

REPORTE DE CASO

Bacteriemia por *Enterococcus faecium* resistente a daptomicina

Recibido: 2/12/21 Aceptado: 9/9/22

Lina Patricia Vargas-Nieto, Mateo Rodríguez-Giraldo, Jose Gabriel Montenegro-Vargas; Sergio Alzate-Ricaurte, Felipe Hernández-Huertas, José Miguel Gnecco Giraldo.

RESUMEN

La aparición de cepas de enterococos resistentes a daptomicina es un tema de preocupación clínica y epidemiológica en años recientes. Se presenta el caso de un paciente de 50 años con antecedente de artritis reumatoide e inmunosupresión crónica hospitalizado en contexto de neumonía viral por COVID-19, con sobreinfección bacteriana y choque séptico, en quien se documentó en tres oportunidades diferentes aislamientos de *Enterococcus faecium* vancomicino-resistente VAN A y B con falla terapéutica a daptomicina, por deterioro clínico y persistencia de hemocultivos positivos. Se inició manejo con linezolid con control de la infección, negativización de hemocultivos y evolución clínica satisfactoria. Se realiza reporte del presente caso para dar a conocer la aparición de enterococos resistentes a daptomicina, la cual es una creciente preocupación epidemiológica, con el fin de realizar identificación temprana, prevenir falla terapéutica y poder conocer la epidemiología local.

Palabras clave: *Enterococcus*, *Enterococcus faecium*, resistencia a los antibióticos, resistencia a la daptomicina.

Fundación Cardioinfantil, Calle 163A # 13B - 60
Bogotá, Colombia.

Autor para correspondencia: Mateo Rodríguez-Giraldo,
mateo.rodriguezg@urosario.edu.co

Conflictos de intereses. Los autores no presentan conflictos de intereses que declarar.

Introducción

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico con una acción bactericida frente a los microorganismos grampositivos, incluyendo *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativa (ECN) resistentes a la meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina y estreptococos y neumococos resistentes a la penicilina y a la eritromicina. Es un compuesto polar lipofílico de elevado peso molecular cuya actividad se relaciona con la despolarización de la membrana citoplasmática de los microorganismos grampositivos aerobios y anaerobios. Su rápida acción bactericida depende de la concentración, así como de su significativo efecto postantibiótico. La daptomicina no presenta resistencia cruzada con otras familias de antimicrobianos por su mecanismo único de acción. La tasa de mutantes resistentes espontáneas *in vitro* a la daptomicina es baja, pero se han encontrado algunos aislados clínicos de *S. aureus* y *Enterococcus* con sensibilidad disminuida y resistencia a este compuesto (1, 2).

Los microorganismos del género *Enterococcus* sp. se encuentran entre los principales patógenos nosocomiales debido a la dificultad de tratamiento condicionada por su resistencia intrínseca a la mayoría de los antibióticos. Los enterococos presentan una moderada sensibilidad a las penicilinas y son resistentes intrínsecamente a todas las cefalosporinas, a trimetoprim/sulfametoxazol, y a concentraciones terapéuticas de aminoglucósidos y clindamicina. Asimismo, a lo largo de los años han adquirido resistencia a múltiples antibióticos, bien por la adquisición de genes de resistencia en plásmidos, transposones, o por mutaciones espontáneas que aumentan el nivel de resistencia a algunos antibióticos. La importancia clínica es mayor en el caso de los beta-lactámicos, aminoglucósidos y glucopéptidos por constituir el tratamiento de elección de las infecciones enterocócicas graves.

La mayoría de las infecciones producidas por enterococos están causadas por *Enterococcus faecalis* (80%), sin embargo, la especie *Enterococcus faecium* se asocia con mayor frecuencia a patrones de multiresistencia. En las últimas dos décadas, *E. faecium* ha surgido como un importante patógeno nosocomial debido, principalmente, a la expansión del complejo clonal 17 (CC17), adaptado a dicho medio y con mayor facilidad para diseminarse, sumado al aumento de su resistencia transferible a glucopéptidos y de la resistencia de alto nivel a aminoglucósidos. Sin embargo, la resistencia a daptomicina en los enterococos parece estar ligada a mecanismos genéticos y mutaciones

en los genes implicados, lo que codifica una cardiolipina sintetasa (el gen *cls*), que conduce a alteraciones en la permeabilidad de la membrana y generando resistencia, especialmente en el paciente con uso previo de múltiples antimicrobianos en el medio hospitalario (2, 3, 4).

