

# Enterococcus and urinary probe-a dangerous pair

## Enterococco y sonda urinaria: un binomio peligroso

Javier de la Fuente Aguado

Jefe de Medicina Interna, Hospital Ribera POVISA, Vigo  
Ex-Presidente Sociedad Gallega de Medicina Interna

La complicación más frecuente del sondaje urinario es la infección del tracto urinario (ITU): casi 4 de cada 10 infecciones de adquisición nosocomial son infecciones urinarias asociadas al catéter (ITUAC), por lo que se considera una de las infecciones más frecuente de las relacionadas con los cuidados sanitarios<sup>1</sup>.

El riesgo de desarrollar una ITU tras la inserción de un catéter se relaciona con la duración del sondaje y ocurre diariamente en el 3% - 7% de los pacientes sondados, con cifras que oscilan de 3.2 ITUAC por 1.000 catéter día en residencias socio-sanitarias a 7,78 ITUAC por 1000 catéter-día en las unidades de cuidados críticos<sup>1,2</sup>. Las manifestaciones clínicas de las ITUAC varían desde la bacteriuria asintomática hasta cuadros más graves como pielonefritis aguda, bacteriemia, urosepsis y muerte. Sin embargo, a veces resulta muy difícil diferenciar entre la bacteriuria asintomática de la ITUAC, ya que la presencia de neutrófilos en la orina, un buen predictor de ITU no complicada, no es un buen indicador de diagnóstico de ITUAC, como tampoco lo es la presencia de nitritos. En el diagnóstico de la ITUAC se exige la presencia de síntomas o signos compatibles en ausencia de otro foco, junto a piuria y un recuento > 1.000 UFC/ml de una única especie bacteriana. El hallazgo en el urocultivo de más de un microorganismo debe ser interpretado con cautela, ya que en el paciente sondado la infección a menudo es polimicrobiana<sup>3-5</sup>.

El proceso clave en las ITUAC es la formación del *biofilm*. El paso inicial es la adhesión y colonización bacteriana de la superficie interna del catéter, proceso que se ve favorecido por la respuesta inflamatoria local tanto por el traumatismo durante la inserción como por la presencia de un cuerpo extraño en la vejiga. Debido a ello se produce una disrupción del uroepitelio con pérdida de la capa de mucopolisacáridos y secreción de fibrinógeno y otras sustancias que favorecen la adhesión, el anclaje y la proliferación de las bacterias que acaban formando microcolonias que posteriormente se unen y extienden. De esta manera se forma el *biofilm*, constituido por bacterias y una matriz extracelular compuesta por diferentes componentes derivados tanto del huésped como de productos secreta-

dos por las bacterias. El *biofilm* supone una ventaja de supervivencia para los microorganismos ya que no pueden ser eliminados por la fuerza de arrastre del flujo urinario, son poco accesibles a la fagocitosis y adoptan formas vegetativas que son resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados<sup>6-9</sup>.

A diferencia de las ITU no asociadas a catéter adquiridas en la comunidad donde el principal microorganismo implicado es el *Escherichia coli uropatógeno*, en las ITUAC la diversidad de especies aisladas es mayor. En este sentido, los enterococos, que suelen aparecer muy abajo en la lista de microorganismos aislados en las ITU comunitarias, se sitúan en la segunda o tercera posición de los aislamientos bacterianos de las ITUAC. Conjuntamente las especies *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* son responsables del 15% al 30% de las ITUAC.

Asimismo, *E faecalis* y *E faecium* se encuentran entre los patógenos predominantemente aislados en las colonizaciones polimicrobianas de las superficies de catéteres urinarios permanentes. En este sentido los enterococos, pueden establecer una relación de comensalismo con otras bacterias, como *Pseudomonas spp* y *E coli*, tanto en las ITUAC como en las infecciones del pie diabético o de las úlceras de decúbito<sup>8-9</sup>.

