgins y Región del Biobío.

Dentro de las cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, la especie más frecuentemente aislada fue *E. faecium* (99%), el 1% restante correspondió a 24 cepas pertenecientes a las siguientes especies: *E. gallinarum* (9 cepas), *E. faecalis* (8 cepas), *E. casseliflavus* (6 cepas) y *E. raffinosus* (1 cepa).

Más del 90% de las cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina fueron aisladas de muestras de orina, piel y partes blandas, sangre y líquido peritoneal.

Las cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, tanto las aisladas de orina como de muestras clínicas distintas de orina, presentaron altos niveles de resistencia a la mayoría de los antimicrobianos evaluados, con excepción de linezolid donde se observó 0,1% de resistencia en cepas aisladas de orina y 0,2% en cepas aisladas de muestras clínicas distintas de orina.

El genotipo más frecuentemente identificado en el total de cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina correspondió a *vanA* (73,2%), seguido por *vanB* ( 26,2%) y *vanC* (0,6%).

Estos resultados de vigilancia de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, son una evidencia de la gran capacidad de generación de resistencia que presenta este agente. Las escasas y costosas alternativas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones graves causadas por *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, asociado al riesgo de transferencia de dicha resistencia a *Staphylococcus aureus* deben generar una profunda reflexión de los microbiólogos a nivel nacional respecto de este problema, compartirlas con los infectólogos y equipos de Infecciones Asociadas a la Atención del paciente (IAAS), con el fin de reforzar las medidas preventivas incluyendo el reconocimiento oportuno del agente, el uso racional de antimicrobianos y el control de su diseminación.

## 5. Bibliografía

1. Versalovic Ed. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC, 10Ed 2011.
2. Martone WJ. Spread of Vancomycin Resistant Enterococci: Why did it happen in the United States? Infect Control Hospital Epidemiol. 1998; 19: 539-545.
3. Glyn A, Ward V et cols. Hospital Acquired Infection. Surveillance policies and practice. Laboratory of Hospital Infection, PHLS Central Public Health Laboratory, London Statistics Unit CDSC 1997.
4. Murray B. Vancomycin Resistant Enterococci. Am J Med 1997;101: 284-293.
5. C Juliet L. Estudio de Susceptibilidad in Vitro de *Enterococcus* spp. .Rev Chil Infect 2002; 19 (Supl. 2): S 11-115.
6. CDC. Nosocomial Enterococci Resistant to Vancomycin United States 1989-1993 MMWR 1993; 42:597-599.
7. Livornese LL Jr, Dias S, Samuel C et al . Hospital -Acquired Infection with Vancomycin Resistant Enterococcus faecium Transmitted by Electronic Thermometers. Ann Intern Med 1992; 117: 112-116.
8. Noble WC, Virani Z, Cree R. Co Transfer of Vancomycin and other Resistance Genes from Enterococcus faecalis NCT 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992; 72: 195-198.
9. CDC. *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin United States 2002. MMWR 2002 51 (26); 565-567.
10. CDC. Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance. HICPAC Committee. Morb Mortal Wkly Rep. MMWR 1995; 44 (RR 12): 1-3.
11. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
12. Gilmore M Ed. The Enterococci: Pathogenesis, molecular biology and antibiotic resistance. Washington DC: ASM Press, 2002.
13. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Sexta Edición, Philadelphia Lipincott Williams Wilkins 2006.

14. Ghidán A, Jeney C, Maródi C, Csiszár K and Rozgonyi F. 2000 PCR detection of the *vanA* gene in a vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* clinical isolate from Hungary J. Antimicrob. Chemother. 46 (2): 325-327.
15. Miele A, Bandera M, and Goldstein B. 1995. Use of Primers Selective for Vancomycin Resistance Genes to Determine *van* Genotype in Enterococci and To Study Gene Organization in VanA Isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 39 (8): 1772-1778.
16. Clark N, Teixeira L, Facklam R and Tenover F. 1998. Detection and Differentiation of *vanC-1*, *vanC-2*, and *vanC-3* Glycopeptide Resistance Genes in Enterococci. Journal of Clinical Microbiology. 36 (8): 2294-2297.

#### *Agradecimientos*

Agradecemos especialmente a todas las personas que han participado en la recolección, envío, recepción, procesamiento y registro de las muestras, así como aquellas que han participado en la revisión de este documento.