Descripción del caso

Masculino de 50 años con antecedente de artritis reumatoide e inmunosupresión crónica, quien acude a nuestra institución en junio de 2021 por sintomatología respiratoria, documentando con el ingreso prueba PCR para Sars-Cov-2 positiva, y progresa a falla respiratoria por neumonía multilobar con requerimiento de ingreso a unidad de cuidado intensivo para ventilación mecánica invasiva. A los 13 días de ingreso, el paciente presentó deterioro clínico por choque séptico con indicación de manejo con aminopenicilina y glucopéptido como terapia empírica en contexto de sepsis. En los cultivos realizados se obtuvo crecimiento de *E. faecium* resistente a la vancomicina VAN A, por lo cual se indica daptomicina por diez días con respuesta favorable.

En el día 36 presentó deterioro de cuadro clínico dado por taquicardia, taquipnea e hipertermia. En los hemocultivos obtenidos se rescató *E. faecium* con resistencia a vancomicina tipo VAN A y B. Se rotó a daptomicina y control de hemocultivos positivos a las 96 horas con antibiograma, que evidencia CIM mayor 4 mg/litro para daptomicina (EUCAST resistencia mayor 1 mg/litro); no se encontraron colecciones ni embolias sépticas. Se realizó ecocardiograma transesofágico sin evidencia de endocarditis infecciosa. Dada su evolución tórpida, se cambió a linezolid por sospecha de resistencia a daptomicina, con respuesta favorable.

Discusión

El género *Enterococcus* está conformado por 36 familias de bacterias Gram positivas, catalasa negativa y anaerobias facultativas. Son de importancia clínica y de salud pública debido a sus patrones extendidos de resistencia antibiótica (principalmente *E. faecium*), además de poseer la capacidad de transferir mecanismos de resistencia a otros organismos.

La indicación de daptomicina es considerada una vez confirmada la resistencia a vancomicina, mientras que

linezolid es considerado de segunda línea. Un reciente metaanálisis de 2015 realizado en Boyacá, Colombia, comparó el manejo de enterococos vancomicina-resistentes entre daptomicina y con linezolid y no evidenció diferencia con respecto a la mortalidad a 30 días. Sin embargo, con la daptomicina se logró más tempranamente el control microbiológico de la infección (1). Una revisión sistemática encontró, *in vitro*, actividad de daptomicina frente al 90% de aislamientos de enterococos, con menos del 2% de los aislamientos considerados resistentes con una CIM de $>4 \mu\text{g/mL}$. Sin embargo, otros estudios han definido la resistencia a daptomicina como una CIM de $<8 \mu\text{g/ml}$ (2). De acuerdo con el CLSI edición 31, los puntos de corte de daptomicina ya están establecidos, y son diferentes según la especie de enterococo (5). En el caso de *E. faecium* son: $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ sensible dosis dependiente (SDD) y $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ es resistente.

El primer caso de falla terapéutica con daptomicina en infección por *E. faecium* fue reportado en 2005 (3), y desde entonces se ha hecho énfasis en la literatura de la importancia de la monitorización de las CIM de la daptomicina en aislamientos de *Enterococcus spp.* (2, 4). No es claro el mecanismo de transmisión de la resistencia a la daptomicina en los *Enterococcus*, y no parece estar relacionado con el mecanismo de resistencia adquirido a la daptomicina de *S. aureus* (4). Se han propuesto mutaciones en el sistema regulatorio de tres componentes (liaFSR), tanto en *E. faecium* como en *E. faecalis*, como posible factor desencadenante (6). La determinación de la resistencia a la vancomicina en este caso se realizó por la evolución del cuadro clínico y por la falta de respuesta a la terapéutica instaurada, dado que no se contaba con discos de antibiograma para determinar CIM.

La bacteriemia por *Enterococcus* es una infección principalmente nosocomial, cuyo principal responsable es la infección por *E. faecalis*. Actualmente es la tercera causa de bacteriemia en Estados Unidos y la octava en Latinoamérica (7). Sin embargo, el aumento de casos de bacteriemia por *E. faecium* es alarmante, posicionándose como principal agente etiológico en pacientes con distermias o daño multiorgánico. Los principales factores de riesgo para desarrollar esta complicación secundaria a la infección por *E. Faecium* son la estancia hospitalaria prolongada, la inmunosupresión, principalmente por neutropenia y corticoterapia, así como tratamiento antibiótico de amplio espectro previo (1). Dentro de los principales focos asociados a bacteriemia secundaria a enterococos se encuentran las

heridas quirúrgicas, infecciones abdominales y quemaduras. Así mismo, dentro de los factores de riesgo se encuentran las infecciones del tracto urinario, endocarditis, infecciones de piel y tejidos blandos, tromboflebitis séptica, infecciones del tracto biliar y la presencia de catéteres endovenosos (8).

La emergencia en la resistencia a daptomicina en el manejo de los enterococos vancomicina-resistentes implica que se realice un estricto seguimiento de los patrones de susceptibilidad y resistencia de estos microorganismos, en el contexto hospitalario, con el fin de mantener actualizada la vigilancia activa del perfil epidemiológico y así prevenir fallas terapéuticas. Es necesaria más investigación acerca del mecanismo de resistencia implicado, con el fin de orientar más apropiadamente las opciones terapéuticas, así como establecer la posibilidad de riesgo de transmisión de mecanismos de resistencia a otras bacterias.

