

CASO CLÍNICO: *Enterococcus faecium* portador de vanB en paciente oncohematológica: ¿fenotípicamente sensible? El reto de los VVE

Autores: Marta Ros Hernández, Leyre Darocas Garrigues

Hospital General Universitario de Castellón

Palabras clave: *Clostridioides difficile*, *Enterococcus faecium*, vanB, Vancomycin-Variable Enterococcus (VVE)

Nuestra paciente es una mujer de 64 años con diagnóstico de mieloma múltiple de cadenas ligeras (tipo Bence Jones), en tratamiento con esquema D-VRD (Darutumumab, Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona) y en seguimiento por el servicio de Hematología como candidata a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Entre sus antecedentes personales destacan: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, taquicardia y antecedente oncológico de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha resuelto en 2010 mediante cirugía conservadora, hormonoterapia y radioterapia.

La paciente fue derivada a nuestro hospital el 20/10/2023 desde otro centro por fracaso renal agudo en el contexto de infección por SARS-CoV-2. En el hospital de origen se diagnosticó COVID-19 con sobreinfección respiratoria, y se inició tratamiento con piperacilina/tazobactam y remdesivir. Durante su evolución presentó shock séptico y oligoanuria, por lo que se derivó a nuestro hospital para valoración de terapia renal sustitutiva. Se rotó antibioterapia a meropenem ajustado a función renal e inició hemodiálisis, que fue bien tolerada. Tras varias sesiones, y con mejoría progresiva de la función renal, se suspendió la hemodiálisis el 31/10.

Durante los cuatro días siguientes al final de la hemodiálisis la paciente presentó un cuadro de diarrea acuosa sin productos patológicos de hasta 5 deposiciones al día, asociada a dolor abdominal difuso y febrícula. Se solicitó detección de *Clostridioides difficile* en heces y coprocultivo. El test de cribado para *Clostridioides difficile*, que combina la detección de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) y de la toxina A/B, fue positivo para ambos. Se realizó el estudio complementario de la detección del gen de la toxina B *tcdB* por PCR (GeneXpert®) siendo el CT=21. No se detectaron los genes de la toxina binaria ni el ribotipo hipervirulento 027. El resultado del coprocultivo fue "flora bacteriana normal". Se instauró tratamiento con vancomicina oral durante 10 días, con excelente respuesta clínica y normalización del tránsito intestinal. Durante el ingreso no se solicitaron cultivos de vigilancia. Fue dada de alta el 10/11.

El 14/01/2024 ingresó de forma programada para la realización de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que se llevó a cabo el 18/01. Durante su estancia presentó un episodio de diarrea acuosa autolimitado. Se cursó un coprocultivo en el que se observó una disbacteriosis con crecimiento abundante de *Enterococcus faecium*, que fue identificado por espectrometría de masas (MALDI-TOF). Debido al contexto epidemiológico del hospital (con elevada incidencia de infecciones y pacientes colonizados por enterococos resistentes a glucopéptidos) se realizó detección molecular de genes de resistencia a la vancomicina mediante amplificación isotérmica (eazyplex®), que fue positiva para el gen *vanB*.

Se interpretó como colonización intestinal por *E.faecium* portador de *vanB* y se notificó a los servicios de Medicina Preventiva y Hematología, instaurándose medidas de aislamiento de contacto. El enterococco resistente a vancomicina fue aislado también en los cultivos rectales de vigilancia posteriores. Fue dada de alta el 14/02.

El 14/03 la paciente reingresó por fiebre sin foco claro y progresivo deterioro renal, se trató empíricamente con piperacilina/tazobactam. Fue trasladada a UCI el 15/03 por sepsis grave y shock séptico, falleciendo al día siguiente pese a las medidas intensivas y a la administración empírica de meropenem y daptomicina.

Unas horas después del exitus se positivizaron los hemocultivos extraídos el día 15/03. Mediante el panel sindrómico de sepsis de PCR multiplex (FilmArray® BioFire®) se identificó *Enterococcus faecium* y se detectó el gen de resistencia "VAN" (el panel no distingue entre *vanA* y *vanB*). El microorganismo fue también aislado en cultivo e identificado por MALDI-TOF como *E.faecium*. El antibiograma realizado mediante sistema VITEK® mostró sensibilidad a vancomicina (CMI 1 mg/L). A continuación se muestra la sensibilidad del aislado:

Antibiótico	CMI (mg/L)	Interpretación EUCAST
Ampicilina	>16	Resistente
Vancomicina	1	Sensible*
Teicoplanina	0,5	Sensible
Linezolid	1	Sensible
Daptomicina	2	Sensible

Pregunta 1

¿Cuál es el tratamiento de elección según las guías clínicas actuales de *Clostridioides difficile* en nuestro caso?