Las causas que favorecen este cambio epidemiológico de las ITUAC con una cada vez mayor frecuencia del enterococo como agente causal implicado son múltiples:

1. Es un comensal habitual de la flora intestinal del ser humano, principal fuente de entrada de la ITUAC.
2. Debido a que los enterococos son altamente resistentes a circunstancias ambientales muy adversas de pH, temperatura, humedad y concentraciones de sal, puede ser transmitido también por el personal sanitario cuando la higiene de manos no es la adecuada y se ha tenido contacto previo con otro paciente institucionalizado que esté colonizado.
3. Cada vez hay una mayor evidencia de la potencial transmisión vía contaminación de alimentos, sobre todo procedentes de granjas de animales que usan antibióticos como en su día

lo fue la avoparcina que genera cepas de enterococos resistentes a vancomicina<sup>10,11</sup>.

4. El enterococo produce diversas moléculas que favorecen la adhesión, colonización y persistencia sobre determinadas superficies, ya sea un catéter urinario o biliar o las válvulas cardíacas nativas o protésicas. Entre estas moléculas destacan aquéllas que se adhieren o favorecen el anclaje a determinadas moléculas como el colágeno (adhesina Ace), la fibronectina (EfbA), o el fibrinógeno y otras proteínas de la matriz extracelular o las plaquetas, como el pilus asociado al biofilm y a la endocarditis (EbpA) o las sortasas A y C<sup>6</sup>.

5. El enterococo tiene resistencia intrínseca de bajo nivel a aminoglicósidos y a ciertos betalactámicos, especialmente *E faecium*, lo que puede provocar su selección en los pacientes que han sido sometidos a tratamientos antibióticos previos<sup>12</sup>.

6. El enterococo puede adquirir a través de elementos móviles (traspones, plásmidos...) de otras bacterias que condicionan resistencia adquirida a múltiples antibióticos. Este hecho tiene especial relevancia en aquellos pacientes que han recibido múltiples antibióticos especialmente cuando son prolongados en el tiempo<sup>13</sup>.

El artículo de González Hidalgo y col publicado en este número de Galicia Clínica pone de manifiesto la relevancia que tanto *E faecalis* como *E faecium* tienen en las ITUAC adquiridas en un hospital de tercer nivel y en los factores del huésped que las favorecen: edad, permanencia de la sonda > de 5 días, sexo femenino, demencia y uso previo de antibióticos, similar a los descritos por otros autores del entorno<sup>14</sup>.

El otro aspecto reseñable del artículo pone el foco sobre el problema de las resistencias antibióticas. Conviene recordar que, en el año 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de las bacterias que más preocupación e impacto podían tener en el ámbito de la salud humana mundial por los patrones de resistencia antibiótica, a veces a múltiples familias, y que, por lo tanto, deberían ser una prioridad en la investigación de nuevos fármacos. En esta lista de microorganismos, conocida con el acrónimo

ESKAPE, el *E faecium* resistente a la vancomicina figuraba dentro del grupo prioritario 2.

El enterococo es intrínsecamente resistente a las cefalosporinas y presenta una susceptibilidad reducida a las penicilinas. Esto se debe a la expresión de proteínas de unión a penicilina con baja afinidad (PBP-5) que se unen débilmente a los antibióticos betalactámicos y que les confieren resistencia de bajo nivel a penicilinas semi-sintéticas. *E. faecium* presentan valores de CIM para las penicilinas mucho más elevados que *E faecalis*, debido a una mayor producción de PBP5.

En el caso de los aminoglicósidos (AG), la resistencia suele ser intrínseca y de bajo nivel, relacionándose con modificaciones enzimáticas que en algunos casos son codificadas cromosómicamente e inducibles en la presencia del fármaco. La resistencia de alto nivel a AG puede ser ribosómica o mediante enzimas modificadoras<sup>11-13</sup>. La primera noticia tranquilizadora es que *E faecalis* sigue mostrando un patrón de sensibilidad próximo al 90% frente a ampicilina y próximo al 100% para glicopéptidos. Por el contrario, la situación es preocupante en *E faecium*, donde la ampicilina carece de actividad y, además, se detecta una elevada y creciente tasa de resistencia a glicopéptidos.