Bibliografía

1. Caicedo-Ochoa EY, Urrutia-Gómez JA, Fernández-Niño DS, Guío-Guerra SA, Méndez-Fandiño YR. Tratamiento de la bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina con daptomicina versus linezolid: revisión sistemática y metanálisis TT - Treatment of bacteremia by vancomycin-resistant *Enterococcus* with daptomycin versus linezolid: a systematic re. *Iatreia*. 2017;30(1):5–20.
2. Munoz-price LS, Lolans K, Quinn JP. Emergence of Resistance to Daptomycin during Treatment of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(4):565–6.
3. Sabol K, Patterson JE, Lewis JS, Owens A, Cadena J, Jorgensen JH. Emergence of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy [3]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1664–5.
4. Kelesidis T, Humphries R, Uslan DZ, Pegues DA. Daptomycin nonsusceptible enterococci: An emerging challenge for clinicians. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):228–34.
5. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI supplement M100. Informational Supplement M100-S31. [Internet]. Vol. 8, Journal of Services Marketing. 2021. 1–352 p. Available from: <http://www.emeraldinsight.com/doi/10.1108/08876049410065598>
6. Campeau SA, Schuetz AN, Kohner P, Arias CA, Hemarajata P, Bard JD, et al. Variability of daptomycin MIC values for *enterococcus faecium* when measured by reference broth microdilution and gradient diffusion tests. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9).
7. Bazet C, Blanco J, Seija V, Palacio R. Enterococos resistentes a vancomicina: un problema emergente en Uruguay. *Rev Médica del Uruguay*. 2005;21(2):151–8.
8. Manassero NC, Navarro M, Rocchi M, di Bella H, Gasparotto AM, Ocaña Carrizo AV, et al. Análisis de 117 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y sensibilidad a los antimicrobianos. *Rev Argent Microbiol*. 2016;48(4):298–302.
9. Beschluss der STIKO für die Empfehlung zur Impfung gegen Affenpocken mit Imvanex (MVA-Impfstoff), Mitteilung der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut, am 21.06.2022 online
10. Guidance: Monkeypox outbreak: vaccination strategy. UK Health Security Agency, Published 21 June 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox-outbreak-vaccination-strategy>
11. Gareau E, Phillips KP. Key informant perspectives on sexual health services for travelling young adults: a qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2022 Feb 4;22(1):145. doi: 10.1186/s12913-022-07542-0
12. Ramchandani MS, Golden MR. Confronting Rising STIs in the Era of PrEP and Treatment as Prevention. *Curr HIV/AIDS Rep* 2019 Jun;16(3):244-256. doi: 10.1007/s11904-019-00446-5
13. Lane JM, Fulginiti VA. Transmission of vaccinia virus and rationale for measures for prevention. *Clin Infect Dis* 2003 Jul 15;37(2):281-4. doi: 10.1086/377236
14. Verreault D, Killeen SK, Redmann RK, Roy CJ. Susceptibility of monkeypox virus aerosol suspensions in a rotating chamber. *J Virol Methods* 2013 Feb;187(2):333-7. doi: 10.1016/j.jviromet.2012.10.009
15. Otu A, Ebenso B, Walley J, Barceló JM, Ochu CL. Global human monkeypox outbreak: atypical presentation demanding urgent public health action. *Lancet Microbe*. 2022 Jun 7;S2666-5247(22)00153-7. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00153-7
16. Heymann DL, Simpson K. The Evolving Epidemiology of Human Monkeypox: Questions Still to Be Answered. *J Infect Dis*, 2021 Jun 4;223(11):1839-1841. doi: 10.1093/infdis/jiab135

Daptomycin-resistant enterococcus faecium bacteremia

In recent years, the emergence of daptomycin-resistant enterococcus strains is a growing clinical and epidemiological topic of concern. We report the case of a 50 year old patient with an antecedent of rheumatoid arthritis and chronic immunosuppression hospitalized in the context of COVID-19 pneumonia with bacterial co-infection and septic shock in which a three different moments an isolate of a “*vancomycin-resistant enterococcus faecium*” (VRE) Van A and B that presented therapeutic failure with daptomycin was documented after clinical deterioration and persistence of positive blood cultures. Linezolid was initiated, with clinical recovery and negativization of blood cultures following the change in antibiotic treatment. This case is reported in order to expose the ever growing concern of daptomycin-resistant enterococcus strains in order to prevent therapeutic failure, make early identification and get to know the local epidemiological status.

Keywords: *Enterococcus*, *Enterococcus faecium*, Antibiotic resistance, Daptomycin resistance.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>