- a) Metronidazol oral
- b) Vancomicina oral
- c) **Fidaxomicina oral**
- d) Vancomicina intravenosa

Según las últimas guías vigentes (IDSA/ECCMID 2021) la fidaxomicina oral constituye el tratamiento de infección del primer episodio de infección por *C. difficile* ya que:

- Ha demostrado la no inferioridad en el tratamiento frente a la vancomicina oral.
- Ha demostrado una mayor eficacia respecto a la vancomicina en la prevención de recurrencias dada su acción esporocida y a su espectro de acción más restringido que preserva mejor la microbiota intestinal y reduce el riesgo de seleccionar bacterias multirresistentes, como *Enterococcus faecium* portador de gen *van*.

Aunque la vancomicina oral sigue siendo una alternativa válida, su mayor impacto ecológico sobre la microbiota puede favorecer la colonización y posterior infección por enterococos resistentes.

En el caso presentado, el uso previo de vancomicina oral pudo haber contribuido a la selección de una cepa de *Enterococcus faecium* portadora del gen *vanB* que posteriormente también se aisló en sangre.

Cabe destacar que la vancomicina intravenosa no es efectiva en el tratamiento de la colitis por *C. difficile*, ya que no alcanza concentraciones terapéuticas en la luz intestinal.

Pregunta 2

¿Por qué se informó el aislamiento de *Enterococcus faecium* en el coprocultivo?

- a) Porque *E. faecium* tiene capacidad de producir enteritis
- b) Por una mala interpretación del microbiólogo al encontrarse en cultivo puro
- c) Porque el coprocultivo se asemeja a un cultivo de vigilancia en el contexto del control epidemiológico
- d) Ninguna de las anteriores es correcta.

En condiciones habituales, el aislamiento de *Enterococcus faecium* en un coprocultivo no se informa, ya que este microorganismo forma parte de la microbiota intestinal normal y no es un agente causante de enteritis.

En el caso presentado, debido al contexto epidemiológico del hospital (con una alta incidencia de enterococos resistentes a vancomicina), el coprocultivo fue tratado de manera similar a un cultivo de vigilancia: se identificó *E. faecium* en crecimiento abundante y se estudió la presencia de genes de resistencia mediante técnicas moleculares, detectándose el gen *vanB*.

Este abordaje se justifica como parte de una estrategia de vigilancia activa y control de brotes en hospitales debido al riesgo de transmisión y al potencial impacto clínico. La detección de estos microorganismos justifica la adopción de precauciones de contacto estrictas y la notificación inmediata a los servicios de Medicina Preventiva.

Pregunta 3

¿Cómo debería actuar el microbiólogo ante este antibiograma y los resultados obtenidos?

- a) Es sensible a vancomicina, puede tratarse con este antibiótico
- b) Se interpreta como resistente a vancomicina sin realizar ninguna otra comprobación y debe informarse como tal
- c) Debería hacer un E-test para confirmarlo
- d) Debería realizar pruebas moleculares y fenotípicas complementarias

El hemocultivo fue positivo por PCR múltiple para *Enterococcus faecium* y también se detectó la presencia del gen de resistencia "VAN". Sin embargo, el estudio fenotípico de sensibilidad mostró una CMI de vancomicina de 1 mg/L, dentro del rango de sensibilidad según EUCAST.

Esta discrepancia entre la resistencia genotípica y la sensibilidad fenotípica, junto con un antecedente documentado de colonización intestinal por *E. faecium* portador del

gen *vanB*, planteó la necesidad de realizar pruebas complementarias a la cepa aislada del hemocultivo.

Para descartar la presencia de heteropoblaciones y/o fallos técnicos se realizaron las siguientes acciones:

- Repetir el antibiograma a partir de una única colonia, obteniéndose el mismo valor de CMI
- Repetir la detección molecular del gen *van* por amplificación isotérmica, también sobre la misma colonia, confirmando nuevamente la presencia del gen *vanB*.
- Realizar subcultivo en medio selectivo como CHROMID® VRE (bioMérieux) que resultó negativo.

La concordancia entre los resultados fenotípicos y moleculares en una única colonia descartó la presencia de heteropoblaciones, por lo que se consideró que se trataba de una cepa VVE (Vancomycin-Variable-Enterococi).

Los VVE son cepas que portan genes de resistencia (*vanA* o *vanB*) pero que, bajo condiciones estándar de laboratorio, pueden expresar niveles bajos o nulos de resistencia fenotípica. Ocurren cuando mutaciones en el grupo de genes *van* dan como resultado un desajuste fenotípico/genotípico. Esto supone un riesgo clínico relevante, ya que pueden inducir fallo terapéutico si se tratan con vancomicina, además de que su resistencia puede no ser detectada fácilmente si no se sospechan.

Pregunta 4

¿Por qué un *Enterococcus faecium* portador del gen *vanB* puede presentar sensibilidad fenotípica a vancomicina?

- a) Por mutaciones en los sistemas de regulación del operón
- b) Por la expresión inestable o transitoria del operón
- c) Porque mantienen el gen *vanB* en plásmidos parcialmente degradados o con promotores inactivos
- d) **Todas las anteriores son ciertas**

En este caso, los hallazgos microbiológicos podrían indicar la presencia de un VVE, un fenómeno de creciente importancia clínica. Estas cepas de *Enterococcus faecium*, portadoras del gen *vanB* (o *vanA*), pueden no expresar fenotípicamente la resistencia a vancomicina, lo que dificulta su detección en el antibiograma. Esta discrepancia entre genotipo y fenotipo puede conducir a interpretaciones erróneas, uso inadecuado de antibióticos y fallos terapéuticos.