La mayoría de las resistencias del enterococo a la vancomicina (ERV) son adquiridas y mediadas por ocho operones *van* (*vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM*, and *vanN*), y un operon intrínseco (*vanC*). Los operones suelen estar asociados a transposones, el más conocido TN1546 asociado a *vanA*. Los ERV con genotipo *vanA* emergieron a finales de los 80 y principios de los 90 en los animales de granja, humanos sanos, productos alimenticios y muestras ambientales, ligándose por un lado al uso del glicopéptido avoparcina y, en países donde este antibiótico no se utilizó como EEUU al incremento en el consumo de vancomicina en las unidades de críticos. La diferencia entre vancomicina y teicoplanina se justifica porque la teicoplanina suele seguir manteniendo activa frente al enterococo en las mutaciones debidas al ERV genotipo *VanB*<sup>11-13</sup>. También es preocupante la resistencia al linezolid mediante genes transferibles, en su mayoría

optrA, en enterococos de animales productores de alimentos y alimentos de origen animal.

Por último, pero no por ello menos importante, hay que hacer una doble reflexión: la primera relacionada con el uso, y probablemente abuso, de la cateterización urinaria: la indicación de debe ser críticamente sopesada, valorando la ratio riesgo-beneficio, y el catéter debe permanecer colocado el menor tiempo posible. Además, es aconsejable establecer los paquetes de medidas (*bundles*) respecto a protocolizar todos los pasos a considerar y seguir cada vez que se realiza el sondaje, ya sea por personal médico o de enfermería, para mantener el riesgo de ITUAC lo más bajo posible. La segunda tiene que ver con la uso inapropiado de antibióticos, tanto en espectro como en duración, que condicionan por una parte la selección de bacterias resistentes en la microbiota intestinal, cutánea y genitourinaria que pueden provocar la transferencia de material genético asociado a la aparición de multirresistencias y que cuando condicionan una infección clínica, como la ITUAC, suponen un reto terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7:342–347.
2. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012.
3. Chant C, Smith OM, Marshall JC, Friedrich JO. Relationship of catheter-associated urinary tract infection to mortality and length of stay in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med*. 2011;39(5):1167–1173.
4. Macià MD, Del Pozo JL, Díez-Aguilar M, Guinea J. Microbiological diagnosis of biofilm-related infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(6):375–381.
5. Kranz J, Schmidt S, Wagenlehner F, Schneidewind L. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(6):83–88.
6. Ch'ng JH, Chong KKL, Lam LN, Wong JJ, Kline KA. Biofilm-associated infection by enterococci. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(2):82–94.
7. Tien BYQ, Goh HMS, Chong KKL, Bhaduri-Tagore S, Holec S, Dress R, Ginhoux F, Ingersoll MA, Williams RBH, Kline KA. Enterococcus faecalis Promotes Innate Immune Suppression and Polymicrobial Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Infect Immun*. 2017;85(12):e00378–17.
8. Gaston JR, Andersen MJ, Johnson AO, Bair KL, Sullivan CM, Guterman LB, White AN, Brauer AL, Learman BS, Flores-Mireles AL, Armbruster CE. Enterococcus faecalis Polymicrobial Interactions Facilitate Biofilm Formation, Antibiotic Recalcitrance, and Persistent Colonization of the Catheterized Urinary Tract. *Pathogens*. 2020;9(10):835.
9. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control*. 2004;32(3):177–83.
10. Brito-Zerón P, Nicolás-Ocejo D, Jordán A, Retamozo S, López-Soto A, Bosch X. Diagnosing unexplained fever: can quick diagnosis units replace inpatient hospitalization? *Eur J Clin Invest*. 2014; 44:707–718.
11. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control*. 2004;32(3):177–83.
12. Abat C, Huart M, Garcia V, Dubourg G, Raoult D. Enterococcus faecalis urinary-tract infections: do they have a zoonotic origin? *J Infect*. 2016; 73(4):305–313.
13. Torres C, Alonso CA, Ruiz-Ripa L, León-Sampedro R, Del Campo R, Coque TM. Antimicrobial Resistance in Enterococcus spp. of animal origin. *Microbiol Spectr*. 2018;6(4).
14. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2019;25(3):228–240.
15. Werneburg GT. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Current Challenges and Future Prospects. *Res Rep Urol*. 2022;14:109–133.
16. Turjeman A, Babich T, Pujol M, Carratalà J, Shaw E, Gomila-Grange A, Vuong C, Addy I, Wiegand I, Grier S, MacGowan A, Vank C, Cuperus N, van den Heuvel L, Leibovici L, Eliakim-Raz N; COMBACTE MAGNET WP5 RESCUING Study Group and Study Sites. Risk factors for enterococcal urinary tract infections: a multinational, retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(9):2005–2010.