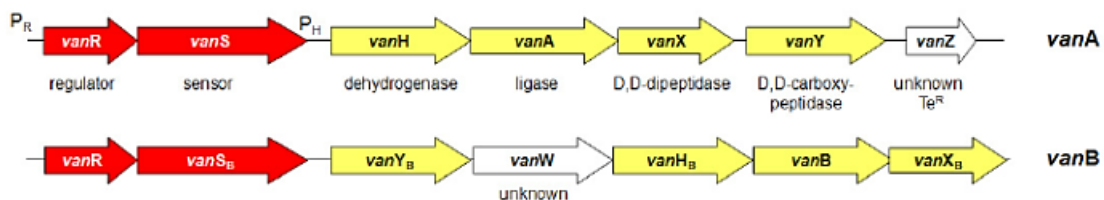
La razón por la que una cepa portadora del gen *vanB* puede mostrar sensibilidad a vancomicina en pruebas fenotípicas estándar se explica por varios factores moleculares:

- El sistema de resistencia *vanB* requiere la activación del operón a través del sistema de señalización de dos componentes (*vanR/vanS*). En ausencia de vancomicina o si existen mutaciones en estos reguladores, la expresión del

operón puede ser mínima o nula, dando lugar a una CMI dentro del rango considerado “sensible”

- La expresión inestable o transitoria del operón también puede observarse en ausencia de presión antibiótica, generando falsos perfiles de sensibilidad
- Algunas cepas pueden mantener el gen *vanB* en plásmidos parcialmente degradados o con promotores inactivos, lo que impide la producción efectiva de la maquinaria de resistencia.
- Se han descrito también mecanismos como la interferencia transcripcional o silenciamiento epigenético del operón, aunque aún están siendo estudiados.

Este fenómeno implica un riesgo clínico relevante: aunque el antibiograma indique sensibilidad, la exposición a vancomicina puede inducir rápidamente la expresión del operón *vanB* y desencadenar un fallo terapéutico. Por ello, las guías actuales recomiendan no considerar sensible ninguna cepa que porte *vanB*, independientemente de su CMI in vitro.



Pregunta 5

En caso de no haber sido exitus la paciente, ¿cómo se debería haber tratado la bacteriemia por este microorganismo?

- Con vancomicina
- Con teicoplanina
- Con linezolid
- Con daptomicina + un betalactámico

Una bacteriemia por *Enterococcus faecium* portador del gen *vanB* fenotípicamente sensible debe de manejarse igual que una bacteriemia por *Enterococcus faecium* genotípicamente y fenotípicamente resistente. El tratamiento con vancomicina estaría contraindicado por el alto riesgo de fallo terapéutico asociado a la posible inducción de la resistencia.

El tratamiento de elección sería la combinación de daptomicina con un betalactámico (ampicilina, ceftarolina o ertapenem) aprovechando el efecto balancín (see-saw effect). Este fenómeno se basa en que el betalactámico, al alterar la estructura de la pared celular del microorganismo, aumenta la susceptibilidad de la bacteria a la acción de la daptomicina, potenciando su eficacia bactericida.

Bibliografía

1. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 7;73(5):e1029–e1044. doi:10.1093/cid/ciab549
2. Alam R, Cohen N, Freitag CS, Chase M, Johnson JK, Harris AD, et al. Heteroresistance to vancomycin in *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol*. 2002 Feb;40(2):714–7. doi:10.1128/JCM.40.2.714-717.2002. PMID: 11825982; PMCID: PMC88352
3. Satlin MJ, Chen L, Patel G, Gomez-Simmonds A, Weston G, Kim AC, et al. Keeping us on our toes: a review of what clinicians need to know about vancomycin-variable *Enterococcus*. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3(1):e1. doi:10.1017/ash.2022.346
4. Kamboj M, Cohen N, Gilhuley K, Babady NE, Seo SK, Sepkowitz KA. Vancomycin-variable *Enterococcus faecium*: in vivo emergence of vancomycin resistance in a vancomycin-susceptible isolate. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1766-8. doi:10.1128/JCM.00355-14.
5. Cattoir V, Leclercq R. Vancomycin-variable enterococci can give rise to constitutive resistance during antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1773-4. doi:10.1128/AAC.02307-12.
6. Werner G. Current trends of emergence and spread of vancomycin-resistant *Enterococci*. In: Pana M, editor. *Antibiotic Resistant Bacteria – A Continuous Challenge in the New Millennium*. Rijeka: InTech; 2012. p. 153–68. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/34696>
7. Smith JR, Barber KE, Raut A, et al. β -Lactam combinations with daptomycin provide synergy against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1738–1743. doi:10.1093/jac/dkv007. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv007>
8. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435–86. doi:10.1161/CIR.0000000000000296
9. Mensa J, Soriano A. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2025*. 35ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2025